

(19)



(10) **LT 3524 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3524**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/415**

(21) Paraiškos numeris: **IP1969**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 06 23**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 01 31**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 11 27**

(31, 32, 33) Prioritetas: **9302201, 1993 06 24, SE**
9302202, 1993 06 24, SE

(72) Išradėjas:

Tomi Jaervinen, US
Arto Urtti, FI
Pekka Suhonen, FI
Pekka Peura, FI
Kari Lehmussaari, FI
Timo Reunamaeki, FI
Sakari Alaranta, FI
Olli Oksala, FI
Esko Pohjala, FI
Hannu Hanhijaervi, FI

(73) Patent savininkas:

LEIRAS Oy, Pansiontie 45-47, SF-20210 Turku, FI

(74) Patentinis patikėtinis:

Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Akims skirta kompozicija

(57) Referatas:

Šis išradimas susijęs su kompozicija vietiniam bispilokarpinės rūgšties diesterių skyrimui į akį vandeninio tirpalo pavidalu, į kurį įeina klampumą didinanti medžiaga ir buferis, kurio pH yra 3-6.

Aprašomas išradimas susijęs su kompozicija vietiniam akies gydymui, kuri kaip aktyvų komponentą turi pilokarpino darinį, būtent bispilokarpinės rūgšties diesterį. Išradimo tikslas yra pašalinti ar bent jau sumažinti kai kuriuos trūkumus, susijusius su pilokarpino vartojimu.

Pilokarpinas yra glaukomos gydymui vartojamas vaistas, kuris sumažina spaudimą akyje, padidindamas kameros skysčio ištekėjimą iš akies. Pilokarpino sugebėjimas mažinti viduakinį spaudimą remiasi jo sutraukiančiu krumplyninį raumenį poveikiu, ko pasekoje padidėja priekinės kameros kampas, kuris yra svarbus kameros skysčio ištekėjimo požiūriu, ir skysčio ištekėjimas palengvėja.

Pilokarpinas yra absorbuojamas į akį per rageną. Ragenoje jis pirmiausiai absorbuojamas akies paviršiaus tankaus epitelio sluoksnyje, kuriame yra gausu ląstelių membranų lipidų (riebalų). Tačiau pilokarpinas nėra gerai tirpus lipiduose, dėl ko jis palyginus nedaug prasiskverbia į ragenos epitelį, kuris perneša pilokarpiną per vandeningą stromą ir ragenos endotelį į priekinės kameros skystį. Iš kameros skysčio pilokarpinas lengvai pasiekia savo veikimo vietą, t.y. krumplyninį raumenį.

Menka absorbcija į vidines akies dalis ir trumpas į akį įlašinto pilokarpino veikimas sudaro sunkumų gydant šiuo vaistu. Tam, kad pagerėtų ir pailgėtų vaisto veikimas, pilokarpinas turi būti vartojamas palyginus didelėmis dozėmis. Iš to seka, kad tuoj po įlašinimo didelės pilokarpino koncentracijos pasiekiamos kameros skystyje, rainelėje ir krumplyniniame raumenyje, kas sukelia stiprų

vyzdžio susitraukimą (miozę) ir akies akomodaciją matymui iš trumpo nuotolio. Tačiau pilokarpinas greitai išsiskiria iš akies ir todėl, priklausomai nuo lignonio, lašinamas nuo 3 iki 8 kartų per dieną. Kiekvieną lašinimą lydi minėti nepatogumai.

Buvo stengtasi išspręsti problemas, susijusias su bloga pilokarpino absorbcija, vartojant ikivaistinius pilokarpino darinius, t.y. bispilokarpinės rūgšties diesterius (WO 92/09583). Šie dariniai yra geriau tirpūs lipiduose negu pilokarpinas ir todėl geriau absorbuojami. Ragenos epitelyje jie skaidomi fermentinės ir cheminės hidrolizės būdu, ko pasekoje išsiskiria vaistiniu požiūriu efektyvus pilokarpinas ir neefektyvi pro-grupė. Kadangi pro-grupė yra nereikalinga vaistinio poveikio atžvilgiu, svarbu, kad akį veiktų kaip galima mažesni pro-grupių kiekiai. Taigi, dėl šios priežasties taip pat yra svarbu sumažinti lašinamo į akį vaisto kiekį.

