

(19)



(10) **LT 3525 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3525**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/415**
A61K 31/70

(21) Paraiškos numeris: **IP1970**

(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: **9302203, 1993 06 24, SE**

(72) Išradėjas:

Arto Urtti, FI
Tomi Jaervinen, US
Pekka Suhonen, 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 vandens pavidalu, į kurią įeina ciklodekstrinas ir nebūtinai klampumą didinanti ir pH reguliuojanti medžiaga.

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 viduakinių spaudimą remiasi jo sutraukiančiu krumplyninių raumenų 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 membraną 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.

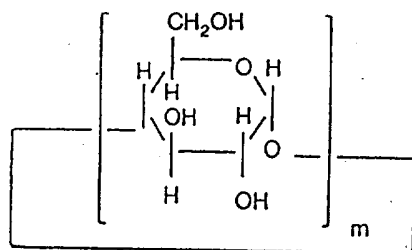
Menka absorbcija į vidines akies dalis ir trumpas į akį įlašinto pilokarpino veikimas, sudaro sunkumų gydant šiuo vaistu. Tam, kad pagerėtų ir pailgėtų vaisto veikimas, pilokarpinas turi būti vartojamas palyginus didelėmis dozėmis. Iš to seka, kad tuoj po įlašinimo didelės pilokarpino koncentracijos 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 ligo, 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.

Ciklodekstrinai yra cikliniai oligosacharidai, kurių bendra formulė



m=6 α -CD

m=7 β -CD

m=8 γ -CD

Minėtuose junginiuose laisva (-os) hidroksi grupė(s) gali būti eterifikuota (-os), pavyzdžiui alkilo ar hidroksialkilo grupėmis, arba esterifikuota (-os). Tas pat pasakytina ir apie šakotus arba polimerinius ciklodekstrinus.

Žinoma, kad ciklodekstrinai gali sudaryti aduktus ir inkluzinius kompleksus su daugeliu junginių, ir taip pat žinoma, kad skiriami vaistų kompleksai su ciklodekstrinais, kad pagerėtų, pavyzdžiui, vaistų tirpumas ir stabilumas. Ciklodekstrinų kompleksų geresnis tirpumas ir stabilumas susijęs su vidinės ciklodekstrino ertmės hidrofobiškumu.

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 pašaliniais reiškiniais, tokiems kaip akies dirginimas. Šią kompoziciją užtektų skirti mažiau kartų per dieną, o tai būtų patogiau ligoniams.

Darant šį išradimą atrasta, kad sudarius bispilokarpinės rūgšties diesterio ir ciklodekstrino kompleksą, galima reguliuoti vaisto patekimą į rageną.

Remiantis palankiai simetriška "svečių" (guest) molekulių su daugiau nei viena hidrofobine dalimi struktūra, galima sudaryti kitokius nei 1:1 kompleksus, tuo būdu sustiprinant ciklodekstrinų efekto pranašumus.

Taigi, šio išradimo objektas yra kompozicija, skirta bispilokarpinės rūgšties diesterio lokaliai skyrimui į akį vandeninio tirpalo pavidalu, pasižyminti tuo, kad į ją įeina ciklodekstrinas.

Ciklodekstrino molekulės sudaro kompleksus su kai

kuriomis ikivaistinės medžiagos molekulėmis kompozicijoje, tuo tarpu kitos molekulės lieka laisvos tirpale.

Lašinant bispilokarpinės rūgšties diesterio lašus akims, prieš rageną esančioje srityje įvyksta tirpalo neutralizacija. Neutralizuotas bispilokarpinės rūgšties diesteris yra lengviau absorbuojamas į akį, ko pasekoje ragenos epitelyje ryškiai padidėja bispilokarpinės rūgšties diesterio koncentracija, kas sukelia akies dirginimą. Ciklodekstrinas neleidžia lengvai patekti neutraliai, laisvai ikivaistinei medžiagai, sudarydamas kompleksą su tam tikru neutralaus vaisto kiekiu. Kai laisva ikivaistinė medžiaga yra absorbuojama akyje, iš ciklodekstrino-ikivaistinės medžiagos komplekso pagal pusiausvyros dėsnius išsilaisvina ikivaistinės medžiagos molekulės. Taigi, vartojant tinkamas ciklodekstrino koncentracijas, galima sumažinti ryškius ikivaistinės medžiagos koncentracijos ragenos epitelyje padidėjimus, sumažinant su tuo susijusio akies dirginimo laipsnį.

