

(11) Patent numeris: **3344**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 9/08,**
A61K 31/495

(21) Paraiškos numeris: **IP1669**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 23**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 10 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 07 25**

(31,32,33) Prioritetas: **4-346031, 1992 12 25, JP**

(72) Išradėjas:

Yohifumi Ikejiri, JP
Takahiro Ogawa, JP
Fuminori Tokumochi, JP
Shogo Sameshima, JP
Motoko Kimura, JP

(73) Patent savininkas:

SENJU PHARMACEUTICAL Co., Ltd., 5-8, Hiranomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 541, JP

(74) Patentinis patikėtinis:

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

(54) Pavadinimas:

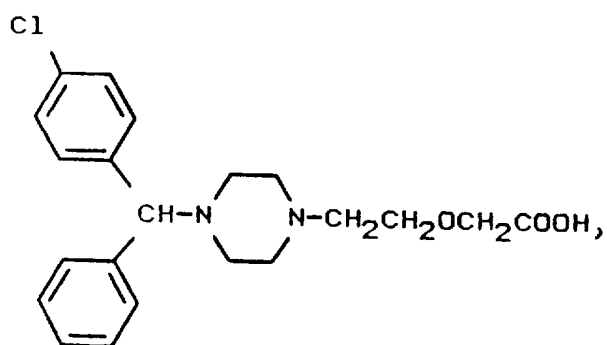
Antialerginė kompozicija akims ir nosies ertmei

(57) Referatas:

Išradime yra aprašoma antialerginė kompozicija akims ir nosies ertmei, kurios veiklųjį komponentą sudaro cetirizinas ar jo druska. Antialerginės kompozicijos sudėtyje gali būti ciklodekstrino junginys, o taip pat paviršiaus aktyvioji medžiaga ir/ar vandenyje tirpus polimeras.

Šis išradimas yra apie antialerginę kompoziciją akims
ar nosies ertmei, o detaliau apie cetirizino turinčią
antialerginę kompoziciją, kuri sėkmingai naudojama
gydant alergines ligas oftalmologijos ir otorinologijos
srityse.

Cetirizinas yra antialerginis junginys, kurio formulė



o cheminis pavadinimas yra [2-[4-[(4-chlorfenil)fenil-
metil]-1-piperazinil]etoksi]acto rūgštis.

Gerai žinoma, kad cetirizinas pasižymi antialerginiu
poveikiu, pavyzdžiui, burnos ertmei, o dažniausiai jis
naudojamas kaip antialerginis reagentas, labai
specifiškas histaminui (žr., pvz., JP-B 63-11353).

Akių ar nosies ligų atveju, imant akių ligas kaip
pavyzdį, organizmo simptomai dažniausiai siejami su
akių simptomais, ir tuomet susirgimai sėkmingai gydomi,
vartojant antialerginius reagentus pro burną. Tačiau
kai kuriais atvejais negalima aptikti organizmo
sutrikimų net jei pastebimi žymūs pokyčiai akyse, o
dažniausia pokyčiai, aptikti tik akyse, ne visuomet yra
lydimi organizmo sutrikimų. Tokiais atvejais vietoje
organizmo terapijos pirmenybė teikiama vietinei
terapijai, nes ji saugesnė ir efektyvesnė. Ši
priklausomybė tarp organizmo ir vietinių simptomų
galioja ir otorinologijos srityje.

Cetirizino turintis tirpalas akims, kaip antialerginė ir antihistamininė kompozicija yra aprašyta patentinėje literatūroje (žr., pvz., JP-A 4-9339). Ši kompozicija sudaryta iš antialerginio reagento ir antihistamininio reagento ir pasižymi efektyviu antihistamininiu poveikiu, kai yra naudojama kartu su antialerginiu reagentu. Cetirizinas yra pavyzdys tokio antihistamininio reagento, sudarančio esminę kompozicijos sudėtinę dalį.

10 Kaip bebūtų, iki šiol nėra nė vieno pranešimo apie poveikį gydant akis, kai vartojama antialerginė kompozicija, kurioje cetirizinas yra vienintelė sudėtinė dalis.

15 Cetirizinas, nors yra gerai tirpstantis vandenyje, turi žalingą poveikį, nes per laiką mažos koncentracijos (mažiau nei 1 s/t % (svoris/tūris)) cetirizino tirpalas gali sukelti netirpių medžiagų nusėdimą ir tuo sumažinti vandeninio tirpalo stabilumą. Tai, matyt, vyksta dėlto, kad cetirizinas yra vienas difenilmetano darinių, gebančių formuoti molekulių agregatus (žr., pvz., Masayuki Nakagaki (ed.), "Bussei-Butsuri (Material Science)," Nankodo, Tokyo, 1986, pp. 238-239). Iš kitos pusės, didelės koncentracijos cetirizino tirpalas, kuris nenusodina netirpių medžiagų, turi stiprias erzinančias savybes, kai naudojamas akims ar nosies ertmei, todėl jo negalima naudoti kaip akių ar nosies ertmės vaistus. Dėl šios priežasties praktiniam naudojimui iki šiol nėra sukurta antialerginė kompozicija, į kurią cetirizinas įeity kaip pagrindinė veiklioji sudėtinė dalis ir kuri būtų naudojama kaip akių ar nosies vaistas.

35 Apskritai daugeliu atvejų sunku pagaminti tirpalus akims ar nosies ertmei, kurie būtų pakankamai saugūs ir stabilūs lyginant su vaistais, pasižyminčiais erzinan-

čiomis savybėmis ar formuojančius molekulių agregatus, nors visa tai priklauso nuo naudojamų vaistų rūšies.

