

(11) Patent numeris: **3130**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 31/145**

(21) Paraiškos numeris: **IP112**

(22) Paraiškos padavimo data: **1992 05 29**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 07 15**

(45) Patent paskelbimo data: **1994 12 25**

(31,32,33) Prioritetas: **9111732.5, 1991 05 31, GB**

(72) Išradėjas:

Harry Jalonen, FI

Arto Karjalainen, FI

(73) Patent savininkas:

Orlon-yhtymä Oy, Orlonintie 1, 02200 Espoo, FI

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

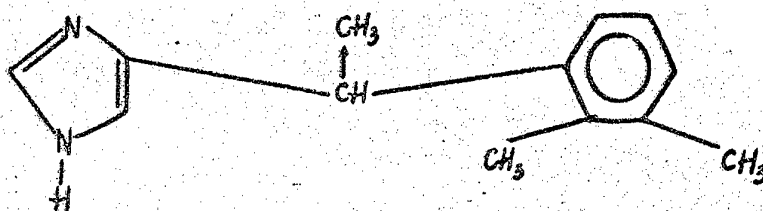
Tam tikrų medetomidino druskų ir jo optiškai aktyvių enantiomerų panaudojimas vaistų periodinio įvedimo greičio reguliavimui

(57) Referatas:

Šis išradimas skirtas tam tikrų medetomidino ir jo optiškai aktyvių enantiomerų, ypač jo d-enantiomero, panaudojimui periodinio vaistų įvedimo greičio reguliavimui. Lipofilinės druskos, sumaišytos su hidrofiliniais tirpikliais, ir hidrofilinės druskos, sumaišytos su lipofiliniais tirpikliais, gerai įsiskverbia per odą.

Šis išradimas skirtas tam tikrų medetomidino druskų ir jo optiškai aktyvių enantiomerų, ypač d-enantiomero, panaudojimui vaistų periodinio įvedimo greičio reguliavimui.

Medetomidinas arba 4-[α -metil-2,3-dimetilbenzil]-1H-imidazolas, kuris aprašomas formule



yra gerai žinomas α_2 -adrenoseptorinis agonistas. Šis junginys EP 72615 buvo atskleistas kaip antihipertoninis agentas, o patente US 4783477 - kaip veterinarinis ramiantis ir skausmą mažinantis preparatas mažiems gyvuliams. EP 270267 atskleidžia medetomidino pritaikymą nervinių susirgimų gydymui. EP 300652 atskleidžia optiškai aktyvius medetomidino enantiomerus. Pažymėtinas d-enantiomeras, kurio trivialus pavadinimas deksmedetomidinas, kuris yra rinktinis ir stiprus α_2 -adrenoseptorinis agonistas. EP 331374 atskleidžia perioperatyvų medetomidino ir deksmedetomidino, kaip anestezinių medžiagų veikimo pagerintojų, pritaikymą.

Daugelyje terapinių panaudojimų reikia nuolatinio, pastovaus aktyvaus agento įvedimo. Daugelis junginių žinomi turi gana blogą biotinkamumą dėl ekstensyvaus pradinio vaistų metabolizmo. Todėl tokie junginiai netinka paskyrimams į vidų per burną. O injekcijos daugelyje terapijos sričių yra nepatogios. Tokiais atvejais alternatyva yra periodiniai (vaistai įvedami į organizmą per odą) įvedimai, kadangi jie apjungia ir paskyrimų į vidų per burną patogumą, ir aukštą injekcijų biotinkamumą.

Tik maža dalis komerciškai turimų terapiškai aktyvių medžiagų yra tinkamos periodiniams paskyrimams dėl daugelio 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), tiek hidrofilinių (vandenį sugeriančių) savybių atitinkamomis proporcijomis. Toks tinkamas šių savybių santykis nėra labai įprastas vaistinėms medžiagoms. Vaistų savybė įsiskverbti į odą gali būti prognozuota pagal jų akivaizdaus pasidalinimo koeficientą P santykyje oktanoli/vanduo. 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.

Medetomidinas ir jo optiškai aktyvūs enantiomerai įrodė turėti optimalų pasidalinimo koeficientą, tuo būdu, daranti jį tinkamu periodiniams paskyrimams.

Fig.1 parodytos periodinės perdavimo sistemos trijų tipų konfigūracijos.

Fig.2 rodo priklausomybę tarp pasidalinimo koeficiento ir srauto per odą.

