

(19)



(10) LT 3005 B

(12) PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: 3005

(51) Int.Cl.⁵: A61K 31/145

(21) Paraiškos numeris: IP111

(22) Paraiškos padavimo data: 1992 05 29

(41) Paraiškos paskelbimo data: 1994 03 25

(45) Patento paskelbimo data: 1994 08 25

(31,32,33) Prioritetas: 9111773.9, 1991 05 31, GB

(72) Išradėjas: Harry Jalonen, FI Risto Lammlintausta, FI

(73) Patento savininkas: Orlon yhtymä Oy, Orionintie 1, 02200 Espoo, FI

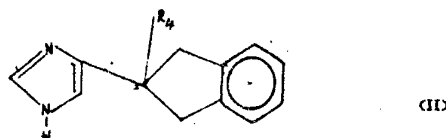
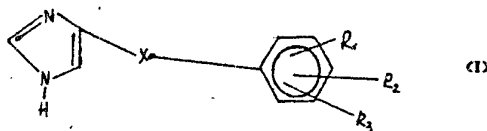
(74) Patentinis patikėtinis: Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas: Tam tikrų terapiškai aktyvių 4-pakeistų imidazolų panaudojimas perodinių farmacinių preparatų gamybai

(57) Referatas:

Šis išradimas skirtas perodiniam preparatui, susidedančiam iš terapiškai aktyvaus junginio, apibrėžti formule

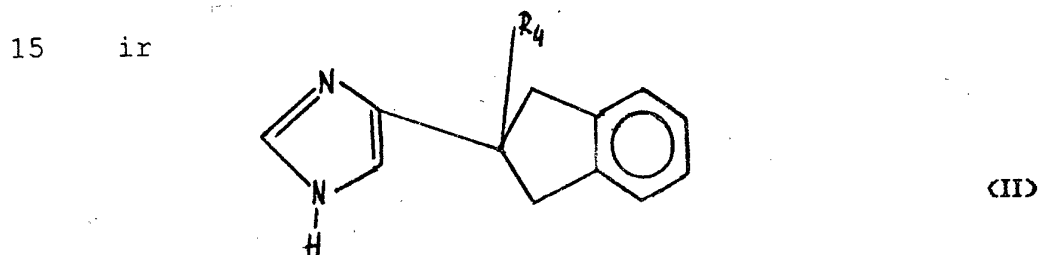
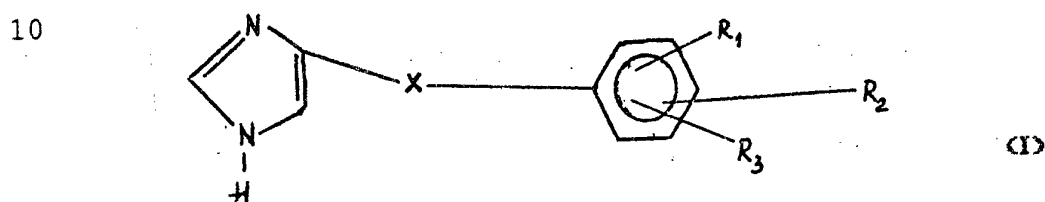
arba



kurioje R_1 , R_2 ir R_3 , gali būti vienodi arba skirtingi, yra H, CH_3 , C_2H_5 arba Cl; X yra $\text{CH}=\text{CH}$ arba $(\text{CH}_2)_n$, kur n yra nuo 1 iki 3 arba X yra $-\text{C}(\text{OR}_5)\text{H}-$, kur R_5 yra metilas arba etilas; R_4 yra vandenilis arba grynasis alkilas, turintis nuo 1 iki 4 anglies atomų. Perodinis junginių įvedimas gali būti atliekamas preparatais, paruoštais tepalo, emulsijos, pavidalo, tirpalo, kremo, drebučių arba perodinio tvarsčio pavidalo.

Šis išradimas skirtas tam tikrų žinomų terapiškai aktyvių imidazolų, pakeistų 4-toje pozicijoje, panaudojimui farmacinių perodinių (skiriamų įvesti į organizmą per odą) preparatų gamybai. Tokie perodiniai preparatai taip pat aprašomi šiame išradime.

Terapiškai aktyvūs 4-pakeisti imidazodai aprašomi bendromis formulėmis



20 kur R_1 , R_2 ir R_3 , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra H, CH_3 , C_2H_5 arba Cl; X yra $\text{CH}=\text{CH}$ arba $(\text{CH}_2)_n$, kur n yra nuo 1 iki 3 arba X yra $-\text{C}(\text{OR}_5)\text{H}-$, kur R_5 yra metilas arba etilas; R_4 yra vandenilis arba grynasis alkilas, turintis nuo 1 iki 4 anglies atomų.