Bispilokarpinės rūgšties diesteriai (BD), būdami gerai tirpūs lipiduose junginiai, lengvai patenka į ragenos epitelio riebalinę plėvelę, dėl ko yra svarbu kontroliuoti vaisto absorbcijos į ragenos epitelį greitį ir išvengti ryškių koncentracijos padidėjimų, kurie be kita ko dirgina akį.

BD tirpumas riebaluose labai priklauso nuo pH, mažiausias tirpumas yra esant žemam pH ir, lašinant į akį didėja, artėjant prie neutralių pH reikšmių. Dėl stabilumo priežasčių BD turi būti saugomi rūgščiame tirpale. Kuo greičiau didėja ašarų skysčio pH, tuo greičiau didėja BD tirpumas riebaluose, o to pasekoje jie greičiau ir didesne koncentracija yra absorbuojami ragenos epitelyje. Lėtinant ašarų skysčio neutralizaciją, BD tirpumas riebaluose didėja lėčiau, tuo būdu susidarant sąlygoms kontroliuoti

absorbcijos ragenos epitelyje greitį.

Įprasta yra skirti pvz. pilokarpiną klampiam tirpale, tuo būdu siekiant pailginti pilokarpino kontakto su akies paviršiumi laiką. Tačiau tokia kompozicija nekontroliuoja pilokarpino absorbcijos veikmo paviršiuje greičio, taigi pilokarpino veikimo pobūdis iš esmės nepasikeičia.

Šio išradimo tikslas yra pasiūlyti skirtą vartoti oftalmologijoje kompoziciją bispilokarpinės rūgšties diesterio vandeninio tirpalo pavidalu, kurios dėka padidėtų bendras pasiekiančio akį vaisto kiekis, pailgėtų vaisto buvimo akyje trukmė, tuo pačiu sumažėjant ryškiems jo koncentracijos padidėjimams ir su jais susijusiems pašaliniams reiškiniams, pavyzdžiui, akies dirginimui. Šią kompoziciją užtektų skirti mažiau kartų per dieną, o tai būtų patogiau ligoniams.

Taigi, šio išradimo objektas yra duoti kompoziciją, skirtą bispilokarpinės rūgšties diesterio lokaliu skyrimui į akį vandeninio tirpalo pavidalu, pasižyminčią tuo, kad į ją įeina klampumą didinanti medžiaga ir buferis, ir kurios pH yra 3 - 6.

Vartojant pagal šį išradimą klampumą didinančią medžiagą kompozicijoje, pasiekiamas akies paviršiuje neutralizacijos greitį kontroliuojantis arba mažinantis efektas, tuo pačiu padidėjant patenkančio į akį vaisto kiekiui ir pailgėjant jo veikimo trukmei. Taigi, klampumą didinanti medžiaga pagerina vaisto absorbcijos pobūdį, panaikindama koncentracijos pikus ir ilgiau išlaikydama padidėjusią koncentraciją. Šis efektas dar labiau išryškėja vartojant buferuojančią medžiagą, kuri dar labiau sumažina bet kokį akies dirginimą, pasireiškiantį po didesnių vaisto kiekių patekimo, sukkelto klampumą didinančia medžiaga.

Taigi, reguliuojant klampumą ir ašarų pH lygį ašarų skystyje išradimo kompozicijos pagalba, galima tiek sumažinti vaisto koncentracijos piką ragenos epitelyje, tiek užtikrinti vaisto patekimo padidėjimą kartu su mažesniu akies dirginimu.

Pageidaujamo lygio klampumas yra pasiekiamas šiam tikslui tinkamos medžiagos pagalba. Būdingi pavyzdžiai yra celiuliozės derivatai, tokie kaip hidroksipropilmetilceliuliozė, natrio karboksimetilceliuliozė, metilceliuliozė, polivinilpirolidonas, polivinilalkoholiai, dekstranai, poliakrilinės rūgštys, chitozanai, hialuroninė rūgštis ir kt. Pridėtino polimero kiekis priklauso nuo pageidaujamo klampumo lygio bei vartojamo polimero, ir gali būti lengvai numatomas, turint pakankamai žinių šioje srityje.