Periodiniai medetomidino junginių ir jo optiškai aktyvių nentiomerų įvedimai gali būti atliekami dviem skirtingais keliais: (I) sumaišant terapiškai aktyvius junginius su tinkamais farmaciniais nešėjais (paprastai įsiskverbimą padidinančiais), sudarant tepalus, emulsijas, pavilgus, tirpalus, kremus, drebučius, mišinius, pleistrus ir panašiai, kur geriausia fiksuota minėtų preparatų kiekį uždėti ant tam tikros odos

srities, arba (II) įjungiant terapiškai aktyvią medžiagą į periodinę perdavimo sistemą pagal vieną iš alternatyvų, pavaizduotų Fig.1. Periodiniai vaistų perdavimo aparatai gali būti suskirstyti į 3 bendrus tipus (Fig.1., nuo A iki C). A rodo periodinę priemonę, apimančią a) vaistams nepralaidų užpakalinį sluoksnį ir b) lipnųjį sluoksnį, kuris pritvirtina tvarstį prie odos. Šiame preparate vaistai sumaišomi lipniame sluoksnyje. B atstovauja priemonę, apjungiančią užpakalinį sluoksnį (a), lipnųjį sluoksnį (b) ir matricinį sluoksnį (c), geriausia iš polimerinės medžiagos, kuriame paskirstomi vaistai. Greitis, kuriuo vaistai išskirstomi iš šio preparato, yra kontroliuojamas polimerinės matricos. Trečia tokių prietaisų rūšis yra rezervuarinė sistema pagal C, apimanti (a) vaistų nepraleidžiantį sluoksnį; lipnųjį sluoksnį (b); vaistams pralaidžią membraną (d), kuri atitinkamai pritvirtinta prie užpakalinio sluoksnio taip, kad susidarytų mažiausiai viena vaistų rezervuarinė kamera tarp membranos ir užpakalinio sluoksnio, ir (e) vaistus arba jų mišinį minėtame rezervuare. Tuo atveju vaistai yra paprastai skysčio arba drebučių pavidalo. Vaistams pralaidi membrana kontroliuoja greitį, kuriuo vaistai išskiriami į odą.

25 Terminas "tinkamas farmacinis nešėjas" reiškia netoksišką, farmaciškai priimtina nešėją, įjungiant, pvz., polietileno glikolį, propileno glikolį, izopropanolį, etanolį, oleino rūgštį, N-metilpirolidoną, sezamo aliejų, alyvų aliejų, metilo alkoholio tepalą, vazeliną ir parafiną arba jų mišinius.

35 Tinkami išiskverbimo 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, oleilo alkoholis, stearino

- rūgštis, stearilo alkoholis, palmitino rūgštis, palmitilo alkoholis, miristino rūgštis, miristilo alkoholis, 1-dodekanolis, 2-dodekanolis, laurino rūgštis, dekanolis, kaprino rūgštis, oktanolis, 5 kaprilino rūgštis, 1-dodecilazacikloheptanas-2-onas, parduodamas rinkoje kaip AZONE, etilo kaprilatas, izopropilo miristatas, heksametileno lauramidās, heksametileno palmitatas, kaprilo alkoholis, decilmetilsulfoksidās, dimetilo sulfoksidās, salicilo 10 rūgštis ir jos dariniai, N,N-dietilo-m-toluamidās, krotamitonās, 1-pakeistas azacikloalkanas-2-vienās, polietileno glikolio monolauratas ir kiti junginiai, suderinami su medetomidinu ir jo optiškai aktyviais enantijomerais, ipakavimu ir turintys išikverbimą 15 didinantį aktyvumą.

- Geriausio vaistų paskyrimo greičiai yra 0.1-1000 $\mu\text{g/h}$ odos plotui, kurio dydis 2-90 cm^2 , geriausiai 10-30 cm^2 . Vaistų kiekis, pakirstomas odoje, gali būti 20 kontroliuojamas eilės faktorių tokių kaip odos plotas, vaistų koncentracija, greitai reguliuojančios membranos panaudojimas, išiskverbimo didintojai ir t.t.

- Užpakalinis sluoksnis gali būti lankstus arba 25 nelankstus, ir tam tinkančios medžiagos yra celofanas, celiuliozės acetatas, etilceliuliozė, vinilacetato-vinilchlorido kopolimerai, polietileno paraftalatai, nailonas, polietilenas polipropilenas, poliesterio juostelės, polivinilideno chloridas, padengtas lanksčiu 30 pluoštiniu apdangalu, tokiu kaip popierius, audinys ar aliuminio folija.

- Lipnus sluoksnis susideda iš, pvz., polisiloksanų, poliizobutilenų, poliakrilatų, poliuretanų, etilen- 35 vinilo acetato kopolimerų, poliizobuteno, polistireno-izopreno kopolimerų. Geriausio lipalai yra akrilatai, siloksanai ir poliuretanai.