- 5 Gera žinoma, kad ciklodekstrino junginiai, būdami cikliniai cukrūs, gali surinkti įvairius vaistus į savo centrinę dalį ir iš šių vaistų suformuoti uždarus junginius. Taigi, ciklodekstrino junginiai iki šiol buvo naudojami tam, kad būtų gautas tirpalas iš įvairių blogai tirpstančių vaistų ar vaistų stabilumas. Tačiau, 10 kai ciklodekstrino junginys yra sumaišomas su tam tikru vaistu, daugeliu atvejų pasidaro 'sunku išskirti vaistų veiksmingumą, ir ši problema ypač svarbi išorinių preparatų atveju.
- 15 Tokiu būdu, šio išradimo autoriai intensyviai tyrė, kaip sukurti cetirizino turinčius akių ar nosies vaistus, kurie pasižymėtų pakankamu saugumu ir stabilumu ir neturėtų anksčiau aprašyto cetirizino žalingo poveikio bei akis ir nosies gleivinę 20 dirginančių savybių. Buvo nustatyta, kad, įdėjus į vandeninį cetirizino tirpalą ciklodekstrino junginį, sumažėja netirpių medžiagų nusėdimas net esant mažoms koncentracijoms, kai paprastai be jo susidaro cetirizino molekuliniai agregatai. Jie taip pat atrado, 25 kad vandeninį cetirizino tirpalą sumaišius su ciklodekstrino junginiu, yra nuslopinamas cetirizino dirginantis poveikis akims ar nosies gleivinei, net esant didelėms cetirizino koncentracijoms, kas stebima įprastomis sąlygomis. Toks vandeninis tirpalas gali 30 palaikyti reikiamas akių ar nosies srities alerginių ligų slopinimo savybes. Be to, jie nustatė, kad, pridėjus į vandeninį cetirizino tirpalą, sumaišytą su ciklodekstrino junginiu, paviršiaus aktyvią medžiagą ir/ar vandenyje tirpų polimerą, galima ilgam laikui 35 sustabdyti cetirizino jungimąsi vandens tirpale. Tokiu būdu buvo padarytas šis išradimas.

Taigi, šis išradimas teikia antialerginę kompoziciją akims ir nosies ertmei, besiskiriančią tuo, kad ją sudaro cetirizinas arba jo druska kaip veiklioji sudėtinė dalis. Be to, antialerginės kompozicijos sudėtyje gali būti ciklodekstrino junginys, taip pat paviršiaus aktyvi medžiaga ir/ar vandenyje tirpus polimeras.

Šio išradimo antialerginė kompozicija beveik neturi dirginančių akis ir nosies gleivinę savybių ir ją galima efektyviai naudoti kaip profilaktinį ir terapinį reagentą, gydant alergines ligas oftalmologijos ir otorinologijos srityse, kaip antai, alerginių konjunktyvitą, (pvz.: konjunktyvos polenozė), pavasarinį konjunktyvitą, akies obuolio kraujagyslinio dangalo uždegimą ir alerginę slogą.

Šio išradimo antialerginės kompozicijos veikliąją sudėtinę dalį sudaro cetirizinas arba jo druska. Cetirizino druskų pavyzdžiai yra neorganinių rūgščių druskos, kaip antai, hidrochloridas, sulfatas, nitratas ir fosfatas; ir organinių rūgščių druskos, kaip antai, acetatas, citratas, tartratas ir maleatas.

Be to, išradimo antialerginėje kompozicijoje gali būti ciklodekstrino junginys, taip pat paviršiaus aktyvi medžiaga ir/ar vandenyje tirpus polimeras.

Tipiški ciklodekstrino junginio pavyzdžiai yra α -ciklodekstrinas, β -ciklodekstrinas, γ -ciklodekstrinas, hidroksipropil- β -ciklodekstrinas, dimetil- β -ciklodekstrinas, maltosil- β -ciklodekstrinas ir β -ciklodekstrino sulfatas. Labiausiai tinka α -ciklodekstrinas, β -ciklodekstrinas ir γ -ciklodekstrinas. Šie ciklodekstrino junginiai gali būti naudojami vieni arba derinyje.

Naudojamo ciklodekstrino junginio kiekis gali kisti priklausomai nuo jo tirpumo ir cetirizino koncentracijos.

- 5 Tačiau nustatyta, kad pageidautina ciklodekstrino junginio molinė koncentracija yra 0,5-3,0, o tinkamiausia 1,0-2,0 kartus didesnė už molinę cetirizino koncentraciją.
- 10 Geriau tinka nejoninio tipo paviršiaus aktyvioji medžiaga. Tipiški nejoninės paviršiaus aktyviosios medžiagos pavyzdžiai yra polisorbatai 80, polioksietileno hidrintas ricinos aliejus 50 ir polioksietileno hidrintas ricinos aliejus 60.
- 15 paviršiaus aktyviosios medžiagos gali būti naudojamos atskirai ar derinyje.

