

(19)



(10) **LT 4042 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4042**

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 31/44**

(21) Paraiškos numeris: **95-084**

A61K 31/23

A61K 9/12

(22) Paraiškos padavimo data: **1995 07 20**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1996 06 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1996 09 25**

(31, 32, 33) Prioritetas: **P 9402193, 1994 07 26, HU**

(72) Išradėjas:

Margit Nagy, HU
Csaba Farsang, HU
Lidia Fedina, HU
Katalin Szemerédi, HU
Gabor Szenasi, HU
Janos Egri, HU
Antal Mosonyi, HU
Borbala Barta, HU
Gizella Toth, HU
Ibolya Nyaradi, HU
Frigyes Gorennyi, HU
Zsuzsa Orr, HU
Geza Floris, HU

(73) Patento savininkas:

EGIS Gyogyszergyar Rt., Kereszturi ut 30-38, H-1106 Budapest, HU

(74) Patentinis patikėtinis:

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

(54) Pavadinimas:

Farmacinė kompozicija kraujospūdžiui mažinti ir jos paruošimo būdas

(57) Referatas:

Išradimas aprašo išpurškiamą nifedipino tirpalą, susidedantį iš: nuo 1 iki 5 masės % nifedipino, nuo 5 iki 24 masės % polietilenglikolio, nuo 50 iki 70 masės % etanolio, nuo 10 iki 30 masės % propilenglikolio ir nuo 0,1 iki 0,5 masės % priedo(y), minėtas tirpalas be minėtų ingredientų taip pat turi papildomai nuo 2 iki 4 masės % etiloleato.

Išradimas aprašo farmacinę kompoziciją ir jos paruošimo būdą. Konkrečiau, išradimas aprašo išpurškiamą nifedipino tirpalą, kurio sudėtyje yra nuo 1 iki 5 masės % nifedipino, nuo 5 iki 24 masės % polietilenglikolio, nuo 50 iki 70 masės % etanolio, nuo 10 iki 30 masės % propilenglikolio ir nuo 0.1 iki 0.5 masės % priedo(ų) bei tirpalo paruošimo būdą.

Žinoma, kad kraujotaka efektyviai reguliuojama 4-(2-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-dimetoksikarbonil-1,4-dihidropiridinu, žinomu tarptautiniu bendriniu nifedipino pavadinimu, todėl jis yra plačiai vartojamas įvairiose farmacinėse kompozicijose patologinių būsenų, susijusių su kraujotaka, gydymui.

Žemas nifedipino tirpumas yra rimta problema dėl absorbcijos iš kietų farmacinių kompozicijų, taip pat palaikant nifedipiną tirpiame būvyje skystų farmacinių kompozicijų atveju. Minėtos problemos paprastai yra išsprendžiamos, į farmacines kompozicijas pridedant didžiulius paviršiaus aktyvių medžiagų kiekius.

Šiuo metu yra gautos kietos nifedipino kompozicijos, pasižyminčios palyginus prailgintu veikimu, o taip pat palyginus staigiu veikimu po jų įvedimo. Nežiūrint to, stenokardijos priepuolių arba hipertoninių kritinių būklių gydymas reikalauja paprastos įvedimo procedūros ir po to greito veikimo. Iš esmės, šiuos reikalavimus labiau patenkina skystos farmacinės kompozicijos, ypač išpurškiami tirpalai.

Tirpalas, aprašytas patente DE 33 07 422 gali būti įvedamas arba peroraliniu būdu lašų pavidale, arba įvedant į veną. Žinomą tirpalą sudaro nuo 0.5 iki 10

masės % dihidropiridino darinio, pvz., nifedipino, nuo 20 iki 60 masės % tirpumą pagerinančio agento, geriausiai glicerilpolietilenglikolio esterio ir nuo 80 iki 40 masės % tirpiklio, susidedančio iš vandens, etanolio, propilenglikolio ir/arba polietilenglikolio. Žinomos kompozicijos trūkumas slypi gana aukštame paviršiaus aktyvaus agento kiekyje, kuris gali skatinti burnos gleivinės uždegiminius procesus peroralinio įvedimo atveju.