Pagal tinkamiausią realizaciją, ciklodekstrino kiekis yra 1 - 40% (svorio/tūrio).

Kaip ciklodekstrino junginys, gali būti vartojamas bet koks farmacijoje priimtinas ciklodekstrino darinys: α -, β - ar γ -tipo. Ciklodekstrinas taip pat gali būti pakeisti pakeistas 2- 3-, 6-padėtyje ar keliose iš jų. Paprastai šie dariniai yra ciklodekstrino eteriai, geriausiai žemesnieji alkilai ar žemesnieji hidroksialkilai, pvz. metilas, etilas, hidroksietilas, hidroksipropilas, pvz. 2-hidroksipropilo dariniai ir esteriai, tokie kaip acilatai, sulfonatai, sulfatai ir fosfatai arba mišrūs dariniai. Vartojant tinkamus šakotus ciklodekstrinus, tokius kaip jų gliukozilo ir maltozilo darinius arba linijinius kovalentiškai sujungtus oligomerus ir kitus sujungtinius

arba polimerinius ciklodekstrinus ar jų kombinacijas, galima pasiekti padidėjusį tirpumą vandenyje ir reikiamas klampumo bei lipnumo prie gleivinių savybes. Apskritai, dariniai su hidroksi-pakeista šonine grandine pasižymi geresniu tirpumu, klampumu ir lipnumo savybėmis, kur jos reikalingos.

Ekonominiais sumetimais ir dėl lengvesnio gavimo kaip ciklodekstrinas yra vartojamas β -ciklodekstrinas, geriausiai β -ciklodekstrinas, alkilintas ir/arba hidroksialkilintas 2-, 3- ir/arba 6-padėtyje.

Geri rezultatai yra gauti su 2-hidroksipropil- β -ciklodekstrinu (2-HP- β -ciklodekstrinu).

Pagal tolesnę išradimo realizaciją į kompoziciją papildomai gali įeiti klampumą didinanti medžiaga, ir norimo lygio klampumas pasiekiamas vartojant šiam tikslui tinkamą medžiagą. Tipiški pavyzdžiai yra celiuliozės dariniai, tokie kaip hidroksipropilmetilceliuliozė, natrio karboksimetilceliuliozė, metilceliuliozė, polivinilpirolidonas, polivinilalkoholiai, dekstranai, poliakrilinės rūgštys, chitozanai, hialuroninė rūgštis ir t.t. Polimero kiekis, kurį reikia pridėti, priklauso nuo norimo klampumo lygio ir nuo vartojamo polimero, ir jį gali lengvai nustatyti šioje srityje patyręs asmuo.

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.

Žinoma, kiekis priklauso nuo to, kokia medžiaga vartojama. Vartojant pirmąjį iš minėtų celiuliozės darinių

(HPMC), 0,3 - 1% kiekiu pasiekiamas maždaug 10 - 150 mPas klampumas, tinkamiausias intervalas yra 15 - 50 mPas.

Dėka klampumą didinančios medžiagos pailgėja kompozicijos kontakto su akies paviršiumi trukmė, tuo pačiu padidėja absorbuoto vaisto kiekis, susidarant sąlygoms jam veikti ilgiau. Klampumą didinanti medžiaga mažina rūgščios ar silpnai rūgščios kompozicijos neutralizacijos akies paviršiuje greitį, kas savo ruožtu turi įtakos ikivaistinės medžiagos patekimui, kadangi BD tirpumas riebaluose yra tuo geresnis, kuo neutralesnis yra tirpalas. Taigi, ikivaistinės medžiagos patekimą galima tam tikru mastu kontroliuoti taip pat ir šiuo būdu.

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

Pagal šį išradimą į kompoziciją papildomai gali įeiti buferis. Kaip šiam išradimui tinkamas buferinės sistemos galima paminėti fosfatinis buferius, boratinius buferius, acetatinius buferius ir citratinis buferius arba mišrius buferius.