Iš vandenyje tirpių polimerų naudojami celiuliozės dariniai, vinilo polimerai ir polioliai. Celiuliozės darinių pavyzdžiai yra alkilceliuliozės, kaip antai, metilceliuliozė ir karboksimetilceliuliozė; hidroksi-alkilceliuliozės, kaip antai, hidroksipropilceliuliozė ir hidroksietilceliuliozė. Tipiški vinilo polimerų pavyzdžiai yra polivinilpirolidonas ir polivinilo alkoholis. Tipiški poliolių pavyzdžiai yra eilė makrogolių nuo makrogolio 200 iki makrogolio 6000. Šie vandenyje tirpūs polimerai gali būti naudojami po vieną ar derinyje.
- 20
- 25
- 30 Paviršiaus aktyviosios medžiagos ar vandenyje tirpaus polimero vartojamas kiekis gali kisti priklausomai nuo jų rūšies ir cetirizino koncentracijos. Tačiau pageidautina, kad paviršiaus aktyviosios medžiagos kiekis būtų 0.01-1,00, o dar geriau 0,05-0,5 kartų didesnis už cetirizino svorį; vandenyje tirpaus polimero kiekis būtų 0,01-10,0, o dar geriau 0,02-5,0 kartų didesnis už cetirizino svorį.
- 35

Išradimo antialerginę kompoziciją galima vartoti kaip paprastus akių ar nosies tirpalus, parinkus tinkamas pH reikšmes, kurios paprastai būna nuo pH 4,0 iki 9,0, o tinkamiausios ribos yra nuo pH 5,0 iki 8,0.

Išradimo antialerginės kompozicijos sudėtyje taipogi gali būti atitinkamais kiekiais bet kurie įprastiniai priedai, naudojami paprastiems akių ar nosies tirpalams, pavyzdžiui, apsauginės medžiagos, kaip antai, p-hidroksibenzoatas, benzalkonio chloridas ir chlorbutanolis; chelatai, kaip antai, dinatrio edetatas ir natrio citratas; izotoninius ir tirpalus sudarantys reagentai, kaip natrio chloridas, sorbitolis ir glicerinas; buferiniai reagentai, kaip antai, fosfatai, boro rūgštis ir citratai; ir pH reguliuojantys agentai, druskos rūgštis, acto rūgštis ir natrio hidroksidas. Šių priedų naudojamo kiekio ribos medicinos darbuotojų nustatomos pagal įprastus akių ar nosies tirpalus.

Išradimo antialerginės kompozicijos sudėtyje be cetirizino dar gali būti bet kurių terapinių medžiagų tokiais kiekiais, kad nepablogintų šio išradimo teikiamų pranašumų.

Išradimo antialerginė kompozicija gali būti įvairių dozavimo formų, kurios yra priimtinos farmakologiškai oftalmologijos ir otorinologijos srityse, kaip antai, tirpalų, suspensijų, emulsijų, žele ir tepalų. Ji taip pat gali būt gaunama, pavyzdžiui, vandeninio tirpalo pavidalu, o po to liofilizuojama į miltelius, kurie, kai reikia naudoti, yra vėl paverčiami tirpalu, ištirpinant distiliuotame vandenyje.

Cetirizino koncentracija išradimo antialerginėje kompozicijoje gali kisti priklausomai nuo gydymo kurso ir alerginio susirgimo simptomų. Tačiau paprastai

koncentracija esti nuo 0,01 iki 4,0 s/t %, pageidautina, nuo 0,05 iki 2,0 s/t %. Kai akių vaistus naudoja, pvz., suaugęs pacientas, išradimo antialerginė kompozicija vartotina maždaug 3-6 kartus per dieną po vieną ar kelis lašus kiekvieną kartą. Kai išradimo antialerginė kompozicija vartojama kaip tirpalas nosies ertmei, tai jis purškiamas ir inhaliuojamas maždaug 3-6 kartus per dieną po 1-2 purškimus į nosies ertmę pulverizatoriumi.

Šis išradimas toliau iliustruojamas testų ir eksperimentų pavyzdžiais, kurie jokia būdu neturi būti suprantami kaip apribojantys išradimą.

Testo pavyzdys 1: Akių dirginimo triušiams testas.

(Metodas)

Buvo naudojami Japonų baltųjų triušių patinėliai, neturintys išorinėse akių dalyse jokių nenormalumų (4 grupės po 3 triušius). C, D, E ir F kompozicijų pagrindu paruošti tirpalai pagal sudėtis, parodytas lentelėje 1, buvo lašinami į dešines triušių akis atitinkamose grupėse, o į kaires akis tik tirpiklis, 8 kartus per dieną vienos valandos intervalais po vieną lašą kiekvieną kartą 5 dienas.

Įvertinant buvo analizuojama makroskopiškai išorinės akių dalys ir darant ragenos fluorescensinį mėginį prieš pirmą lašinimą 1-ą dieną, 30 min. po paskutinio lašinimo 1-ą, 3-ą ir 5-ą dieną, bei 6-ą dieną.

Lentelė 1

Sudėtinės dalys (s/t %)	Kompozicijos										
	A	B	C	D	E	F	G	H	J	K	
<u>Veiklioji sudėtinė dalis</u>											
Cetirizino hidrochloridas	0,25	0,4	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	2,0	
<u>Priedai</u>											
α-Ciklodekstrinas	-	-	-	-	2,1	-	-	-	-	-	
β-Ciklodekstrinas	-	-	-	-	-	2,45	-	-	-	4,9	
γ-Ciklodekstrinas	-	-	-	-	-	-	2,81	-	-	-	
Polivinilo pirolidonas	-	-	-	-	-	-	-	2,05	-	-	
Chlorbutanolis	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3	-	
<u>Tirpiklis</u>											
Konc. glicerinas	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
Boro rūgštis	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	
Natrio hidroksidas	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	
pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	

(Rezultatai)

5

Triušių grupėje, kur vietiškai buvo lašinami C arba D tirpalai, 1-ąją dieną po paskutinio lašinimo buvo pastebėtas paraudimas ant voko gleivinės ir ant mirkčiojimo membranos. Simptomai, ypač toje triušių grupėje, kuri gavo D tirpalą, buvo tokie ryškūs, kad kiekvieno atskiro kraujo indo, šiaip pastebimo ant normalios voko gleivinės, nebuvo galima išskirti. Be to, dar buvo pastebėta bulbarinės gleivinės kraujagyslių išsiplėtimas ir voko gleivinės edema. Paraudimai, kaip buvo minėta anksčiau, buvo stebimi praėjus net 16 valandų po paskutinio lašinimo 1-ąją dieną ir prieš pradėdant lašinti 2-ąją dieną.