(I)-osios ir (II)-osios formulų nariai yra gerai žinomi kaip stiprūs ir selektyvūs α_2 -adrenoreceptorių aktyvūs veiksniai. (I)-osios formulės junginiai yra α_2 -adrenoreceptorių antagonistai, tuo tarpu (II)-osios formulės junginiai yra α_2 -adrenoreceptorių antagonistai. Šie junginiai dėl jų farmakologinių savybių yra naudingi plačioje terapijos srityje. (I)-osios formulės junginiai yra atskleisti, pvz., Europos Patentų publikacijose 24829, 34473, 34474 ir 72615, (II)-osios formulės junginiai yra aprašyti EP 198492. EP 24829 atskleidžia įvairius (I)-osios formulės narius, kai H yra $-\text{CH}_2$ arba $-\text{C}(\text{OR}_5)\text{H}-$, kaip aktyvius

antihipertoninius, antiopinius, diuretinus, trankvilizacinius, raminančius, analgetinius ir priešūždegiminius veiksnus. Vienas narys, 4-(2,3-dimetilbenzil)-1H-imidazolas, kurio trivialus pavadinimas yra detomidinas, yra komerciškai naudojamas kaip veterinarinis skausmą raminantis, injekcinis preparatas, skirtas stambių gyvulių, ypač arklių, gydymui. EP 34473 atskleidžia (I)-osios formulės junginius, kur X yra $(CH_2)_n$ ir n yra didesnis už 1, kaip vertingus veiksnus hipertoninės ligos gydymui. EP 34474 atskleidžia (I)-osios formulės junginius, kur X yra $CH=CH$, kaip vertingus antihipertoninius, antitrombozinius, antigrybelinius ir antimikrobinus veiksnus. EP 72615 taip pat aprašo (I)-osios formulės junginius, kur X yra $-C(CH_3)H-$, kaip naudingus antihipertoninius veiksnus. Vienas narys, 4-[α -metil-2,3-dimetilbenzil]-1H-imidazolas, kurio trivialus pavadinimas medetomidinas, toliau buvo atskleistas patente US 4783477 ir juo buvo pradėta prekiauti kaip veterinariniu skausmą mažinančiu, raminančiu injekciniu preparatu, skirtu mažiems gyvuliams. EP 183492 atskleidžia (II)-osios formulės narius kaip naudingus α_2 -adrenoreceptorius antagonistus. Atipamezolas, kuris yra (II)-osios formulės junginys, kur R_4 yra etilas, yra aprašytas anksčiau paminėtame patente kaip naudingas detomidino pakeitimas. Šis junginys taip pat pažymėtas kaip injekcinis preparatas šiam tikslui, ypač kaip medetomidino pakeitimas. EP 183492 siūlo daugiau įvairių (II)-osios formulės junginių, turinčių antidiabetinį, antidepresinį ir antiastminį poveikį, taikymų.

Daugelyje terapinių panaudojimų reikia pastoviai, vienodai paskirti vartoti tam tikrą aktyvų agentą. Daugelis junginių, ypač (II)-osios formulės junginiai, iš pradžių blogai veikia medžiagų apykaitą. Todėl šie junginiai netiktų naudoti i. vidų. O injekcijos daugelyje terapijos sričių yra nepatogios. Tokiais

jie apjungia ir naudojimo per burną patogumą, ir aukštą injekcijų biotinkamumą.

5 Šis išradimas skirtas perodiniams (I)-osios ir (II)-osios formulių junginių įvedimui, taip pat tinkamam preparatui iš jų.

10 Tik maža dalis parduodamų terapiškai aktyvių medžiagų yra tinkamos perodiniams paskyrimams dėl daug skirtingų farmakokinetinių ir farmakologinių priežasčių. Tačiau vienas labiausiai ribojančių taikymo faktorių yra fizikinės-cheminės pačių terapiškai aktyvių medžiagų savybės. Kad junginys galėtų įsiskverbti į odą, jis turi turėti tiek lipofilinių (riebalus sugeriančių),
15 tiek hidrofilinių (vandenį sugeriančių) savybių atitinkamomis proporcijomis. Toks tinkamas lipofilinių ir hidrofilinių savybių santykis nėra labai įprastas vaistinėms medžiagoms. Vaistų savybė įsiskverbti į odą gali būti prognozuota pagal jų pasidalinimo koeficientą P oktanolįje/vandenyje. Žinoma, kad junginiai, turintys optimalų pasidalinimo koeficientą, įsiskverbia į odą geriau, negu junginiai su žemesniu arba aukštesniu pasidalinimo koeficientu. Šis optimalus pasidalinimo koeficiento dydis yra skirtingas skirtingoms junginių rūšims.
25