Taigi, klampumą didinanti medžiaga yra vartojama tokiu kiekiu, kad būtų pasiektas tinkamas kompozicijos storis, paprastai tai reiškia 1 - 25000 mPas klampumą. Klampumas yra matuojamas Brookfield viskozimetru (tipas LVDV-III) 22° C temperatūroje ir esant 1 s⁻¹ šlyties koeficientui (D) kai yra 100 -25000 mPas klampumas bei 60 s⁻¹ šlyties koeficientui, kai yra 1 - 100 mPas klampumas.

Kiekis savaime suprantama kinta, atsižvelgiant į vartojamą agentą. Vartojant pirmą paminėtą celiuliozės derivatą (HPMC), 0,3-1% kiekis nulemia klampumą apytiksliai 10-150 mPas, geriausiai būtų 15-50 mPas.

Pagal šį išradimą į kompoziciją taip pat gali įeiti kitos pagalbinės medžiagos, pavyzdžiui apsauginės medžiagos, tokios kaip ketvirtiniai amonio junginiai, pvz. benzalkonio chloridas, benzilo alkoholis, gyvsidabrio druskos, tiomersalis, chlorheksidinas, chlorbutanolis ir į juos panašūs.

Pagal išradimą kaip buferis gali būti vartojama bet kuri sistema, suteikianti pageidaujamą pH ir esanti farmakologiškai priimtina.

Kaip šiam išradimui tinkamas buferinės sistemos galima paminėti fosfatinis buferius, boratinius buferius, acetatinius buferius ir citratinis buferius arba mišrius buferius.

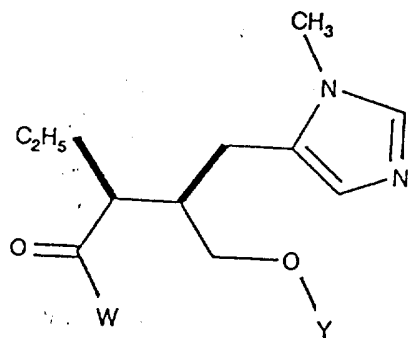
Parastai vartojami buferiai prikauso nuo pageidaujamo pH ir norimų buferinių savybių, koncentracijos būna nuo 5 iki 100 mM. Buferio kiekio ir rūšies pasirinkimas prikauso nuo dirbančiojo žinių šioje srityje.

Kompozicijos pH yra 3-6, geriausiai pH 4,5-5,5.

Pagal šį išradimą kompoziciją geriausiai vartoti kaip izotoninį tirpalą (atitinkantį 0,9% NaCl tirpalą), o toniškumą galima keisti vartojant įprastines šiam tikslui vartojamas medžiagas, tokias kaip natrio chloridą, kalio chloridą, glicerolį, manitolį, sorbitolį, ksilitolį, natrio boratą, natrio acetatą ir į jas panašias.

Bispilokarpinės rūgšties diesteriai pirmiausiai yra tie junginiai, kurie aprašyti WO publikacijose 92/09583 ir 93/24466, kurių turinys yra čia informacijai.

Būtent, WO publikacija 92/09583 išsamiai apibūdina tarp kitų junginius, kurių bendra formulė yra

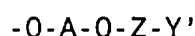


(I)

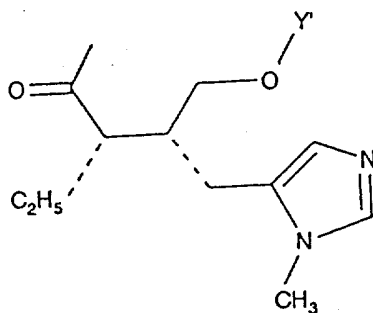
kur

A) Y yra vandenilis arba $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R} \end{array}$, kur R yra vandenilis, C_1 - C_{18} -alkilas, C_2 - C_{18} -alkenilas, C_2 - C_{18} -alkinilas, nebūtinai pakeistas C_3 - C_7 -cikloalkilas arba C_3 - C_7 -cikloalkenilas, arilas arba nebūtinai pakeistas arilas arba žemesnysis alkilas ir