10

15

Stebėjiami 3-ąją dieną parodė, kad voko paraudimai atsirado kaip ir 1-ąją dieną po paskutinio lašinimo, bet jie dar sustiprėjo abiejose grupėse, o tai parodo, kad cetirizinas stipriai dirgina akies gleivinę. Akies rageną tyrinėjant fluorescuojančiais dažais lašinimo pabaigoje pastebėta, kad dažų dėmė buvo visame išorinės ragenos plote abiejose grupėse, tai parodo cetirizino dirginantį poveikį ragenos epiteliui. Padarius išvadą, kad triušių akys negalės ilgiau pakęsti lašinimo, poveikis C ir D tirpalais buvo nutrauktas 3-ą dieną.

Triušių grupėje, kuri buvo veikiamą E tirpalu, turinčiu ciklodekstrino, stebėti neryškūs paraudimai ant voko ir bulbarinės gleivinės 1-ą dieną po paskutinio lašinimo, tuo tarpu grupėje, kur buvo lašinamas F tirpalas, tik keliuose triušiuose aptiktas nedidelis išskyrų kiekis. Tačiau nei paraudimų, nei išskyrų iš akių, stebėtų 1-ą dieną, vėliau per 3 dienas, o taipogi ir po 3 dienų, nebuvo aptikta. Net tiriant fluorescuojančiais dažais veikimo pabaigoje jokių pakitimų nebuvo rasta, palyginus su būkle prieš prasidedant veikimui, o visi gauti duomenys nesiskyrė nuo normos.

Tas aiškiai parodo, kad galima nuslopinti akių dirginimą, į cetirizino mišinį pridėjus ciklodekstrino junginį. Paveikus akis tirpiu, jokių jo dirginimo požymių nebuvo pastebėta.

Testo pavyzdys 2: Toksiškumo testas lašinant į triušių akis.

(Metodas)

Buvo naudojami sveiki Japonų baltųjų triušių patinėliai, neturintys jokių oftalmologinių sutrikimų (2 grupės po 5 triušius). F ir K tirpalai, kurių sudėtis parodyta lentelėje 1, buvo lašinami į abi

triušių akis atitinkamoje grupėje 8 kartus po 1 lašą 28 dienas. Buvo tiriama triušių bendra būklė, maisto suvartojimas, bendras svoris ir oftalmologiniai požymiai (makroskopinis išorinių akies dalių stebėjimas, ragenos nevienalytiškumas ir vidinės akies stebėjimas, vidinės akies įtempimo įvertinimas) 28 dienas, po to padaryta jų šlapimo analizė, ištirti hematologiškai, chemiškai ištirtas kraujas, padarytas skrodimas, organų svorio įvertinimas, histopatologiškai ištirtas akies obuolys ir elektroniniu mikroskopu ištirta ragena.

(Rezultatai)

Atlikus oftalmologinius, bendros būklės ir kitus tyrimus, nerasta jokių nukrypimų nuo normos, galėjusių kilti dėl tirpalų F ir K lašinimo.

Testo pavyzdys 3: Histaminų sukkelto konjunktyvito poveikis žiurkei.

(Metodas)

į Wistar'o žiurkių patinėlių, kurių svoris apie 100 g, viršutinį voką buvo švirkščiamą 0,1 s/t % histamino po 50µl. Kitame etape buvo lašinamas tirpalas akims į abi žiurkių akis atitinkamose grupėse po 3 µl 40 ir 20 minučių prieš histamino injekciją. Žiurkės buvo nužudomos praėjus valandai po histamino injekcijos. Įvertintas voko gleivinės edemos svoris, taip pat buvo apskaičiuotas edemos išnykimo greitis, imant fiziologinio skysčio grupės edemos dydį kaip maksimalią reakciją. Buvo naudojami tokie testiniai tirpalai akims: tirpalas, gautas ištirpinus cetirizino hidrochloridą tirpiklyje (2,0 s/t % konc. glicerino, 0,4 s/t % vandeninės boro rūgšties ir natrio hidroksido (q.s.); pH 7,0), norint gauti tam tikrą cetirizino

5 hidrochlorido galutinę koncentraciją (toliau šis
tirpalas akims žymimas CE); tirpalas, ištirpinus
tirpiklyje ekvimoliarinius kiekius cetirizino hidro-
chlorido ir α - ar β -ciklodekstrino iki tam tikros
galutinės koncentracijos (toliau žymima kaip CE + α -CD
tirpalas akims ir CE + β -CD tirpalas akims,
atitinkamai), ir tirpalas, pagamintas ištirpinus
tirpiklyje difenhidramino hidrochloridą (toliau žymimas
kaip DPH tirpalas akims).