Buferiai paprastai vartojami 5 - 100 mM koncentracijų intervale, priklausomai nuo norimo pH ir norimos buferinės talpos. Buferio kiekio ir rūšies pasirinkimas priklauso nuo patyrusio šioje srityje asmens žinių.

Vartojant buferį, galima sustiprinti aukščiau minėtą kompozicijos neutralizavimo akies paviršiuje sulėtėjimo efektą, tuo būdu išvengiant nepageidautinų pradinių ryškių pilokarpino koncentracijos padidėjimų. Derinyje su ciklodekstrinu buferis gali reguliuoti sujungtos ir laisvos

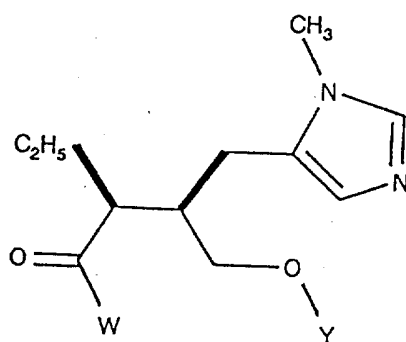
ikivaistinės medžiagos pusiausvyrą.

Kompozicijos pH yra geriausias 3 - 8, o ypač maždaug 5 - 7.

Pagal šią 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 pirmiausia yra tie junginiai, kurie aprašyti WO publikacijose 92/09583 ir 93/24466, kurių turinys yra čia informacijai.

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

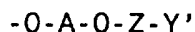


(I)

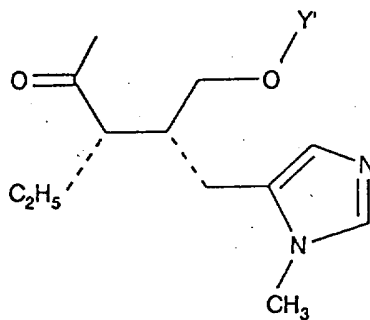
kur

A) Y yra vandenilis arba $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{R} \end{array}$, 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, nebūtinai pakeistas arilas arba aril žemesnysis alkilas ir

W yra grupė



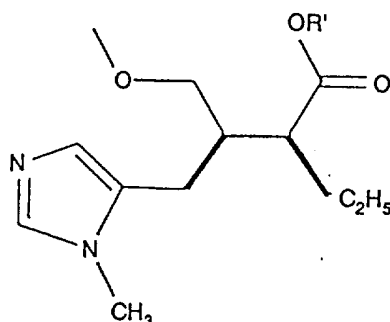
kur Y' turi vandenilio arba $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -C-R' \end{smallmatrix}$ grupės reikšmę, kur R' turi aukščiau minėtos R grupės reikšmę, o R' gali būti toks pat kaip R arba skirtis nuo jo, A yra nebūtinai hidroksi arba hidroksi-apsaugoti pakeisti $C_1 - C_{18}$ -alkilenas, $C_2 - C_{18}$ -alkenilenas, $C_2 - C_{18}$ -alkinilenas, kuris gali būti pakeistas nebūtinai pakeistu $C_3 - C_7$ -cikloalkilu, $C_3 - C_7$ -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

$\begin{smallmatrix} O & O \\ || & || \\ -C-B-C-Z'-OR' \end{smallmatrix}$, 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)-, žemesnysis cikloalkil (3-6C)-karbonilas ar benzoilas, A yra žemesnysis alkilena (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-~~2~~,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.

Kita tinkamiausia IB) formulės junginių grupę sudaro pvz. (dibenzil) ir (dižemesnysis alkil)

bispilokarpatai, tokie kaip 0,0'-glutaril-, 0,0'-disukcinil-, 0,0'-adipoil (dibenzil)- ir -(dižemesnysis alkil) bispilokarpatas.

Galima paminėti tokius konkrečius junginius:

0,0'-dipropionil (1,4-ksililen) bispilokarpatas
 0,0'-dibutiril (1,4-ksililen) bispilokarpatas
 0,0'-diciklopropilkarbonil (1,4-ksililen) bispilokarpatas
 0,0'-dipropionil (1,6-heksilen) bispilokarpatas
 0,0'-dibutiril (1,6-heksilen) bispilokarpatas
 0,0'-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 skaičių. BD koncentracija kompozicijoje pagal šį išradimą gali keistis, tačiau tinkama yra nuo 0,05 - 4, geriausiai 0,5 - 2 svorio %, skaičiuojant pilokarpino bazei. Ryšium su pastarosiomis BD koncentracijos ribomis ciklodekstrino koncentracija yra geriausia 5 - 20 % pagal svorį.