(I)-osios ir (II)-osios formulių junginiai įrodė turi optimalų pasidalinimo koeficientą, tuo būdu, daranti juos naudingais perodiniams įvedimams.

30

Perodinis (I)-osios ir (II)-osios formulių junginių įvedimas gali būti vykdomas dviem skirtingais keliais: (i) sumaišant terapiškai aktyvius junginius su tinkamais farmaciniais nešėjais (paprastai įsiskverbimą padidinančiais), kad sugarytume tepalus, emulsijas,
35 pavilgius, tirpalus, kremus, drebučius, pleistrus ir panašiai, kur dažniausiai fiksuotas minėtų preparatų kiekis turi būti uždėtas ant tam tikros odos srities,

arba (ii) įjungiant terapiškai aktyvią medžiagą į perodinę perdavimo sistemą pagal vieną iš alternatyvų, pavaizduotų 1 pav. Perodiniai vaistų perdavimo būdai gali būti suskirstyti į 3 bendrus tipus (1 pav., nuo A iki C). 1A pav. rodo perodinę priemonę, apimančią a) vaistams nepralaidų užpakalinį sluoksnį ir b) lipnųjį sluoksnį, kuris pritvirtina tvarstį prie odos. Šiame preparate vaistai sumaišomi lipniame sluoksnyje. 1B pav. rodo priemonę, apjungiančią užpakalinį sluoksnį (a), lipnųjį sluoksnį (b) ir matricinį sluoksnį (c), dažniausiai padarytą iš polimerinės medžiagos, kurioje paskirstomi vaistai. Greitis, kuriuo vaistai išskiriami iš šio preparato, yra kontroliuojamas polimerinės matricos. Trečia tokių priemonių rūšis yra rezervuarinė sistema pagal 1C pav., apimanti (a) vaistų nepraleidžiantį sluoksnį; (b) lipnųjį sluoksnį; vaistus praleidžiančią membraną (d), kuri pritvirtinta prie vienos minėto užpakalinio sluoksnio pusės, kad nustatytų mažiausiai vieną vaistų rezervuarą ten ir (e) vaistus arba mišinį iš jų minėtame vaistų rezervuare. Tuo atveju vaistai rezervuare yra paprastai skysčio arba drebučių pavidalo. Vaistams pralaidi membrana kontroliuoja greitį, kuriuo vaistai paskirstomi po odą.

25 Terminas "tinkamas farmacinis nešėjas" reiškia netoksišką, farmaciškai priimtina nešėją, įjungiantį, pvz., polietileno glikolio, propileno glikolį, izopropanolį, etanolį, oleino rūgštį, N-metilpirolidoną, sezamo aliejų, alyvų aliejų, metilo alkoholių, tepalus, vazeliną ir parafiną arba jų mišinį. Tinkamai išsiskverbimo padidintojai sudaryti iš, pvz., prisotintų ir neprisotintų riebių rūgščių ir jų esterių, alkoholių, monogliceridų, dietanolaminų, N,N-dimetilaminų, tokių kaip linoleno rūgštis, linolenilo alkoholis, oleino rūgštis, oleino alkoholis, stearino rūgštis, stearilo alkoholis, palmitino rūgštis, palmitilo alkoholis, miristino rūgštis, miristilo alkoholis, 1-dodekanolis, 2-dodekanolis, laurino

rūgštis, dekanolis, kaprino rūgštis, oktanolis, kaprilo rūgštis, 1-dodecilazacikloheptan-2-onas, parduodamas rinkoj kaip AZONE, etilo kaprilatas, izopropilo miristatas, heksametileno lauramidas, heksametileno palmitatas, kaprilo alkoholis, decilmetilsulfoksidai, dimetilsulfoksidai, salicilo rūgštis ir jos dariniai, N,N-dietilo-m-toluamidas, krotamitonai, 1-pakeistas azacikloalkan-2-onas, polietileno glikolio monolauratas ir kiti junginiai, suderinami su terapiškai aktyviais (I)-os ir (II)-os formulų junginiais ir nešėjais ir turintys išsiskverbimą didinantį aktyvumą.