10

(Rezultatai)

15 Modeliniuose bandymuose 0,5 s/t % cetirizino
hidrochlorido koncentracija maždaug 88,8 %-ais slopina
žiurkėms histaminu sukeltą konjunktyvitą. Tai įrodo,
kad cetirizino hidrochloridas pasižymi pakankamu
antihistamininiu poveikiu net kai taikomas vietiškai
oftalmologijos srityje.

20 Kad būtų palygintas α - ir β -ciklodekstrinų, sumaišytų
su cetirizino hidrochloridu, efektyvumas slopinant
histamino sukeltą konjunktyvitą, buvo nustatyta, kuri
kiekvieno akių tirpalo cetirizino hidrochlorido
koncentracija (mM) inhibuoja 50% edemų (IC_{50}), laikant
25 kontroliniu edemų susidarymo dažnį žiurkėse, kurioms į
akis buvo prilašinta fiziologinio tirpalo.

Lentelė 2

30 **Cetirizino slopinantis poveikis histamino sukeltam
konjunktyvitui**

Testuojamas tirpalas akims	IC_{50}^*
CE	2,05 mM
CE + α -CD	1,97
CE + β -CD	2,76
DPH	120,0

* : cetirizino hidrochlorido koncentracija, kuri nuslopina 50% konjunktyvito, histamino sukkelto žiurkėse.

5

Iš pateiktų lentelėje 2 duomenų matome, kad CE tirpalo akims IC_{50} koncentracija buvo 2,05 mM (apie 0,1 s/t %), o tai rodo, kad cetirizino hidrochloridas pasižymi žymiu antihistamininiu poveikiu, esant koncentracijoms mažesnėms už dirginimą sukeliančias. Žiurkių grupėse, kurios buvo veikiamos CE ir CE + α -CD tirpalais, gautos iš esmės vienodos IC_{50} reikšmės, o tas tokio pobūdžio eksperimente reiškia, kad α -ciklodekstrinas iš esmės nekeičia cetirizino hidrochlorido efektyvumo. IC_{50} reikšmė žiurkių grupėje, kuri buvo veikiamą CE + β -CD tirpalu, buvo šiek tiek didesnė negu toje žiurkių grupėje, kuri buvo veikiamą CE tirpalu (tik su cetirizino hidrochloridu). Šis faktas parodo, kad α -ciklodekstrino priemaiša cetirizino hidrochlorido mišinyje sukelia nežymų cetirizino hidrochlorido poveikio susilpnėjimą tokio pobūdžio eksperimente. Tačiau poveikio pakitimas yra per mažas, kad įtakotų cetirizino hidrochlorido veiksmingumą.

25 **Testo pavyzdys 4: Žmogaus akies dirginimo testas.**

(Metodas)

Žmogaus ir gyvūno akys, kai į jas lašinami akių tirpalai, reaguoja į dirginimą skirtingai. Be to, tiriant žmogaus akis, reikia atsižvelgti į subjektyvius faktorius, tokius, kaip jautrumas. Todėl nuspręsta, kad žmogaus akims labiau tinka jokių dirginančių savybių neturintys akių vaistai, ir jokia stipriai dirginanti akis kompozicija neturi būti naudojama. Atsižvelgiant į tai, kompozicijų A, B, D, E, F, G, H, J ir K tirpalai (Lent. 1) buvo lašinami į žmonių (I, II, III ir IV)

akis ir įvertintas jautrumas šiems tirpalams. Lentelėje 3 parodyti rezultatai.

Lentelė 3

5

Žmogaus akių dirginimas

Tirpalai akims	Žmonės			
	I	II	III	IV
A	-	+	-	+
B	+	+	++	++
D	+++	+++	+++	+++
E	-	-	-	-
F	-	-	-	-
G	-	-	-	-
H	+++	++	+++	+++
J	+++	+++	+++	+++
K	-	-	-	-

- 10 "-" nėra dirginimo požymių;
- "+" silpnas dirginimas;
- "++" vidutinis dirginimas (skausmas);
- 15 "+++" stiprus dirginimas.

(Rezultatai)

20 Iš akių tirpalų, neturinčių savo sudėtyje ciklodekstrino, t.y. kompozicijų A, B ir D, esančių tirpalo pavidale, tik A tirpalas, turintis 0,25 s/t % cetirizino hidrochlorido, silpnai dirgino dviejų

individų iš keturių akis, o tai rodo, kad žmogaus akių dirglumas cetirizino hidrochloridui yra žymiai mažesnis esant santykinai mažoms koncentracijoms. Priešingai, ir B, ir D tirpalai, turintys 0,4 s/t % didesnę cetirizino hidrochlorido koncentraciją, dirgino visų individų akis, o ypač stipriai dirgino D tirpalas, todėl pastarasis daugiau nebuvo naudotas.

Antra vertus, E, F, G ir K tirpalai, kurių sudėtyje yra α -, β - arba γ -ciklodekstrinai, nedirgino akių, nors cetirizino hidrochlorido koncentracija šiuose tirpaluose buvo 1 s/t %. Taip paaiškėjo, kad pridėjus ciklodekstrino junginį į cetirizino hidrochlorido kompoziciją, galima nuslopinti akių dirginimą cetirizino hidrochloridu, ir gautoji kompozicija tirpalo pavidalu gali būti saugiai vartojama kaip vaistai akims.