W yra grupė



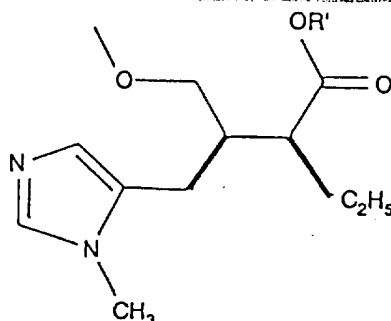
kur Y' turi vandenilio arba $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}' \end{array}$ grupės reikšmę, kur R' turi aukščiau minėtos R grupės reikšmę, o R' gali būti toks pat kaip R arba skirtis nuo jo, A yra nebūtinai hidroksi arba hidroksi-apsaugotas pakeistas C_1 - C_{18} -alkilenas, C_2 - C_{18} -alkenilenas, C_2 - C_{18} -alkinilenas, kuris gali būti pakeistas nebūtinai pakeistu C_3 - C_7 -cikloalkilu arba C_3 - C_7 -cikloalkenilu, arilu arba aril žemesnuoju alkilu, arba A yra nebūtinai pakeistas C_3 - C_7 -cikloalkilenas arba C_3 - C_7 -cikloalkenilenas ar arilenas, arba A yra anksčiau minėtas alkilenas, alkenilenas arba alkinilenas, kuris kaip grandinės dalį turi anksčiau apibrėžtą cikloalkileną, cikloalkenileną arba arileno grupę ir -Z-Y' yra



arba

B) W yra -OR, kur R turi aukščiau apibrėžtą reikšmę, Y yra

$$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C}-\text{B}-\text{C}-\text{Z}'-\text{OR}' \end{array}$$
 , kur R' turi aukščiau apibrėžtą reikšmę, ir B turi aukščiau apibrėžtą A reikšmę, ir
 -Z'-OR' yra



o taip pat minėtų junginių druskos, susidariusios pridėjus rūgšties.

Tinkamiausi junginiai yra pvz. diacil bispilokarpatai, atitinkantys IA) formulę, kur acilas yra žemesnysis alkil (1-4C)- arba žemesnysis cikloalkil (3-6C)-karbonilas ar benzoilas, A yra žemesnysis alkilen(2-6C), žemesnysis cikloalkilen(3-6C) arba arilenas, būtent 0,0'-diacetil-, 0,0'-dipropionil-, 0,0'-dibutiril-, 0,0'-valeril- ir 0,0'-diciklopropilkarbonil (1,4-1,3-, 1,2-ksililen)- ir -(1,2-etilen)-, -(1,3-propilen)-, -(1,4-butilen)-, -(1,5-pentilen)- ir -(1,6-heksilen) bispilokarpatas, ypač -(1,4-ksililen) bispilokarpatas, alkileno grupės nebūtinai gali būti pakeistos hidroksi arba

apsaugota hidroksi arba viena ar dviem metilo grupėmis.

Iš šių galima paminėti tas, kur A yra etilenas arba A yra 1,3-propilenas, kuris būdamas 2 padėtyje gali būti pakeistas hidroksi, grupe Y-O-, kur Y reikšmė yra jau paaiškinta arba viena ar dviem metilo grupėmis.

Junginių, kurių formulė IB), pogrupį sudaro junginiai, kuriuose W yra OR', kur R' reikšmė yra C₁-C₄ - alkilas arba C₃-C₆ -cikloalkilas, o B yra 1,2-etilenas, 1,3-propilenas arba 1,4-butilenas.

Kitą tinkamiausią IB) formulės junginių grupę sudaro pvz. (dibenzil) ir (dižemesnysis alkyl) bispilokarpatai, tokie kaip O,O'-glutaril-, O,O'-disukcinil-, O,O'-adipoil (dibenzil)- ir -(dižemesnysis alkyl) bispilokarpatas.

Galima paminėti tokius konkrečius junginius:

O,O'-dipropionil (1,4-ksililen) bispilokarpatas
O,O'-dibutiril (1,4-ksililen) bispilokarpatas
O,O'-diciklopropilkarbonil (1,4-ksililen) bispilokarpatas
O,O'-dipropionil (1,6-heksilen) bispilokarpatas
O,O'-dibutiril (1,6-heksilen) bispilokarpatas
O,O'-diciklopropilkarbonil (1,6-heksilen) bispilokarpatas.