Vaistus praleidžianti membrana yra sudaryta iš tokių medžiagų, kaip, pav., polietilenas, polipropilenas, etileno vinilo acetato kopolimerai, polikarbonatai, polivinilo chloridas, piliakrilato polimerai, polisulfono polimerai, polivinilodienai, polivinilodenai, poliesteriai ir poliizobutilenai.

10 Geriausia matrica yra bevandenė matrica, tokia kaip natūralios arba dirbtinės odos ar kitos polimerinės medžiagos, sutirštinta mineralinė alyva arba, pvz., naftos drebučiai. Geriausiai tai ikūnija etilo/vinilacetato kopolimerai, silikonai ir poliuretanai.

15 EP 413487 atskleidžia deksmedetomidino periodinį preparatą. Šioje publikacijoje sakoma, kad bazės forma yra geresnė negu rūgščių priemonių druskos. Buvo išvardintos įvairios organinės ir neorganinės druskos. Tačiau visos paminėtos druskos buvo hidrofolinėmis druskomis, t.y. neorganinių rūgščių druskomis ir 20 organinių rūgščių druskomis su trumpomis alkilo grandinėmis. Situacija skirtinga karboksilinių rūgščių druskoms su ilgomis alkilo grandinėmis, tokioms kaip dekanoatas, t.y. karboksilinių rūgščių 5-16 anglies atomų druskoms, kurios turi alifatinę mažiausiai 5 25 anglies atomų grandinę. Tokios druskos nepamintos EP 413487 druskų sąrašė. Mūsų eksperimentai parodė, kad medetomidino dekanoato iš hidrofiliinio tirpiklio, tokio kaip: etanolis vanduo prasiskverbimas iš esmės aukštesnis negu bazės ir neorganinių rūgščių 30 hidrofolinių druskų ir trumpų organinių rūgščių, tokių kaip acetatas ir propionatas.

Iš kitos pusės, mes nelauktai nustatėme, kad hidrofolinės medetomidino druskos, tokios kaip trumpos 35 grandinės karboksilo rūgštys, ypač acetatai ir propionatai, parodo puikų išsikverbimą iš lipofiliinio tirpiklio, tokio kaip izopropilo miristatas. Abiejų šių

druskų srautas yra žymiai aukštesnis negu bazei arba dekanatui.

EKSPERIMENTAI

5

Medetomidino druskų paruošimas

Ekvivalentinis medetomidino bazės ir rūšties kiekis etanolio tirpale maišomas 2 valandas 40°C temperatūroje. Etanolis išgarintas ir druskos iškristalizuotos iš įvairių toluolo ir acetono arba dichlormetano ir heksano mišinių.

1 lentelė. Medetomidino druskų lydimosi temperatūra

Druska	Lydymosi temperatūra °C	
citratas	apie	54
HCl	apie	168,177
acetatas	apie	90
propionatas	apie	65
dekanatas	nekrystalinis	
laisva bazė	apie	108

Analitinis aukšto slėgio skysčio chromatografijos metodas (ASSC)

20 Visiškai automatizuotas (Hewlet-Packard, JAV) skysčio chromatografas susideda iš siurblio 1090, autokolektoriaus (prabos išrinkėjo), autoinjektoriaus (79847A) ir fiksuoto bangos ilgio 200 nm (79881 A), UV detektoriaus. Chromatogramos, išlaikymo laikai, viršūnių
25 pikai buvo registruojami integratoriumi 3393. Atskyrimai atliekami 37°C temperatūroje labai švarioje 35,4x4,6 mm plieninėje kolonoje, užpildytoje 3- μm sferinėmis oktadecilsilano-silicio dalelėmis; HS-3 C-18 (Perkin-Elmer, JAV), Mobilui fazė susideda iš skirtingų

acetonitrilo mišinių; 0,05 M vandeninio fosfato buferinio tirpalo pH 7.4, turinčio 0,004 M dimetiloktiloamino. Tūrinis srauto greitis buvo 0,8 ml/min.