Geriausi vaistų įvedimo greičiai yra 0.1-1000 µg/val odos plotui, kurio dydis 2-90 cm², geriausiai 10-30 cm². Vaistų kiekis, paskirstomas odoje, gali būti kontroliuojamas eilės faktorių, tokių kaip odos plotas, vaistų pridėjimo laipsnis, santykį reguliuojančios membranos panaudojimas, išsiskverbimo didintojai ir t.t.

Užpakalinis sluoksnis gali būti lankstus arba nelankstus, ir tam tinkančios medžiagos yra celofanas, celiuliozės acetatas, etilceliuliozė, vinilacetato-vinilchlorido kopolimerai, polietileno paraftalatai, nailonas, polietilenas, polipropilenas, poliesterio juostelės, polivinilideno chloridas, padengtas lanksčiu pluoštiniu apdangalu, tokiu kaip popierius, audinys ar aliuminio folija.

Lipnus sluoksnis susideda iš, pvz., polisiloksanų, poliizobutilenų, poliakrilatų, poliuretanų, etilen-vinilo acetato kopolimerų, polieterio amido blokinių polimerų, poliizobuteno, polistireno-izopreno kopolimerų, polistireno-butadieno kopolimerų. Geriausilipalai yra akrilatai, siloksanai ir poliuretanai.

Vaistus praleidžianti membrana gali būti padaryta iš tokių medžiagų, kaip, pvz., polietilenas,

polipropilenas, etileno vinilo acetato kopolimerai, polikarbonatai, polivinilo chloridas, poliakrilato polimerai, polisulfono polimerai, polivinilodienai, polivinilodenai, poliesteriai ir poliizobutilenai.

5

Geriausia matrica yra bevandenė matrica, tokia kaip natūralios arba dirbtinės gumos ar kitos polimerinės medžiagos, sutirštinta mineralinė alyva arba, pvz., naftos drebučiai. Geriausiai čia tinka

10

etileno/vinilacetato kopolimeras.

EKSPERIMENTAI

Analitinis HPSC (H Juliet-Pakardo skystinės chromatografijos) metodas

15

Visiškai automatizuota (Hewlet-Packard, JAV) skystinė chromatografija susideda iš siurblio 1090, autokolektoriaus (prabos išrinkėjo), autoinjektoriaus (79847A) ir fiksuoto bangos ilgio UV detektoriaus, 210 nm (79881A). Chromatogramos, išlaikymo laikai, viršūnių sritys buvo registruojamos integratoriumi 3393. Atskyrimai buvo atliekami, esant 37°C temperatūrai labai švarioje 35*4.6mm plieninėje kolonoje (užpildytoje 3- μ m sferinių siliciu sūrištų oktadecilsilano dalelių; HS-3 C-18, (Perkin-Elmer, JAV). Mobili fazė buvo sudaryta iš įvairių acetonitrilo mišinių: 0.05 M vandeninio fosfato buferinio tirpalo pH 7.4, turinčio 0.004 M dimetiloktilamino. Tekėjimo greitis buvo 0.8 ml/min.

20

25

30

Kratomos kolbos akivaizdaus pasiskirstymo koeficiento metodas

35

Akivaizdaus pasiskirstymo koeficientas P' (pasiskirstymo koeficientas P joniniams junginiams iš dalies jonizuotoje būsenoje) buvo nustatytas skirtingiems arilalkilo imidazolo dariniams prie

skirtingų pH-dydžių (7.4; 3.0, apie 5, 7 ir 9) pagal tokią procedūrą: junginiai buvo ištirpinti oktanoliu prisotintame fosfato buferiniame tirpale (0.1 M su atitinkamu pH), panaudojant modifikuotą metodą, aprašytą klonidinui ir struktūriškai artimiems imidazolams (Trimmermans et. al Naunyn-Schmid. Arch. Pharmacol. 300, p. 217, 1977), esant pradinei vandeninio fosfato buferinio tirpalo koncentracijai 200µM. Vandens fazė buvo kratoma su buferiniu tirpalu, prisotintu n-oktanoliu (vandeniniams buferio ir oktanolio tūriams esant arba 10 : 1, arba 20 : 1) vieną valandą kambario temperatūroje (20 - 22°C) ir tada ekvilibruojama, leidžiant stovėti 20 valandų. Mažiausiai trys paraleliniai testai buvo daryti kiekvienu atveju. Prabos buvo paimtos iš vandens fazės, ir junginio koncentracija buvo analizuojama pagal HPSC metodą, aprašytą anksčiau. Akivaizdaus pasiskirstymo koeficientas (P') (žinant pH) gali būti paskaičiuotas iš šios lygties:

20

$$P' = (C_0 - C_1) V_{Aq} / C_1 V_{Oct}$$

kur C_0 yra pradinė ir C_1 yra galutinė (po suskaidymo) testinių junginių koncentracija vandens fazėje. V_{Aq} ir V_{Oct} yra atitinkamai vandens ir oktanolio fazių tūriai.