Pagal šį išradimą galima pasiekti pakankamą vaisto absorbciją ir ilgesnę veikimo trukmę vartojant mažesnius vaisto kiekius palyginus su pilokarpinu, tuo būdu sumažinant vaisto skyrimo per dieną kartų. BD koncentracija kompozicijoje pagal šį išradimą gali keistis, tačiau tinkama yra nuo 0,05 iki 2 svorio %, geriausiai 0,25-1%, skaičiuojant pilokarpino bazę.

Sekantys pavyzdžiai iliustruoja išradimą, bet jais nenorima apriboti to paties. Kaip aktyvi medžiaga yra pilokarpino bazė (svorio/tūrio).

1 pavyzdys (Palyginimas)

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

O,O'-Dipropionil(1,4-ksililen)bispilokarpatas	12,2 mg
Citrinos rūgšties monohidr.	1,2 mg
Natrio citrato dihidr.	4,3 mg
NaCl	4,8 mg
NaOH	iki pH 5,0
Aq. ster.	iki 1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento (pilokarpino) koncentracija yra 0,5%, o buferio 20 mM. Tirpalo pH yra 5.

2 pavyzdys (Palyginimas)

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

O,O'-Dipropionil(1,4-ksililen)bispilokarpatas	12,2 mg
Citrinos rūgšties monohidr.	4,3 mg
Natrio citrato dihidr.	16,0 mg
NaCl	1,0 mg
NaOH	iki pH 5,0
Aq. ster.	iki 1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 0,5%, o buferio 75 mM. Tirpalo pH yra 5.

3 pavyzdys (Palyginimas)

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

O,O'-Dipropionil (1,4-ksililen) bispilokarpatas	12,2 mg
---	---------

HPMC		5,0 mg
NaCl		6,5 mg
NaOH	iki pH	5,0
Aq. ster.	iki	1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 0,5%, o jo klampumas yra 25 mPas. Tirpalo pH yra 5.

4 pavyzdys (Palyginimas)

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

O,O'-Dipropionil(1,4-ksililen)bispilokarpatas		12,2 mg
HPMC		6,5 mg
NaCl		6,5 mg
NaOH	iki pH	5,0
Aq. ster.	iki	1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 0,5%, o jo klampumas yra 50 mPas. Tirpalo pH yra 5.

5 pavyzdys (Palyginimas)

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

O,O'-Dipropionil (1,4-ksililen)bispilokarpatas		12,2 mg
HPMC		8,5 mg
NaCl		6,5 mg
NaOH	iki pH	5,0
Aq. ster.	iki	1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 0,5%, o jo klampumas yra 115 mPas. Tirpalo pH yra 5.

6 pavyzdys

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

O,O'-Dipropionil (1,4-ksililen)bispilokarpatas	12,2 mg
Citrinos rūgšties monohidr.	0,6 mg
Natrio citrato dihydr.	2,1 mg
HPMC	6,5 mg
NaCl	5,5 mg
NaOH	iki pH 5,0
Aq. ster.	iki 1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 0,5%, o buferio 10 mM. Klampumas yra 50 mPas ir tirpalo pH yra 5.

7 pavyzdys

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

O,O'-Dipropionil (1,4-ksililen)bispilokarpatas	12,2 mg
Citrinos rūgšties monohidr.	1,2 mg
Natrio citrato dihydr.	4,3 mg
HPMC	6,5 mg
NaCl	4,8 mg
NaOH	iki pH 5,0
Aq. ster.	iki 1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 0,5%, o buferio 20 mM. Klampumas yra 50 mPas ir tirpalo pH yra 5.

8 pavyzdys

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius

ingredientus:

O,O'-Dipropionil(1,4-ksililen)bispilokarpatas	12,2 mg
Citrinos rūgšties monohidr.	2,9 mg
Natrio citrato dihidr.	10,7 mg
HPMC	6,5 mg
NaCl	3,1 mg
NaOH	iki pH 5,0
Aq. ster.	iki 1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 0,5%, o buferio 50 mM. Klampumas yra 50 mPas ir tirpalo pH yra 5.