5

Kratomos kolbos akivaizdaus pasiskirstymo koeficiento metodas

10

Akivaizdaus pasiskirstymo koeficientai skirtingoms medetomidino druskoms buvo nustatyti, ištirpinant šias druskas oktanolio prisotintame vandenyje, panaudojant vieną iš modifikuotų būdų, aprašytų klonidinui ir struktūriškai susijusiems imidazolams (Timmermans ir kt. Naunyn-Schmid. Arch. Pharmacol. 300, p. 217, 1977), esant pradinei koncentracijai vandens fazėje 200 μM. Vandens fazė buvo kratoma su vandeniu prisotintu n-oktanolio (vandens fazės/oktanolio tūriai buvo arba 10:1, arba 20:1) vieną valandą kambario temperatūroje (20°-22°C) ir tada išsluoksniuojama, leidžiant stovėti 20 valandų. Mažiausiai trys paraleliniai testai buvo daryti kiekvienu atveju. Prabos buvo paimtos iš vandens fazės, ir junginio koncentracija buvo analizuojama pagal ASSC metodą, parašytą anksčiau. Akivaizdaus pasiskirstymo koeficientas (P') gali būti paskaičiuotas iš lygties:

25

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

30

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

ISISKVERBIMO Į ODA MATAVIMAI MĖGINTUVELYJE

Odos pavyzdžių gydymas

- 5 Visuose isiskverbimo ir odos/tirpiklio suskaidymo eksperimentuose, apie kuriuos čia rašoma, buvo naudojami žmogaus oda iš šlaunies srities, gauta iš skrodimo. Odos pavyzdžiai ($\approx 1\text{mm}$ storio), turintys epidermį ir dalį dermos, buvo paimti dermatomu (Elemo
- 10 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 sekundžių. Po izoliacijos epidermis buvo išdžiovintas tarp popieriaus lapų, supjaustytas į
- 15 smulkesnius gabalėlius ir saugomas aliuminio folijoje polietileno maišeliuose 4°C temperatūroje ne ilgiau, kaip 4 savaites.

Isiskverbimo eksperimentai

- 20 Eksperimentuose buvo panaudotos vertikalios Franz tipo difuzijos kameros (Franz, Curr. Probl. Dermatol. 7, p. 58, 1978), (FDC - 400, difuzijos sritis 1.77cm^2 , imtuvo tūris 11.5 - 12.0ml, Crown Glass Company, Inc. JAV).
- 25 Magnetinio baro maišymas (500 apsis./min.) abiems kamerų tipams buvo generuotas su pavaros kronšteinu (VSC - 1, Crown Glass Company Inc. JAV). Kameros buvo padarytos iš stiklo ir išbandytos 37°C temperatūroje (MGW Lauda, MS tipas, Vokietija).
- 30 Saugomos odos (epidermio) pavyzdžiai prieš naudojimą buvo tikrinami vizualiai ir mikroskopu, kad nebūtų defektų. Isiskverbimo eksperimente epidermio pavyzdys buvo pritvirtintas tarp dviejų kameros sistemos dalių.
- 35 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 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /l 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 įsiskverbimo eksperimente. Kitą rytą po hidracijos visa naktį įsiskverbimo į odą eksperimentas prasidėjo, visu pirma, pašalinant donoro formulavimą ir imtuvo tirpalus iš difuzinės kameros: šviežias vandeninis fosforo buferinis tirpalas pH 7.4 buvo pridėtas į imtuvo pusę (11.5 ml) ir formulavimo tūris, dabar sudarytas iš žinomo penetranto molekulių kiekio, buvo pridėtas prie donoro pusės. Ypatingas dėmesys buvo skiriamas, kad išvengtume oro pūslių odos paviršiuje, 0.4 ml pavyzdžiai buvo šalinami iš imtuvo kameros kas laiko intervalą ir pakeičiami tokio pat tūrio šviežiu imtuvo tirpalu. Pavyzdžiai paskui buvo nagrinėjami HPSC metodu, aprašytu anksčiau. Buvo daromi pataisymai (dėl praradimų iš ankstesnių prabų), skaičiuojant kumuliacinį vaistų, įsiskverbusių į odą, kiekį. Penetranto įsiskverbimas į odą per epidermį buvo pavaizduotas penetranto Q (μg) vaistų, įsiskverbusių į odą, kumuliacinio kiekio diagramoje vs kartų per valandą. Krėivės 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. Įsiskverbimo konstanta k_p buvo paskaičiuota iš formulės $k_p = J/C$, kur J atstovauja kietos būsenos srautą, o C - donoro koncentracijas. Rezultatai pateikti II - V-oje lentelėse.

II lentelė

Įvairių medetomidino druskų išsiskverbimas į žmogaus
lavono epidermį 37°C iš EtOH: H₂O 1:1 tirpalo, visu
5 druskų koncentracija 5 mg/ml paskaičiuota kaip bazė,
receptoriaus buferinis fosfato tirpalas pH 7.4.