25

ISISKVERBIMO Į ODA MATAVIMAI MĖGINTUVĖLYJE

Odos pavyzdžių gydymas

30

Visuose isiskverbimo ir odos/tirpiklio suskaidymo eksperimentuose, apie kuriuos čia rašoma, buvo naudojama žmogaus oda iš šlaunies srities, gautą iš skrodimo. Odos pavyzdžiai (≈1 mm storio), turintys epidermį ir dalį dermos, buvo paimti dermatomu (Elema HM94, Šveicarija). Epidermis buvo atskirtas nuo dermos Chandrasekaran et al metodu (Am. J. Chem. Eng. J. 22, p.828, 1976), palaikant odą šiltame (60°C) vandenyje 60

35

sekundžių. Po izoliacijos epidermis buvo išdžiovinamas tarp popieriaus lapų, supjaustytas į smulkesnius gabalėlius ir saugomas aliuminio folijoje polietileno maišeliuose 4°C temperatūroje ne ilgiau, kaip 4 savaites.

Įsiskverbimo eksperimentai

Dvi skirtingos rūšies difuzijos kameros buvo panaudotos eksperimente: Franz tipo difuzinė kamera, baigtinės dozės metodas (Franz, Curr. Probl. Dermatol. 7, p. 58, 1978), (FDC - 400, difuzijos skystis 1,77 cm², imtuvo tūris 11.5 - 12.0 ml, Grown Glass Company, Inc. JAV) buvo panaudotas tepalo patikrinimui ir polimero formulavimui. Visiems kitiems eksperimentams buvo naudojamos DC 100 B Side - BiSide tipo difuzinės kameros, difuzijos sritis 0.79 cm², donoro ir imtuvo kameros tūris 3.4 ml, Grown Glass Company Inc., JAV. Magnetinio baro maišymas (500 rpm) abiem kamrų tipams buvo generuotas su pavaros kronšteinu (VSC - 1, Grown Glass Company Inc. JAV). Abiejų tipų kameros buvo padarytos iš stiklo ir išbandytos 37°C temperatūroje (MGW Lauda, MS tipas, Vokietija).

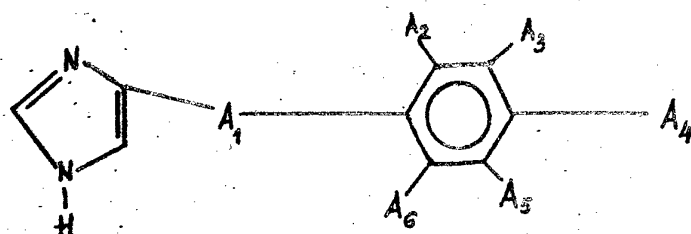
Saugomos odos (epidermio) pavyzdžiai prieš naudojimą buvo tikrinami vizualiai ir mikroskopu, kad nebūtų defektų. Įsiskverbimo eksperimente epidermio pavyzdys buvo pritvirtintas tarp dviejų kameros sistemos dalių. Kad būtų išvengta nutekėjimų, keturi epidermio pavyzdžio kampai buvo ištempti už sistemos kontaktinės srities. Epidermio pavyzdžiai buvo hidratuojami iš abiejų pusių per naktį su vandeniniu fosfato buferiniu tirpalu 0.05 pH 7.4 (6.9 g NaH₂PO₄·H₂O/1 vandens, pH priderintas prie 7.4 su 10 M NaOH) imtuvo pusėje (gyvybinga epidermio pusė) ir donoro pusėje (raginio sluoksnio pusė) tuo pačiu tirpikliu, tepalu ar pleistru (be šlapinančio reagento - penetranto), naudojamų kaip penetranto donoro formulavimas dabartiniame į odą