9 pavyzdys

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

O,O'-Dipropionil(1,4-ksililen) bispilokarpatas	12,2 mg
Citrinos rūgšties monohidr.	1,2 mg
Natrio citrato dihidr.	4,3 mg
HPMC	8,5 mg
NaCl	6,0 mg
NaOH	iki pH 5,0
Aq. ster.	iki 1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 0,5%, o buferio 20 mM. Klampumas yra 115 mPas ir tirpalo pH yra 5.

10 pavyzdys

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

O,O'-Dipropionil (1,4-ksililen) bispilokarpatas	12,2 mg
---	---------

Citrinos rūgšties monohidr.		4,3 mg
Natrio citrato dihidr.		16,0 mg
HPMC		8,5 mg
NaCl		1,0 mg
NaOH	iki pH	5,0
Aq. ster.	iki	1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 0,5%, o buferio 75 mM. Klampumas yra 115 mPas ir tirpalo pH yra 5.

11 pavyzdys

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

O,O'-Dibutiril (1,4-ksililen)bispilokarpas		12,5 mg
Citrinos rūgšties monohidr.		0,6 mg
Natrio citrato dihidr.		2,1 mg
HPMC		5,0 mg
NaCl		5,5 mg
NaOH	iki pH	5,0
Aq. ster.	iki	1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 0,5%, o buferio 10 mM. Tirpalo klampumas yra 25 mPas ir tirpalo pH yra 5.

12 pavyzdys

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

O,O'-Diciklopropilkarbonil(1,4-ksililen)- bispilokarpas		2,5 mg
Citrinos rūgšties monohidr.		0,6 mg

Natrio citrato dihidr.		2,1 mg
HPMC		5,0 mg
NaCl		5,5 mg
NaOH	iki pH	5,0
Aq. ster.	iki	1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 0,5%, o buferio 10 mM. Klampumas yra 25 mPas ir tirpalo pH yra 5.

13 pavyzdys

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

O,O'-Diciklopropilkarbonil(1,6-heksilen)- bispilokarpatas		12,2 mg
Citrinos rūgšties monohidr.		0,6 mg
Natrio citrato dihidr.		2,1 mg
HPMC		5,0 mg
NaCl		5,5 mg
NaOH	iki pH	5,0
Aq. ster.	iki	1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 0,5%, o buferio 10 mM. Klampumas yra 25 mPas ir tirpalo pH yra 5.

Kompozicijos pagal šį išradimą (kompozicijos pagal 6-10 pavyzdžius) tuose pačiuose bandymuose ir tomis pačiomis sąlygomis buvo palygintos iš vienos pusės su komercine pilokarpino formuluote (Oftan Pilokarpinas 2%; palyginamoji kompozicija 1), o iš kitos pusės su kompozicija turinčia tą pačią ikivaistinę medžiagą vandeniniame tirpale be klampumą padidinančio agento ir buferio (palyginamoji kompozicija 2), taip pat su 1-5 pavyzdžių kompozicijomis, naudojant

tuos pačius testus ir tomis pačiomis sąlygomis.

Triušiu sukelta miozė ir akies dirginimo laipsnis.

25 μ l kiekvienos tiriamos kompozicijos buvo įlašinta triušiui į akį, o po to buvo vertinamas kompozicijos sukulto akies dirginimo laipsnis. Akis buvo fotografuojama vienodais laiko tarpais. Tiriamų kompozicijų sukelta miozė buvo nustatoma negatyvuose. Mažiausiai 6 lygiagretūs bandymai buvo atliekami su visomis kompozicijomis. Iš rezultatų buvo apskaičiuota:

- a) PPK (plotas po kreive; susijęs su absorbuoto vaisto kiekiu)
- b) Maksimali miozė (maksimalus vyzdžio susiaurėjimas išreikštas procentais, lyginant su laiku 0)
- c) Laikas reikalingas pasiekti maksimaliai miozei (t_{maks})
- d) Visas laikas, kurio metu maksimali miozė yra $> 3\%$

Rezultatai yra parodyti I lentelėje ir Fig. 1.