Turintis polivinilpirolidono tirpalas H, kuris nedirgino akių, bet turi savybę formuoti kompleksus su daugeliu įvairių medžiagų, ir tirpalas J, turintis chlorbutanolio, kuris pasižymi vietinėmis anestezuojančiomis savybėmis ir paprastai naudojamas vietiniam skausmo sumažinimui injekcijų metu, stipriai dirgino akis, vadinasi, nei polivinilpirolidinas, nei chlorbutanolis nėra tinkami kaip pridedamos sudėtinės dalys šio išradimo objektui, t.y. netinka cetirizino sukeliama akių dirginimo slopinimui arba bent šio poveikio sumažinimui.

30

Testo pavyzdys 5: Žmogaus nosies gleivinės dirginimo testas

(Metodas)

35

Taip pat reikėtų pastebėti, kad labiau tinka vartoti tirpalus nosies ertmei, nesukeliantčius dirginimo, ir

jokia stipriai dirginanti kompozicija neturi būti vartojama, kaip ir tirpalų akims panaudojimo atveju. Atsižvelgiant į tai, įvertintas žmonių (I, II ir III) jautrumas tirpalams C, D ir F, stebint individus po to, kai tirpalai buvo įlašinti į nosį. Rezultatai parodyti lent. 4.

Lentelė 4

Žmogaus nosies ertmės dirginimas

Tirpalai akims	Žmonės		
	I	II	III
C	-	+	-
D	++	+++	+++
F	-	-	+

"-" nėra dirginimo požymių;

"+" silpnas dirginimas;

"++" vidutinis dirginimas (skausmas);

"+++" stiprus dirginimas.

(Rezultatai)

Įlašinus C tirpalą į nosį, tik vienas iš trijų individų juto dirginimą. Kai buvo įlašintas D tirpalas, visi individai juto stiprų dirginimą, kuris tęsėsi gana ilgai. Tai rodo, kad kompozicija, kurios sudėtyje yra tik ištirpinto tirpiklyje cetirizino hidrochlorido taip pat dirgina ir nosies gleivinę.

Antra vertus, tirpalas F, turintis β -ciklodekstrino, silpnai dirgina tik vieno iš trijų individų nosį, nors

cetirizino hidrochlorido koncentracija jame buvo tokia pati, kaip ir tirpale D, kuris stipriai dirgino. Be to, tirpalo F sukeltas dirginimas greit išnyko. Taigi paašškėjo, kad pridėjus ciklodekstrino junginį ar jo druską į cetirizino kompoziciją, galima nuslopinti nosies gleivinės dirginimą, o tokia tirpalo pavidalo kompoziciją galima vartoti kaip nosies vaistus.

Testo pavyzdys 6: Stabilumo testas.

10

(Metodas)

Kompozicijos A ir K (Lent. 1 ir 5) ir kompozicijos L-N bei P-R (Lent. 5) buvo pagamintos tirpalų pavidalais. Visi tirpalai buvo filtruojami pro 0,45 µm skersmens membraninį filtrą, po to patalpinti į stiklines ampules. Šios ampulės buvo laikomos kambario temperatūroje 6 mėn., per tą laiką tirpalai buvo makroskopiškai apžiūrimi, ieškant neištirpusių medžiagų.

20

Lentelė 5

Sudėtinės dalys (s/t %)	Kompozicijos					
	L	M	N	P	Q	R
Veiklioji sudėtinė dalis						
Cetirizino hidrochloridas	0,25	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Priedai						
β-ciklodekstrinas	0,61	4,9	4,9	4,9	4,9	4,9
Hidroksipropilmetilceliuliozė	-	0,2	-	-	-	-
Polivinilo alkoholis	-	-	0,2	-	-	-
Polisorbatas 80	-	-	-	0,2	-	-
Polivinilpirilidonas	-	-	-	-	0,2	-

Sudėtinės dalys (s/t %)	Kompozicijos					
	L	M	N	P	Q	R
Makrogolis 4000-	-	-	-	-	1,0	
Tirpiklis						
Konc. glicerinas	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Boro rūgštis	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Natrio hidroksidas	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0

(Rezultatai)

5 Neištirpusių medžiagų nuosėdų buvo rasta ampulėje su tirpalu A, išlaikius ją vieną dieną kambario temperatūroje. Po 6 mėn. ampulėse su K ir L tirpalais buvo aptiktas nedidelis neištirpusių medžiagų nuosėdų kiekis. Priešingai, ampulėse su M, N ir P-R tirpalais nebuvo rasta nuosėdų net po 6 mėn.

10

Tuo būdu nustatyta, kad, pridėjus ciklodekstrino junginių į cetirizino hidrochlorido kompoziciją, galima sumažinti ciklodekstrino jungimąsi, o prie cetirizino hidrochlorido ir ciklodekstrino junginio pridėjus 15 paviršiaus aktyvią medžiagą arba vandenyje tirpų polimerą, galima sustabdyti ciklodekstrino jungimąsi ir, tuo būdu, gauti antialerginę kompoziciją stabilaus tirpalo pavidalu. Taip pat paaiškėjo, kad, sumaišius paviršiaus aktyvią medžiagą ar vandenyje tirpų polimerą 20 vien tik su cetirizino hidrochloridu, gautas mišinys negali sustabdyti neištirpusių medžiagų iškritimo į nuosėdas.