išiskverbimo eksperimentė. Kitą rytą po hidracijos visą
 naktį išiskverbimo į odą eksperimentas prasidėjo, visų
 pirma, pašalinant donoro formulavimą ir imtuvo tirpalus
 iš difuzinės kameros: šviežias vandeninis fosfato
 5 buferinis tirpalas pH 7.4 buvo pridėtas į imtuvo pusę
 (FDC - 400 11.5 ml ir DC 100B 3.4 ml) ir formulavimo
 tūris, dabar sudarytas iš žinomo penetranto molekulių
 kiekio, buvo pridėtas prie donoro pusės. Ypatingas
 dėmesys buvo skiriamas, kad išvengtume oro pūslių
 10 odos paviršiuje. 1.0 ml pavyzdžiai (DC 100B) ir 0.4 ml
 (FDC - 400) buvo pašalinami iš imtuvo kameros kas
 kiekvieną laiko intervalą ir pakeičiami tokio pat tūrio
 šviežiu imtuvo tirpalu. Pavyzdžiai paskui buvo
 nagrinėjami HPSC metodu, aprašytu anksčiau. Buvo daromi
 15 pataisymai (dėl praradimų iš ankstesnių prabų),
 skaičiuojant kumuliacinį vaistų, išiskverbusių į odą,
 kiekį. Penetranto išiskverbimas į odą per epidermį buvo
 pavaizduotas penetranto Q (μg) vaistų, išiskverbusių į
 odą, kumuliacinio kiekio diagramoje vs kartą per
 20 valandą. Kreivės nuolydis ir perkirtimas ant X-ašies
 (vėlavimo laikas) buvo nustatyti tiesine regresija.
 Penetranto srautas J ($\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$) buvo paskaičiuotas iš
 nuolydžio μg penetranto/h, žinant odos paviršiaus
 plotą, kuriame vyko difuzija. Išiskverbimo konstanta k_p
 25 buvo paskaičiuota iš formulės $k_p = J/C$, kur J atstovauja
 kietos būsenos srautą, o C - donoro koncentracijas.
 Rezultatai pateikti I - VII lentelėse.

Buvo paruoštos trys skirtingos tepalų rūšys iš dviejų
 30 tikrintų junginių (kodo nr 253 AII ir 1248): vandeninis
 (1), hidrofilinis (2) ir lipofilinis (3) tepalai, IV-
 VI. VII-ta lentelė rodo pleistro formulavimo pavyzdį,
 kuris iliustruoja išradimą.

I lentelė

Tirtų arilalkilo imidazolo junginių molekulinė struktūra.



(1)

Nr. Junginys	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅	A ₆
1 247 AII	CH ₂	H	H	H	CH ₃	H
2 248 AII	CH ₂	H	H	CH ₃	H	H
3 207 AIV	CH ₂	CH ₃	H	H	H	CH ₃
4 253 AII	CH ₂	H	H	H	CH ₃	CH ₃
5 867 AII	CH ₂	H	CH ₃	H	H	CH ₃
6 254 AII	CH ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H
7 257 CIII	CH ₂	Cl	H	H	H	Cl
8 207 AVI	OC ₂ H ₅ CH	CH ₃	H	H	H	CH ₃
9 1248	antipamezolas					
10 305 BII	CH=CH	CH ₃	H	H	H	CH ₃
11 304 AII	(CH ₂) ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃
12 1424 AII	CH ₂	H	H	H	Cl	Cl

II lentelė

Donoro tirpalo pH įtaka poodinei 253 AII absorbcijai per žmogaus lavono epidermį 37°C temperatūroje.

5

pH	Konc. mg/ml	Joniz. laip- snis %	Srautas ±SD µg/cm ² h	$k_p \cdot 10^{-4}$ cm/h	Įsiskverbimo padidrinimo faktoriaus	Log P'
3.0	245.00	100.0	1.07 ±0.33	0.04	1	-0.66
5.1	34.39	98.9	2.13 ±0.48	0.62	14	0.67
6.9	1.00	59.1	1.73 ±0.15	17.25	394	nd
8.8	0.45	1.8	1.73 ±0.47	38.65	883	2.81

III lentelė

10 Donoro tirpalo pH įtaka poodiniam 1248 įsiskverbimui per žmogaus lavono odą 37°C temperatūroje.

pH	Konc. mg/ml	Joniz. laip- snis %	Srautas ± SD µg/cm ² h	$k_p \cdot 10^{-4}$ cm/h	Įsiskverbimo padidrinimo faktoriaus	Log P'
3.0	35.20	100.0	0.09*	<0.03	1	-0.33
5.0	10.18	99.2	0.37 ±0.03	0.37	14	1.02
7.4	0.30	33.4	1.55 ±0.31	52.30	1958	3.05
9.1	0.10	1.0	0.52 ±0.14	53.47	2002	3.66

* n = 1

15 Įsiskverbimo padidrinimo koeficientas II-oje ir III-oje lentelėse yra paskaičiuojamas kaip santykis $k_p \cdot 10^{-4}$ prie pH 3.0: $k_p \cdot 10^{-4}$ prie einamojo pH.