1 lentelė

Kompozicija	Tirpalo konc. (%)	PPK _{0-360 min} (% min) (x±S.E.)	Maks. miozė (%) (x±S.E.)	t _{maks.} (min) (x±S.E.)	t _{miozė>3%} (min) (x±S.E.)	dirginimas ^a užsimerkus	dirginimas ^a pusiau atsimerkus
Palyg.komp.1	2.0	1588 ± 471	21 ± 3	43 ± 5	154 ± 20	+	+++
Palyg.komp.2	0.5	1258 ± 273	13 ± 2	73 ± 24	188 ± 28	+++	++++
1 pavyzdys	0.5	1432±494	12±2	48±6	202±48	-	+++
2 pavyzdys	0.5	1545±316	13±1	93±20	184±29	+	++
3 pavyzdys	0.5	3735 ± 334	16 ± 1	105 ± 31	330 ± 11	++	++++
4 pavyzdys	0.5	3505 ± 460	19 ± 2	88 ± 17	322 ± 30	+++	++++
5 pavyzdys	0.5	3778 ± 658	20 ± 2	98 ± 12	302 ± 29	++++	++++
6 pavyzdys	0.5	3326 ± 388	17 ± 2	58 ± 14	316 ± 16	+	+++
7 pavyzdys	0.5	2552 ± 411	15 ± 2	125 ± 14	275 ± 28	+	++++
8 pavyzdys	0.5	2280 ± 434	14 ± 1	96 ± 23	262 ± 38	-	+++
9 pavyzdys	0.5	2923 ± 326	18 ± 1	90 ± 21	273 ± 34	+++	++++
10 pavyzdys	0.5	1725 ± 492	14 ± 1	58 ± 17	226 ± 36	++	++++
Klampus užpildas=115mPas+75mM citr.buf.						+	++++

^a Akies dirginimas: nėra dirginimo = -
 < 0,5 min = +
 0,5-1 min = ++
 1-3 min = +++
 > 3 min = ++++

Rezultatai rodo, kad:

Kompozicijos pagal išradimą yra absorbuojamos iš klampaus buferinio tirpalo į rageną žymiai didesniu laipsniu lyginant su su palyginamosiomis kompozicijomis 1 ir 2 bei su pavyzdžiais 1 ir 2 bei sukelia ilgesnę miozę, negu minėtos palyginamosios kompozicijos. Nežiūrint didesnio absorbuoto vaisto kiekio, tirpalo sukulto akies dirginimo laipsnis yra sumažėjęs netgi iki palyginamosios kompozicijos 1 bei pavyzdžių 1 ir 2 lygio, ir ypač jis yra sumažėjęs lyginant su panašaus absorbcijos laipsnio palyginamosiomis pavyzdžių 3-5 kompozicijomis.

Taigi, vartojant tirpalus pagal išradimą, galima padidinti bendrą absorbuoto pilokarpino kiekį ir pailginti miozės trukmę, lyginant su palyginamosiomis kompozicijomis 1 ir 2 bei pavyzdžiais 1 ir 2, išvengiant atsirandančio dėl padidėjusios absorbcijos akies dirginimo. - Apskritai galima pasakyti, kad absorbuoto vaisto ir dirginimo laipsnio santykis pagerėja lyginant su visais palyginamaisiais junginiais.

Buferuotos klampios kompozicijos pagal išradimą sukelia ilgai trunkančią miozę kartu su gerai toleruojamu akies dirginimo laipsniu. Iš kitos pusės, bendras absorbuoto vaisto kiekis padidėja. Kadangi ikivaistinės medžiagos efektyviai absorbuojamos ragenoje, galima vartoti mažesnes koncentracijas ir rečiau skirti vaistus, o tai sumažintų sisteminius pašalinius poveikius ir būtų patogiau ligoniams.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