Pavyzdys 1

25

Liofilizuotų miltelių pavidalo kompozicija akims buvo pagaminta pagal šią sudėtį:

Sudėtinė dalis	Kiekis
Cetirizino hidrochloridas	0,5 g
Boro rūgštis	5,0 g
Natrio hidroksidas	q.s.
Distiliuotas vanduo	iki 100 ml

5 Cetirizino hidrochloridas ir boro rūgštis ištirpinama maždaug 80 ml distiliuoto vandens ir, pridedant vandeninio natrio hidroksido, tirpalo pH nustatoma 7,0, po to dar įpilama distiliuoto vandens, kad bendras tūris būtų 100 ml. Taip gautas tirpalas yra sterilizuojamas filtruojant, išdalijamas į dalis po 2 ml, kurias po to liofilizuojamos, taip gaunant 10 kompoziciją akims. Vartojimo metu kompozicija akims ištirpinama 5 ml distiliuoto vandens, skirta injekcijoms.

Pavyzdys 2

15

Tirpalo pavidalo kompozicija akims buvo pagaminta pagal šią sudėtį:

Sudėtinė dalis	Kiekis
Cetirizino hidrochloridas	1,0 g
α -ciklodekstrinas	2,1 g
Boro rūgštis	2,0 g
Natrio hidroksidas	q.s.
Distiliuotas vanduo	iki 100 ml

20 Cetirizino hidrochloridas, α -ciklodekstrinas ir boro rūgštis ištirpinami maždaug 80 ml distiliuoto vandens,

nustatomas pH 7,0, pridedant vandeninio natrio hidroksido, po to dar pripilama distiliuoto vandens, kad bendras tūris būtų 100 ml - ir gaunama kompozicija akims.

5

Pavyzdys 3

Tirpalo pavidalo kompozicija akims buvo pagaminta pagal šią sudėtį:

10

Sudėtinė dalis	Kiekis
Cetirizino hidrochloridas	1,0 g
α -ciklodekstrinas	2,1 g
Hidroksipropilmetilceliuliozė	0,1 g
Boro rūgštis	2,0 g
Natrio hidroksidas	q.s.
Distiliuotas vanduo	iki 100 ml

15

Apie 80 ml distiliuoto vandens pašildoma iki 90°C, jame tolygiai pasiskirsto hidroksipropilmetilceliuliozė. Dispersinį tirpalą maišant ledo vonioje hidroksipropilmetilceliuliozė ištirpsta. Atšildžius iki kambario temperatūros, cetirizino hidrochloridas, α -ciklodekstrinas ir boro rūgštis ištirpinami tame tirpale. Tuomet nustatomas pH 7,0, pridedant į pagamintą tirpalą vandeninio natrio hidroksido, po to dar ipilama distiliuoto vandens iki bendro 100 ml tūrio - ir gaunama kompozicija akims.

20

Pavyzdys 4

25

Tirpalo pavidalo kompozicija nosies ertmei buvo pagaminta pagal šią sudėtį:

Sudėtinė dalis	Kiekis
Cetirizino hidrochloridas	2,0 g
β -ciklodekstrinas	4,93 g
Hidroksipropilmetilceliuliozė	0,2 g
Boro rūgštis	2,5 g
Dinatrio edetatas	0,02 g
Natrio hidroksidas	q.s.
Distiliuotas vanduo	iki 100 ml

- 5 Apie 80 ml distiliuoto vandens pašildoma iki 90°C, jame tolygiai pasiskirsto hidroksipropilmetilceliuliozė. Dispersinį tirpalą maišant ledo vonioje hidroksipropilmetilceliuliozė ištirpsta. Atšildžius iki kambario temperatūros, tame tirpale ištirpinami cetirizino hidrochloridas, β -ciklodekstrinas, boro rūgštis ir dinatrio edetatas. Tuomet nustatomas tirpalo pH 7,0, pridedant į jį vandeninio natrio hidroksido, po to dar
- 10 įpilama distiliuoto vandens iki bendro 100 ml tūrio - ir gaunama kompozicija nosies ertmei.

Pavyzdys 5

- 15 Tirpalo pavidalo kompozicija akims buvo pagaminta pagal šią sudėtį:

Sudėtinė dalis	Kiekis
Cetirizino hidrochloridas	0,3 g
α -ciklodekstrinas	0,8 g
polivinilo alkoholis	0,2 g
Natrio acetatas	0,1 g
Propileno glikolis	2,0 g

Metilparabenas	0,2 g
Propilparabenas	0,1 g
Natrio hidroksidas	q.s.
Distiliuotas vanduo	iki 100 ml

Apie 80 ml distiliuoto vandens pašildoma iki 90°C, jame ištirpinama polivinilo alkoholis, metilparabenas ir propilparabenas. Atšaldžius iki kambario temperatūros, 5 tame tirpale ištirpinami cetirizino hidrochloridas, α-ciklodekstrinas, natrio acetatas ir propileno glikolis. Tuomet nustatomas tirpalo pH 7,0, pridedant į jį vandeninio natrio hidroksido, po to dar pripilama distiliuoto vandens iki bendro 100 ml tūrio - ir 10 gaunama kompozicija nosies ertmei.

Pavyzdys 6

15 Tirpalo pavidalo kompozicija nosies ertmei buvo pagaminta pagal šią sudėtį:

Sudėtinė dalis	Kiekis
Cetirizino hidrochloridas	1,0 g
β-ciklodekstrinas	2,47 g
Hidroksipropilmetilceliuliozė	0,1 g
Boro rūgštis	1,25 g
Dinatrio edetatas	0,01 g
Natrio hidroksidas	q.s.
Distiliuotas vanduo	iki 100 ml

Apie 80 ml distiliuoto vandens pašildoma iki 90°C, jame tolygiai pasiskirsto hidroksipropilmetilceliuliozė. 20 Dispersinį tirpalą maišant ledo vonioje hidroksipropil-

metilceliuliozė ištirpsta. Atšildžius iki kambario temperatūros, tame tirpale ištirpinami cetirizino hidrochloridas, β -ciklodekstrinas, boro rūgštis ir dinatrio edetatas. Tuomet nustatomas tirpalo pH 5 7,0 pridedant į jį vandeninio natrio hidroksido, po to dar įpilama distiliuoto vandens iki bendro 100 ml tūrio - ir gaunama kompozicija nosies ertmei.