IV lentelė

Arilalkilo imidazolo junginių poodinio išsikverbimo per žmogaus lavono epidermį buferio pasiskirstymo koeficientai $\log^* P'$, esant pH 7.4, 37°C temperatūroje.

Nr.	Junginys	Srautas $\pm SD$ $\mu g/cm^2h$	Vėlavimo laikas h	$kp \cdot 10^{-3}$ cm/h	Log P'
1	247 AII	26.7 ± 5.4	1.0	5.5	2.21
2	248 AII	27.1 ± 2.2	1.0	5.9	2.26
3	207 AIV	40.3 ± 0.4	1.0	10.1	2.55
4	253 AII	4.0 ± 0.6	3.0	2.7	2.50
5	867 AII	13.0 ± 4.2	2.0	6.8	2.54
6	254 AII	36.8 ± 2.9	1.3	14.7	2.54
7	257 CIII	2.9 ± 0.7	1.7	2.8	2.96
8	207 AVI	1.9 ± 0.2	2.0	1.6	2.65
9	1248	1.6 ± 0.3	2.9	4.1	3.05
10	305 BII	4.9 ± 0.6	1.0	11.9	3.00
11	304 AIII	13.8 ± 3.3	1.0	27.5	3.08
12	1424 AII	3.7 ± 0.2	1.8	12.5	3.55

V lentelė

253 AII prasiskverbimo per žmogaus lavono odą 37°C temperatūroje priklausomybė nuo skirtingų tepalo sudarymo būdų.

5

Formulavimas		Srautas μg/cm ² h	k _p *10 ⁻⁶ cm/h
1.			
253 AII bazė	50 mg	0,458	9,2
ol. arach. (a)	100 "		
Cetylan (b)	100 "		
Aq. dest. (c)	750 "		
2.			
253 AII	50 mg	0,066	1,3
EG 1500 (d)	60 "		
PEG 400 (e)	120 "		
3.			
253 AII bazė	50 mg	1,965	39,3
Vazelinas	710 "		
Parafinas	240 "		

(a) arachisų aliejus

(b) cetilanas, emulguojantis vaškas

10 (c) distiliuotas vanduo

(d) polietileno glikolis vid. mol. svoris 1500

(e) polietileno glikolis vid. mol. svoris 400

15

20

VI lentelė

1248 prasiskverbimo per žmogaus lavono odą 37°C temperatūroje priklausomybė nuo skirtingų tepalo sudarymo būdų.

Formulavimas		Srautas μg/cm ² h	k _p *10 ⁻⁶ cm/h
1.			
1248 bazė	50 mg	0,855	17,1
Arach. aliejus	100 "		
Cetilanas	100 "		
Dest. vanduo	750 "		
2.			
1248 bazė	50 mg	00,053	1,1
PEG 1500	60 "		
PEG 400	120 "		
3.			
1248 bazė	50 mg	2,217	42,6
Vazelinas	710 "		
Parafinas	240 "		

5

VII lentelė. Pavyzdys, atstovaujantis perodini tvarstį.

Sandara

Junginys, aprašytas I-oje lentelėje, kaip laisva bazė arba jo farmaciškai priimtina druska	1 - 20%
Vazelinas	≈ 20%
Parafinas	≈ 5%
Silastinis elastomeras 382 Medical grade*	≈ 55%

10

Nuodugniai maišant, junginys sudedamas į vazelino ir parafino mišinį (I-as mišinys). Silastinis elastomeras yra sudedamas tiesiai į taros formą, į kurią supilamas

15

* Dow Corning Corporation, JAV

I-as mišinys ir krupščiai išmaišytas vulkanizuojantis agentas, katalizatorius M (Dow Corning). Šiai formulotei leidžiama vulkanizuotis 48 valandas kambario temperatūroje, apsaugojus nuo šviesos.

5

Ši formulotė duoda srauto greitį per odą $0.1 - 2 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ ribose junginiams, apibrėžtiems 1-ame punkte.