Sekantys pavyzdžiai iliustruoja išradimą, bet jais nenorima apriboti.

1 pavyzdys

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

0,0'-Dipropionil(1,4-ksililen) bispilokarpatas	24,4 mg
2-HP-β-ciklodekstrinas	50,0 mg
NaCl	4,0 mg
NaOH	iki pH 5,0
Aq. ster.	iki 1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 1,0%, ir į jį įeina 5% (svorio/tūrio) ciklodekstrino. Tirpalo pH yra 5.

2 pavyzdys

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

O,O'-Dipropionil (1,4-ksililen) bispilokarpatas	24,4 mg
2-HP-β-ciklodekstrinas	100,0 mg
NaCl	2,5 mg
NaOH	iki pH 5,0
Aq. ster.	iki 1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 1,0%, o ciklodekstrino koncentracija yra 10% (svorio/tūrio). Tirpalo pH yra 5.

3 pavyzdys

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

O,O'-Dipropionil(1,4-ksililen) bispilokarpatas	24,4 mg
2-HP-β-ciklodekstrinas	150,0 mg
NaCl	1,0 mg
NaOH	iki pH 5,0
Aq. ster.	iki 1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 1,0%, o ciklodekstrino koncentracija yra 15% (svorio/tūrio). Tirpalo pH yra 5.

4 pavyzdys

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

O,O'-Dipropionil(1,4-ksililen)bispilokarpatas	12,2 mg
2-HP- β -ciklodekstrinas	50,0 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 ciklodekstrino koncentracija yra 5% (svorio/tūrio). Klampumas yra 50 cps, o tirpalo pH yra 5.

5 pavyzdys

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

O,O'-Dibutiril (1,4-ksililen) bispilokarpatas	6,3 mg
2-HP- β -ciklodekstrinas	50,0 mg
NaCl	6,5 mg
NaOH	iki pH 5,0
Aq. ster.	iki 1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 0,25%, o ciklodekstrino koncentracija yra 5% (svorio/tūrio). Tirpalo pH yra 5.

6 pavyzdys

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

O,O'-Diciklopropilkarbonil(1,4-ksililen)

bispilokarpatas		12,5 mg
2-HP- β -ciklodekstrinas		75,0 mg
NaCl		4,0 mg
NaOH	iki pH	5,0
Aq. ster.	iki	1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 0,5%, o ciklodekstrino koncentracija yra 7,5% (svorio/tūrio). Tirpalo pH yra 5.

7 pavyzdys

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

0,0'-Diciklopropilkarbonil(1,4-ksililen)

bispilokarpatas		25,0 mg
2-HP- β -ciklodekstrinas		150,0 mg
NaCl		0,6 mg
NaOH	iki pH	5,0
Aq. ster.	iki	1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 1,0%, o ciklodekstrino koncentracija yra 15% (svorio/tūrio). Tirpalo pH yra 5.

8 pavyzdys

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

0,0'-Diciklopropilkarbonil(1,6-heksilen)

bispilokarpatas		12,2 mg
2-HP- β -ciklodekstrinas		100,0 mg

NaCl		4,0 mg
NaOH	iki pH	5,0
Aq. ster.	iki	1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 0,5%, o ciklodekstrino koncentracija yra 10% (svorio/tūrio). Tirpalo pH yra 5.

9 pavyzdys

Kompozicija pagal šį išradimą buvo pagaminta turint tokius ingredientus:

0,0'-Diciklopropilkarbonil (1,6-heksilen)		
bispilokarpatas		24,5 mg
2-HP- β -ciklodekstrinas		200,0 mg
NaCl		1,0 mg
NaOH	iki pH	5,0
Aq. ster.	iki	1,0 ml.

Aktyviojo ingrediento koncentracija yra 1,0%, o ciklodekstrino koncentracija yra 20% (svorio/tūrio). Tirpalo pH yra 5.