Pavyzdys 7

10

Tirpalo pavidalo kompozicija nosies ertmei buvo pagaminta pagal šią sudėtį:

Sudėtinė dalis	Kiekis
Cetirizino hidrochloridas	0,5 g
Hidroksipropil- β -ciklodekstrinas	1,6 g
Polivinilpirolidonas	1,0 g
Makrogolis 4000	1,0 g
Kalio dihidrogenfosfatas	0,1 g
Manitolis	5,1 g
Benzalkonio chloridas	0,005 g
Kalio hidroksidas	q.s.
Distiliuotas vanduo	iki 100 ml

15 Cetirizino hidrochloridas, hidroksipropil- β -ciklodekstrinas, polivinilpirolidonas, makrogolis 4000, kalio dihidrogenfosfatas, manitolis ir benzalkonio chloridas ištirpinami maždaug 80 ml distiliuoto vandens. Tuomet nustatomas tirpalo pH 7,5, pridedant į jį vandeninio kalio hidroksido ir pripilama distiliuoto vandens iki 20 bendro 100 ml tūrio - ir gaunama kompozicija nosies ertmei.

Pavyzdys 8

Tirpalo pavidalo kompozicija nosies ertmei buvo pagaminta pagal šią sudėtį:

5

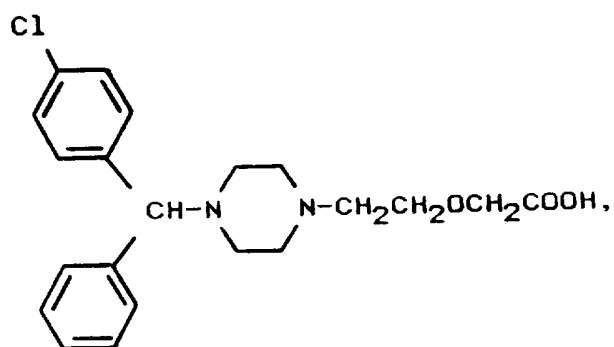
Sudėtinė dalis	Kiekis
Cetirizino hidrochloridas	1,0 g
α -ciklodekstrinas	1,5 g
β -ciklodekstrinas	1,0 g
Natrio citratas	0,05 g
Natrio chloridas	0,9 g
Kalio hidroksidas	q.s.
Distiliuotas vanduo	iki 100 ml

10

Cetirizino hidrochloridas, α -ciklodekstrinas, β -ciklodekstrinas, natrio citratas ir natrio chloridas ištirpinami maždaug 80 ml distiliuoto vandens. Nustatomas tirpalo pH 6,5, lašinant į jį vandeninį kalio hidroksidą, po to pripilama distiliuoto vandens iki bendro 100 ml tūrio - ir gaunama kompozicija nosies ertmei.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Antialerginė kompozicija vartoti akims ar nosies
ertmei, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos
5 veikliąją sudėtinę dalį sudaro formulės



junginys ar jo druska.

2. Antialerginė kompozicija pagal 1 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad jos sudėtyje yra ir
10 ciklodekstrino junginys.

3. Antialerginė kompozicija pagal 2 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas ciklodekstrino
junginys yra pasirinktas iš grupės, kurią sudaro α-
15 ciklodekstrinas, β-ciklodekstrinas ir γ-ciklodekstrinas.

4. Antialerginė kompozicija pagal 2 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad jos sudėtyje yra ir
20 paviršiaus aktyvioji medžiaga.

5. Antialerginė kompozicija pagal 2 arba 4 punktą,
b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos sudėtyje yra ir
vandenyje tirpus polimeras.

- 25 6. Antialerginė kompozicija pagal 4 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad minėta paviršiaus
aktyvioji medžiaga yra nejoninio tipo.

7. Antialerginė kompozicija pagal 6 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad minėta nejoninio tipo
paviršiaus aktyvioji medžiaga yra pasirinkta iš grupės,
kuria sudaro polisorbata 80 ir polioksietileno
5 hidrintas ricinos aliejus.
8. Antialerginė kompozicija pagal 5 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtas vandenyje
tirpus polimeras yra pasirinktas iš celiuliozės
10 darinių, vinilo polimerų ir poliolių.
9. Antialerginė kompozicija pagal 8 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtais celiuliozės
dariniais esti alkilceliuliozės ir hidroksialkil-
15 celiuliozės.
10. Antialerginė kompozicija pagal 9 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtomis
alkilceliuliozėmis esti metilceliuliozės ir
20 karboksimetilceliuliozės.
11. Antialerginė kompozicija pagal 9 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtomis
hidroksialkilceliuliozėmis esti hidroksipropilmetil-
25 celiuliozės ir hidroksietilceliuliozės.
12. Antialerginė kompozicija pagal 8 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtais vinilo
polimerais esti polivinilo alkoholis ir polivinil-
30 pirolidonas.
13. Antialerginė kompozicija pagal 8 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad minėtais polioliais
esti makrogolis 4000.