10

15

20

25

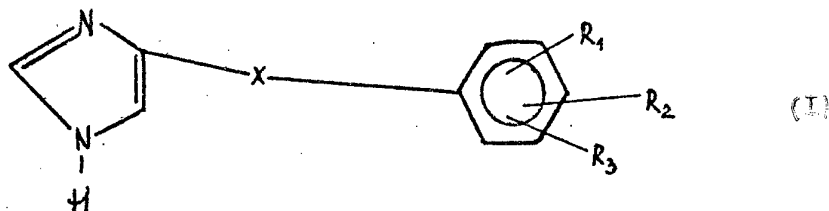
30

35

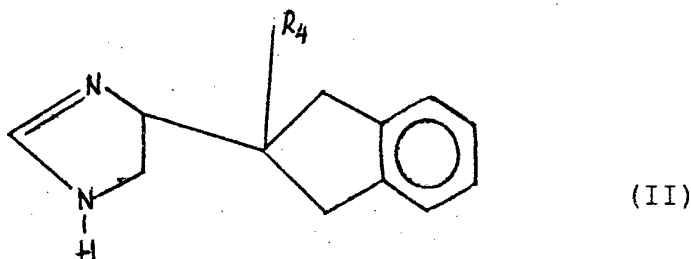
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Perodinis preparatas, susidedantis iš terapiškai aktyvaus 4-pakeisto imidazolo, apibrėžto formule

5



10 arba



15

kurioje R_1 , R_2 ir R_3 , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, yra H , CH_3 , C_2H_5 arba Cl ; X yra $CH=CH$ arba $(CH_2)_n$, kur n yra nuo 1 iki 3 arba X yra $-C(OR_5)H-$, kur R_5 yra metilas arba etilas; R_4 yra vandenilis arba normalus alkilas, turintis nuo 1 iki 4 anglies atomų.

20

2. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad jis turi tepalo, emulsijos, drebučių,
pavilgio, tirpalo arba kremo pavidalą.

25

3. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad jis yra perodinė perdavimo sistema,
apimanti kraštinį vaistų nepraleidžiantį sluoksnį ir
lipnųjį sluoksnį, kuriame paskleisti vaistai.

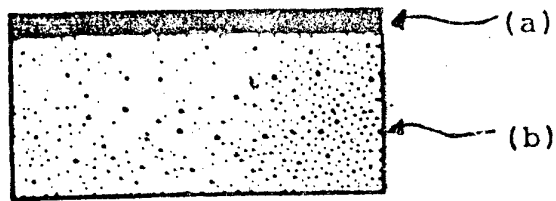
30

4. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad jis yra perodinė perdavimo sistema,
susidedanti iš vaistų nepraleidžiančio kraštinio
sluoksnio, lipnaus sluoksnio ir matricos sluoksnio,
kuriame yra paskleisti vaistai.

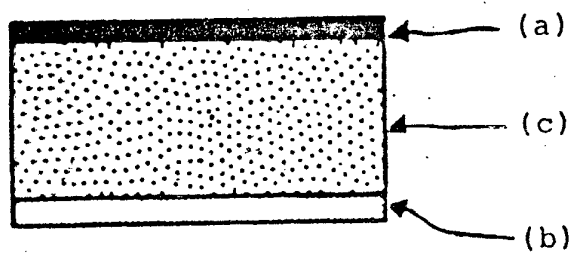
35

5. Preparatas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad matricos sluoksniš yra padarytas iš
polimerinės medžiagos.

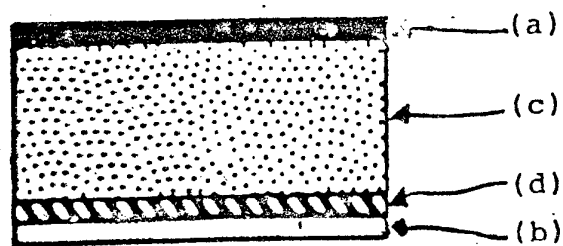
- 5 6. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad jis yra periodinė perdavimo sistema,
apimanti kraštinį vaistų nepraleidžiantį sluoksnį;
lipnųjį sluoksnį; vaistams pralaidžią membraną,
pritvirtintą prie vienos aukščiau paminėto sluoksnio.
10 pusės, kad sudarytų ten bent vieną vaistų rezervuarinę
erdvę, ir vaistai arba jų mišinys aukščiau
paminėto rezervuaro viduje.



(A)



(B)



(C)

Fig. 1