Kompozicijos pagal šį išradimą (kompozicijos pagal 1-9 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 kompozicijomis turinčiomis tą pačią ikivaistinę medžiagą vandeniniame tirpale be ciklodekstrino (palyginamosios kompozicijos 2-5).

1. Vandeninio tirpalo su ciklodekstrinu triušiu sukelta miozė ir akies dirginimo laipsnis.

25 μ l kiekvienos tiriamos kompozicijos buvo įlašinta triušiu 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 1 ir 2 lentelėse ir Fig. 1A bei 1B.

I lentelė

Kompozicija	Tirpalo konc. (%)	PPK _{0-360 min} (% min) (x±S.E.)	Maks. miozė (%) (x±S.E.)	t _{maks.} (min) (x±S.E.)	t _{mioze>3%} (min) (x±S.E.)	dirginimas ^a užsimerkus 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	1.0	2189±414	13±1	126±15	267±36	++++
2 pavyzdys	1.0	2318±396	13±1	103±24	276±32	+++
3 pavyzdys	1.0	3008±584	14±2	132±44	279±45	+
4 pavyzdys	0.5	3894±455	20±2	133±28	346±5	++++

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

II lentelė

Kompozicija	Tirpalo konc. (%)	PPK _{0-360 min} (% min) (x±S.E.)	Maks. miozė (%) (x±S.E.)	dirginimas ^a			
				t _{maks.} (min) (x±S.E.)	t _{miozė>3%} (min) (x±S.E.)		
Palyg. komp. 1	2.0	1588±471	21±3	43±5	154±20	+	+++
Palyg. komp. 3	0.25	2484±508	15±2	73±8	240±35	++	+++
5 pavyzdys	0.25	1362±305	11±1	90±13	218±44	-	+
Palyg. komp. 4	0.25	1734±431	10±2	65±18	235±31	+	++
6 pavyzdys	0.5	2081±478	12±1	50±20	288±29	-	++
7 pavyzdys	1.0	2817±641	14±2	108±24	272±35	++	+++
Palyg. komp. 5	0.5	1871±298	9±1	68±13	259±31	+++	+++
8 pavyzdys	0.5	1223±254	8±1	90±32	203±43	-	++
9 pavyzdys	1.0	1674±508	10±2	85±30	225±49	++	+++

^a Akies dirginimas: nėra dirginimo = -

< 0,5 min = +

0,5-1 min = ++

1-3 min = +++

> 3 min = ++++

Rezultatai rodo, kad:

a) Junginiai yra absorbuojami į rageną iš vandeninio tirpalo su ciklodekstrinu ir kontroliuojamu būdu išskiria pilokarpinę sukeldami miozę.

b) Su kompozicija, į kurią įeina 1% ikivaistinės medžiagos ir ciklodekstrinas (3 pavyzdys), pasiekama 1,9 karto didesnė pilokarpino absorbcija į akį (PPK), negu su komerciniu 2% pilokarpinu (palyginamoji kompozicija 1) ir net 2,4 karto geresnė bendra absorbcija, negu su 0,5% viena ikivaistine medžiaga (palyginamoji kompozicija 2) esant panašiam ar mažesniai akies dirginimo laipsniui.

Absorbuojamos iš ciklodekstrino tirpalo ikivaistinės medžiagos kiekis priklauso nuo ikivaistinės medžiagos kompleksacijos su ciklodekstrino molekule konstanta. Kompleksacijos konstantai savo ruožtu turi reikšmės fizikocheminės ikivaistinės medžiagos ir ciklodekstrino savybės. Ikivaistinės medžiagos ir ciklodekstrino koncentracijų santykis taip pat turi reikšmės kompleksuotos ir laisvos ikivaistinės medžiagos frakcijoms.

c) Kompozicija, turinti 1% ikivaistinės medžiagos ciklodekstrino tirpale sukelia žymiai ilgesnę miozę, palyginus su palyginamąja kompozicija 1 (2 ir 3 pavyzdžiai: 1,8 karto ilgesnė), o taip pat palyginus su palyginamąja kompozicija 2 (2 ir 3 pavyzdžiai: 1, 5 karto ilgesnė).

d) Maksimali miozė, sukelta šio išradimo kompozicijomis yra mažesnė, negu maksimali miozė sukelta palyginamąja kompozicija 1, nežiūrint to, kad bendras absorbuoto vaisto kiekis yra du kartus didesnis lyginant su palyginamąja kompozicija 1.