Druska	Tir- palo pH	Prisotinimo laipsnis %	Srautas ± SD μg/cm ² h	Log P	kp.10 ⁻³ cm/h
HCL	4.4	1	0.4 ± 0.1	0.03	0.09
Citratas 0.5 ekv.	5.8	1	0.7 ± 0.2	0.35	0.1
Acetatas	6.3	1	1.3 ± 0.4	0.76	0.26
Propionatas	6.4	0	1.4 ± 0.1	1.05	0.27
Dekanoatas	6.4	12	4.1 ± 0.2	2.21	0.81
Bazė	8.0	8	2.1 ± 0.2	2.26	0.42

Skirtumas tarp visų druskų porų srauto yra statistiškai
10 patikimas (P<0.05).

Srauto ir paskirstymo koeficiento tarpusavio parabolinę
priklausomybę šešiams skirtingiems druskų pavidalams
ilustruoja 2-as pav. ir formulė

15

$$\log(J) + 1 = -0.164 \cdot (\log P)^2 + 0.757 \cdot (\log P) + 0.589$$

$$n = 6; r = 0.961; P < 0.021$$

20

Srautas per odą pasirodė valdomas pasiskirstymo
koeficiento, ir jo maksimumas buvo apie $\log P = 2.2$,

- kuřis minimas kaip optimalus diapazonas įsiskverbimui į odą (Guy et. al. Pharm. Res. 5, p. 753, 1988). Parabolinė priklausomybė tarp įsiskverbimo į odą ir penetranto pasiskirstymo koeficiento vaistams ir kitiems junginiams buvo aprařyta anksčiau Lien ir kt. J. Soc. Cosmet. Chem. 24, p. 371, 1973; Michaels ir kt. AlChE J. 21, p. 985, 1975 ir Holgaard ir kt. J. Contr. Rel. 2, p. 111, 1985.
- 10 Fig.2 parodo, kad medetomidino druskos, duodančios tą patį arba geresnį srautą, negu laisva bazė, yra log P - diapazone 1.2 - 3.4 (tirpale oktanolis/vanduo). Šis diapazonas atstovauja druskas, turinčias optimalų lipofiliškumą, ir šios druskos yra lipofilinių karboksilinių rūgščių, turinčių nuo 4 iki 16 anglies atomų, druskos.

III-ia lentelė

- 20 Etanolio koncentracijos donoro tirpale įtaka medetomidino bazės ir dekanato poodinei absorbcijai 37°C temperatūroje.

Donoro tirpalas EtOH:H ₂ O	Druska	Konc. kaip bazė mg/ml	pH	Srautas ± SD μg/cm ² h	kp.10 ⁻³ cm/h
0:100	Dekan.	0.44	6.4	2.5 ± 0.5	5.6
0:100	Bazė	0.32	7.7	1.6 ± 0.0	5.2
20:80	Dekan.	2.08	6.2	6.9 ± 0.7	3.3
20:80	Bazė	1.40	8.2	4.2 ± 0.3	3.0
50:50	Dekan.	42.05	6.4	26.7 ± 0.7	0.6

Donoro tirpalas EtOH:H ₂ O	Druska	Konc. kaip bazė mg/ml	pH	Srautas ± SD μg/cm ² h	kp.10 ⁻³ cm/h
50:50	Dekan.	42.05	6.4	26.7 ± 0.7	0.6
50:50	Bazė	63.17	8.1	23.1 ± 0.5	0.4
100:0	Dekan.	79.03		35.0* ± 14.0	0.4
100:0	Bazė	92.00		17.2* ± 3.3	0.2

* Skirtumas tarp srauto dydžių yra statistiškai patikimas (P<0.05).

IV-ta lentelė

Išvairių medetomidino druskų įtaka poodiniam srautui ir išsiskverbimo per žmogaus lavono epidermį 37°C temperatūroje iš prisotintų izopropilmiristato donoro tirpalų konstantai.

Druska	Konc. kaip bazė mg/ml	Srautas ± SD μg/cm ² h	kp.10 ⁻³ cm/h
Dekanoatas	169.96	2.6 ± 0.2	0.02
Propionatas	225.55	24.0 ± 5.9	0.11
Bazė	5.27	5.2 ± 1.0	0.99
Acetatas	27.30	54.2 ± 11.7	1.99

Skirtumas tarp visų srauto dydžių (išskyrus dekanato ir bazės poros palyginimą) yra statistiškai patikimas (P<0.05).