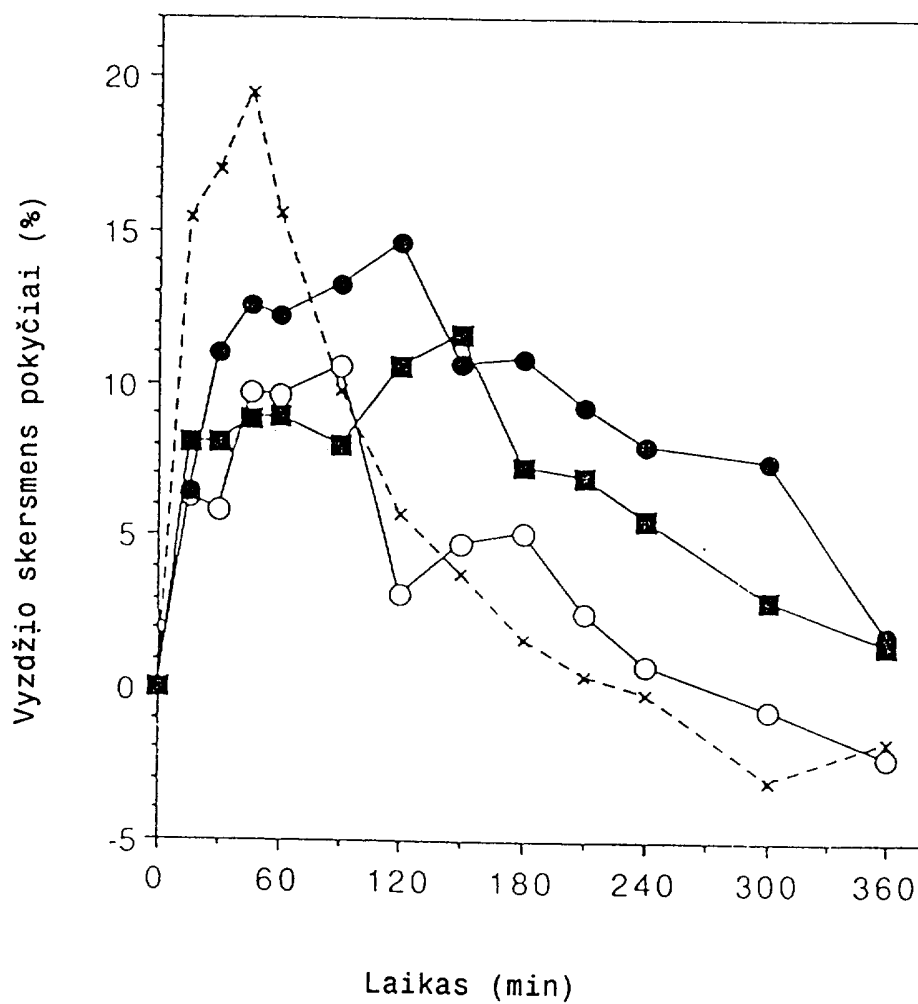
1. Kompozicija, skirta vietiniam bispilokarpinės rūgšties diesterio skyrimui į akį vandeninio tirpalo pavidalu, b e s i - s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina klampumą didinanti medžiaga ir buferis, palaikant kompozicijos pH 3 - 6.
2. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina klampumą didinanti medžiaga, kurios kiekis yra toks, kad klampumas būtų 1 - 25000 mPa·s.
3. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad klampumą didinanti medžiaga yra parinkta iš grupės, į kurią įeina hidroksipropilmetilceliuliozė, natrio karboksimetilceliuliozė, metilceliuliozė, polivinilpirolidonas, polivinilalkoholiai, dekstranai, poliakrilinės rūgštys, chitozanai ir hialuroninė rūgštis.
4. Kompozicija pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad klampumą didinanti medžiaga yra hidroksipropilmetilceliuliozė (HPMC).
5. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos pH yra 4.5 - 5.5.
6. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad buferis yra parinktas iš grupės, į kurią įeina fosfatiniai buferiai, boratiniai buferiai, acetatiniai buferiai ir citratiniai buferiai arba mišrūs buferiai.
7. Kompozicija pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad buferis yra citratinis buferis, kurio koncentracija yra 5 - 100 mM.
8. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra izotoninis tirpalas.

9. Kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i - s k i r i a n t i tuo, kad bispilokarpinės rūgšties diesteris yra 0,0'-diacil(1,4-ksililen)bispilokarpatas, kur acilas yra parinktas iš grupės, į kurią įeina žemesnysis alkil- arba žemesnysis cikloalkilkarbonilas.

10. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad bispilokarpinės rūgšties diesteris yra 0,0'-dipropionil-, 0,0'-dibutiril- arba 0,0'-diciklopropil-karbonil(1,4-ksililen)- arba (1,6-heksilen)bispilokarpatas.

1/1

FIG. 1



x = Palyg. komp.1
o = Palyg. komp.2
● = 6 pavyzdžio kompozicija
■ = 8 pavyzdžio kompozicija