Mažesnė maksimali miozė rodo, kad išradimo kompozicijos gali sumažinti pilokarpino koncentracijos pikus, taigi sumažindamos pašalinius efektus akyje.

e) Maksimali miozė šio išradimo kompozicijomis pasiekama tris kartus vėliau, negu palyginamąja kompozicija 1. Taip pat maksimali miozė vartojant kompoziciją, turinčią ciklodekstrino, pasiekama vėliau (1, 5 karto vėliau), negu skiriant ikivaistinę medžiagą vandeniniame tirpale be ciklodekstrino (palyginamoji kompozicija 2). Tai rodo mažesnę ikivaistinės medžiagos absorbcijos iš ciklodekstrino komplekso greitį.

f) Vartojant ciklodekstriną turinčias kompozicijas pagal šį išradimą, ypač remiantis 3 pavyzdžiu, galima iš esmės sumažinti laipsnį akies dirginimo, kurį sukelia ikivaistinės medžiagos vandeninis tirpalas, kai tuo pačiu metu užtikrinamas vaisto absorbcijos padidėjimas ir ilgesnė miozė.

g) Vartojant klampų ciklodekstrino tirpalą, junginiai yra absorbuojami apie 1,3 karto geriau bei užtikrinama 1,2 karto ilgiau trunkanti miozė, negu atitinkamos ikivaistinės medžiagos molekulės ciklodekstrino tirpale be klampą padidinančio agento (1 lentelė).

Fig. 1A vyzdžio skersmens pasikeitimas (%) yra parodytas kaip laiko funkcija 1 ir 2 kompozicijos atžvilgiu, taip pat ir 3 pavyzdžio kompozicijos atžvilgiu. Fig. 1 B akies dirginimo trukmė parodyta toms pačioms kompozicijoms kaip Fig. 1 A.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Kompozicija 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 ciklodekstrinas.
2. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ciklodekstrinas sudaro 1 - 40 % (svorio/tūrio) visos kompozicijos.
3. Kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ciklodekstrinas yra parinktas iš grupės, į kurią įeina nepakeisti ir žemesniuojų alkilu ir žemesniuojų hidroksialkilu pakeisti β -ciklodekstrinai.
4. Kompozicija pagal bet kurį iš ankstesnių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad papildomai į ją įeina klampumą didinanti medžiaga.
5. Kompozicija pagal 4 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, geriausiai hidroksipropilmetilceliuliozė (HPMC).
6. Kompozicija pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad klampumą didinančios medžiagos kiekis yra toks, kad klampumas būtų 1 - 250000 mPa·s intervale.
7. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra izotoninis tirpalas.
8. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina buferis.

9. Kompozicija pagal 8 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, geriausiai citrato buferis.

10. Kompozicija pagal bet kurią iš ankstesnių punktų, b e - s i s k i r i a n t i tuo, kad jos pH yra 3 - 8, o geriausiai 5 - 7.

11. Kompozicija pagal bet kurią 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 cikloalkilkarbonilai, tokie kaip 0,0'-dipropionil-, 0,0'-dibutiril- arba 0,0'-diciklopropilkarbonil-(1,4-ksililen)- arba tai yra 0,0'-dipropionil-, 0,0'-dibutiril- arba 0,0'-diciklopropilkarbonil-(1,6-heksilen)-bispilokarpatas.