V-ta lentelė

Medetomidino bazės ir dekanoto poodinės absorbcijos per žmogaus lavono epidermį 37°C temperatūroje iš buferinio vandens tirpalo greitis

Donoro tirpalo pH	Druska	Konc. kaip bazė mg/ml	Srautas ± SD μg/cm ² h	kp.10 ⁻³ cm/h
5.0	Dekan.	3.516	0.51 ± 0.05	0.15
5.0	Bazė	3.200	0.09 ± 0.01	0.03
7.4	Dekan.	0.309	1.04 ± 0.03	3.35
7.4	Bazė	0.272	0.60 ± 0.04	2.20
7.4+0.3 mg/ml dekano rūgštis	Bazė	0.276	0.80 ± 0.14	2.91

Skirtumas tarp visų srauto dydžių porų (išskyrus dekanato pH 5 ir bazės pH 7.4 poros palyginimą) yra statistiškai patikimas (P<0.05).

VI-ta lentelė

Donoro tirpalo pH įtaka medetomidino poodiniam prasi-
skverbimui per žmogaus lavono epidermį 37°C tempe-
ratūroje.

5

pH	Konc. baze mg/ml	Joniz. laips- nis %	Srautas ± SD μg/cm ² h	kp.10 ⁻⁴ cm/h	Padidėj. faktoriaus	logP
3.0	130.00	100.0	0.22 ± 0.04	0.02	1	-0.42
5.1	11.06	99.1	0.43 ± 0.14	0.39	23	0.88
6.9	1.00	62.4	1.34 ± 0.39	13.36	775	nd
8.9	0.43	1.6	1.41 ± 0.30	32.59	1891	3.08

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Perodinis preparatas, susidedantis iš aktyvaus
ingrediento ir nešėjo, b e s i s k i r i a n t i s
5 tuo, kad jo aktyvus ingredientas yra medetomidinas.

2. Preparatas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n-
t i s tuo, kad jis yra tepalo, emulsijos, pavilgo,
10 tirpalo, drebučių arba kremo pavidale.

3. Preparatas pagal 1 punktą, kuris yra perodinė
perdavimo sistema, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
ji sudaryta iš vaistų nepraleidžiančio kraštinio
sluoksnio ir lipnaus sluoksnio, kuriame paskirstomas
15 medetomidinas.

4. Preparatas pagal 1 punktą, kuris yra perodinė
perdavimo sistema, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
ji susideda iš vaistų nepraleidžiančio kraštinio
20 sluoksnio, lipnaus sluoksnio ir matricos sluoksnio,
kuriame paskirstomi vaistai.

5. Preparatas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad jo matricos sluoksnis pagamintas iš
25 polimerinės medžiagos.

6. Preparatas pagal 1 punktą, kuris yra perodinė
perdavimo sistema, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
ji susideda iš vaistų nepraleidžiančio kraštinio
30 sluoksnio, lipnaus sluoksnio ir vaistus praleidžiančios
membranos, pritvirtintos taip, kad mažiausiai vienas
vaistų rezervuaras būtų tarp minėtos membranos ir
kraštinio sluoksnio, medetomidinui arba jo mišiniui
esant tame vaistų rezervuare.

7. Medetomidino druska arba jos optiškai aktyvus enantiomeras su C_5 - C_{16} karboksilo rūgšties junginiu, turinčiu alifatinę mažiausiai 5 anglies atomų grandinę.
8. Medetomidino dekanatas arba optiškai aktyvūs enantiomerai.
9. Perodinis preparatas, susidedantis iš aktyvaus ingrediento ir nešėjo, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo aktyvus ingredientas yra medetomidino lipofilinė druska arba jos optiškai aktyvus enantiomeras, o nešėjas yra hidrofilinis tirpiklis.
10. Preparatas pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo lipofilinė druska yra 5-6 anglies atomų karboksilo rūgšties druska, turinti mažiausiai 5 anglies atomų alifatinę grandinę.
11. Preparatas pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo druska yra dekanatas.
12. Preparatas pagal bet kurią iš 9-11 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo hidrofilinis tirpiklis yra etanolio-vandens mišinys.
13. Preparatas pagal bet kurią iš 9-12 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra tepalo, emulsijos, pavilgo, tirpalo, drebučių arba kremo pavidalo.
14. Preparatas pagal bet kurią iš 9-12 punktų, kuris yra perodinė perdavimo sistema, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ji sudaryta iš vaistų nepraleidžiančio kraštinio sluoksnio ir lipnaus sluoksnio, kuriame paskirstomas aktyvus ingredientas.
15. Preparatas pagal bet kurią iš 9-12 punktų, kuris yra perodinė perdavimo sistema, b e s i s k i r i a n t i s

tuo, kad ji susideda iš vaistų nepraleidžiančio kraštinio sluoksnio, lipnaus sluoksnio ir matricos sluoksnio, kuriame paskirstomas aktyvus ingredientas.

5 16. Preparatas pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo matricos sluoksnis pagamintas iš polimerinės medžiagos.

10 17. Preparatas pagal bet kurią iš 9-12 punktų, kuris yra perodinė perdavimo sistema, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ji susideda iš vaistų nepraleidžiančio kraštinio sluoksnio, lipnaus sluoksnio ir vaistus praleidžiančios membranos, pritvirtintos prie kraštinio sluoksnio taip, kad mažiausiai vienas vaistų
15 rezervuaras susidarytų tarp minėtos membranos ir kraštinio sluoksnio, vaistams arba jų mišiniui esant minėto vaistų rezervuaro viduje.

20 18. Perodinis preparatas, susidedantis iš aktyvaus ingrediento ir nešėjo, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo aktyvus ingredientas yra medetomidino hidrofiline druska arba jos optiškai aktyvus enantiomeras, o nešėjas yra lipofilinis tirpiklis.

25 19. Preparatas pagal 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo hidrofiline druska yra parenkama iš grupės druskų, turinčių logaritminį akivaizdaus pasiskirstymo koeficientą 0.2-1.5 ribose mišinyje oktanolis-vanduo.

30 20. Preparatas pagal 18 arba 19 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo lipofilinis tirpiklis yra izopropilo mirištatas.

35 21. Preparatas pagal bet kurią iš 17-20 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra tepalo, emulsijos, pavilgo, tirpalo, drebučių arba kremo pavidalo.

22. Preparatas pagal bet kuri iš 17-20 punktų, kuris yra periodinė perdavimo sistema, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji sudaryta iš vaistų nepraleidžiančio kraštinio sluoksnio ir lipnaus sluoksnio, kuriame paskirstomas aktyvus ingredientas.

23. Preparatas pagal bet kuri iš 17-20 punktų, kuris yra periodinė perdavimo sistema, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš vaistų nepraleidžiančio kraštinio sluoksnio, lipnaus sluoksnio ir matricos sluoksnio, kuriame paskirstomas aktyvus ingredientas.

24. Preparatas pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo matricos sluoksnis pagamintas iš polimerinės medžiagos.

25. Preparatas pagal bet kuri iš 17-20 punktų, kuris yra periodinė perdavimo sistema, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš vaistų nepraleidžiančio kraštinio sluoksnio, lipnaus sluoksnio ir vaistus praleidžiančios membranos, pritvirtintos prie kraštinio sluoksnio taip, kad mažiausiai vienas vaistų rezervuaras susidarytų tarp minėtos membranos ir kraštinio sluoksnio, vaistams arba jų mišiniui esant minėto vaistų rezervuaro viduje.

26. Medetomidino druskos arba jos optiškai aktyvaus enantiomero su C_5-C_{16} karboksilo rūgšties junginiu, turinčiu mažiausiai 5 anglies atomų alifatinę grandinę, panaudojimas žmogaus arba gyvulio kūno chirurginiam ar terapiniam gydymui arba diagnostikai.

27. Medetomidino dekanato arba jo optiškai aktyvaus enantiomero panaudojimas žmogaus arba gyvulio kūno chirurginiam ar terapiniam gydymui arba diagnostikai.

28. Medetomidino arba jo optiškai aktyvaus enantiomero i kurio sudėty įeina preparatas pagal bet kurį iš 1-6 ir 9-25 punktus panaudojimas žmogaus arba gyvulio gydymui įvedant per odą.

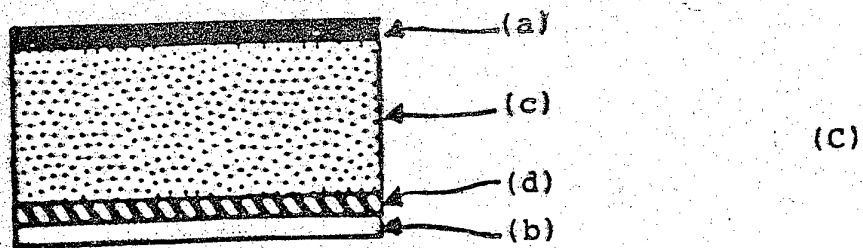
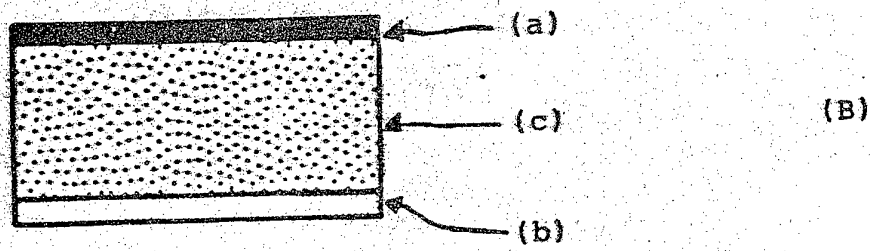
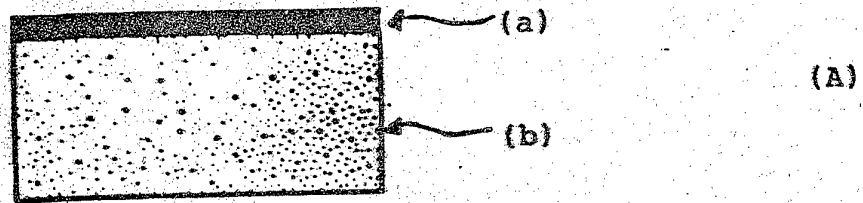