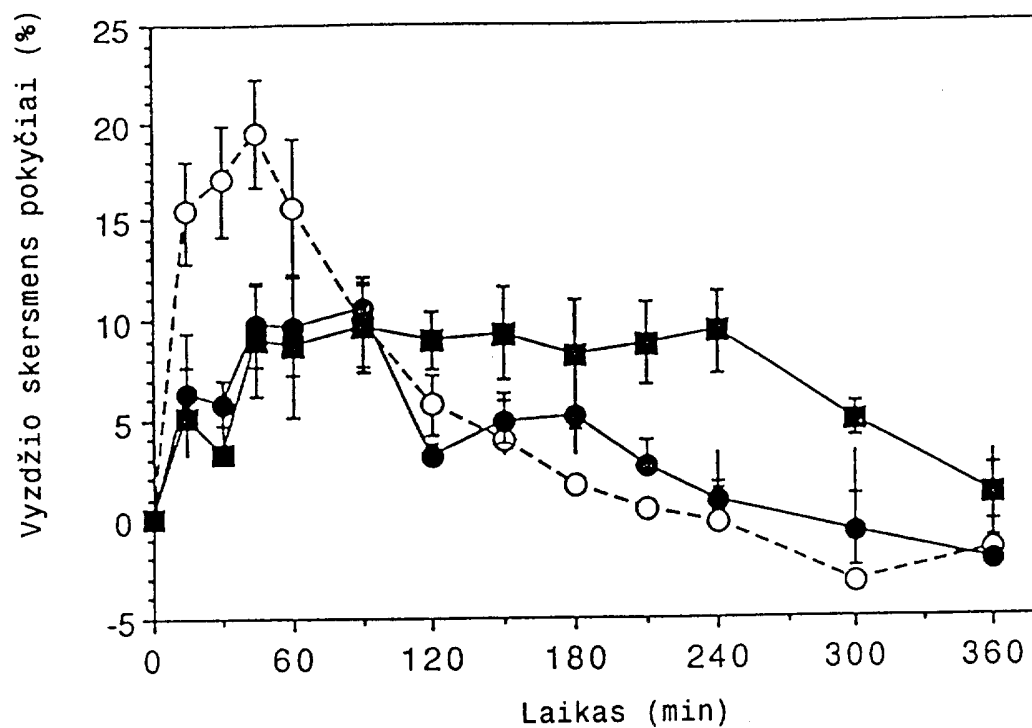


FIG. 1A

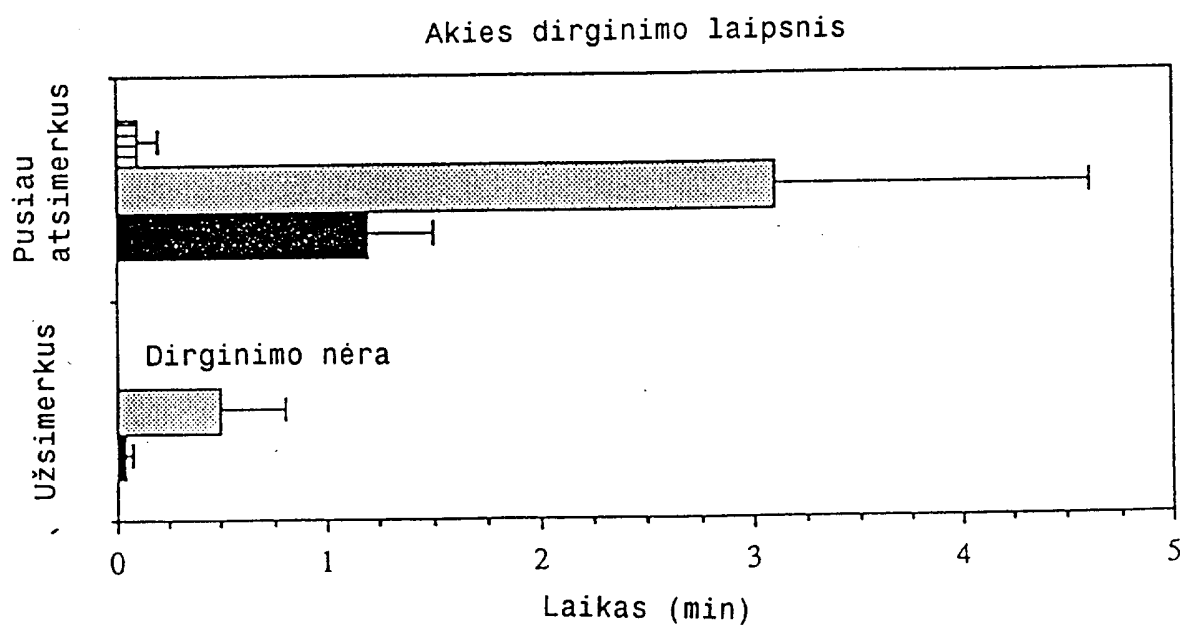


FIG. 1B