Fig. 1

LT 3130 B

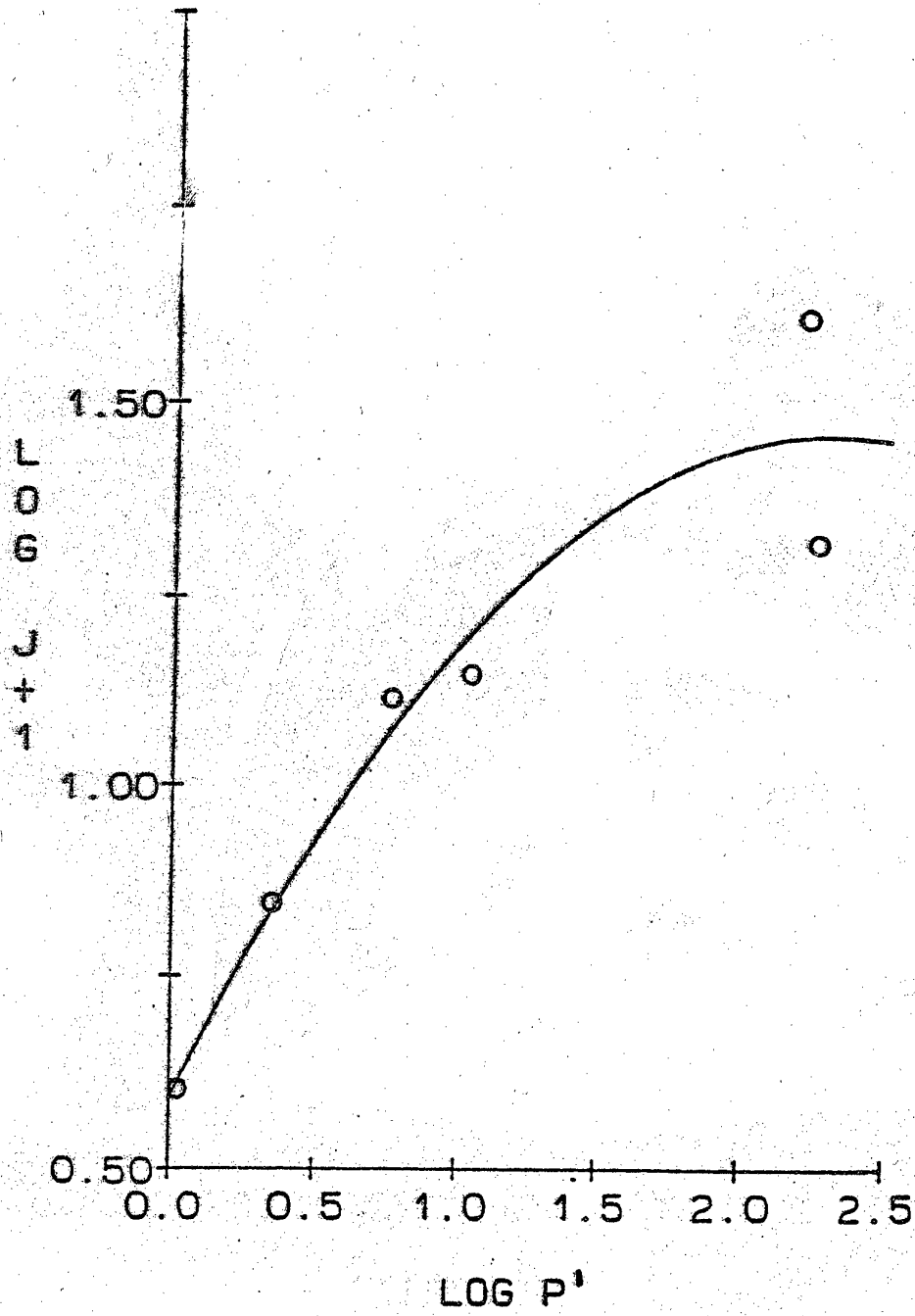


Fig. 2