Išpurškiamas tirpalas yra žinomas iš patento DE 35 44 692, kuriame dihidropiridino darinys, toks kaip nifedipinas, yra ištirpinamas polietilenglikolyje ir etanolyje, pvz., esant vandeniui ir glicerinui, ir tirpalas turi nuo 3 iki 15 masės % polivinilpirolidono. Pagal aprašymą farmacinės kompozicijos aktyvus agentas turi staigų veikimą, tačiau žinomos kompozicijos trūkumas yra tas, kad polivinilpirolidonas lengvai sudaro kietą plėvelę, ryšium su tuo, kad purkštuvo antgalis dažnai užkemšamas dėl polivinilpirolidono išdžiuvimo. Net jei antgalis nėra pilnai užkemšamas, išpurškiamo nifedipino dozavimas tampa nepatikimas, esant polivinilpirolidonui, kadangi išpurškiama dozė yra žemesnė už reikalingą kiekį, kol sukietėjęs polivinilpirolidonas, išsiskyręs antgalyje, yra nuplaunamas tirpikliu. Tokiu būdu, jei žinoma farmacinė kompozicija yra retai naudojama, išpurškiama dozė bus visada žemesnė, negu paskirtas kiekis.

Iš EP 190 292 aprašymo žinoma, kad farmacinė kompozicija gali būti pervesta į aerozolinę formą. Kompoziciją sudaro nifedipinas, ištirpintas tirpiklyje, turinčiame polietilenglikolio ir/arba gliceril-poli-

etilenglikol-oksistearato, ir tirpalas yra išpurškiamas po spaudimu ar siurbliu, dujų, kaip nešiklio, srovėje. Pagal aprašymo pavyzdžius, tirpiklio sudėtyje yra etanolio, kuris taip pat gali turėti vandens ir glicerino. Kompozicija, kaip parodyta pavyzdžiais, yra taip pat tinkama įvedimui po liežuvio.

Pagal mūsų tyrimus žinomos farmacinės kompozicijos hipotenzinis veikimas nėra pakankamas stenokardijos priepuolių arba hipertoninių kritinių būklių efektyviam gydymui.

Išradimo tikslas - paruošti tokį tirpalą, kuris galėtų būti išpurškiamas siurbliu, būtų tinkamas įvedimui po liežuvio, ir netgi jo žema dozė per trumpą laiką galėtų sumažinti kraujo spaudimą.

Minėtas tikslas yra pasiekiamas nifedipino tirpalu, turinčiu, be įprastinių nifedipino tirpalų ingredientų, nuo 2 iki 4 masės % etiloleato.

Pasirodė netikėta, kad nifedipino hipotenzinis veikimas yra žymiai didesnis, esant nuo 2 iki 4 masės % etiloleato, t. y., sinergizmas pasireiškia tarp nifedipino ir nuo 2 iki 4 masės % etiloleato (etiloleato procentinė dalis nurodyta visos kompozicijos svorio atžvilgiu). Minėtas sinergizmas parodytas šiuo testu:

Tyrimuose buvo naudojami LATI ir Charles River žiurkių patinai, esantys hipertoniškai spontaniškai. Tiriant kiekvieną dozę, buvo naudojami 8 gyvuliukai, sveriantys nuo 250 iki 300 g. Gyvuliukai buvo nuskausminami,

įvedant į pilvo ertmę 90 mg/kg chloralozės ir 600 mg/kg uretano, po to buvo atliekama tracheatomija ir į kiekvienos žiurkės kairės šlaunies arteriją įvedamas kateteris. Kraujo spaudimas nustatomas ir nepertraukiamai užrašomas tonometru Statham P 23Gb. Praėjus 30 minučių po chirurginės intervencijos, paliekamas 10 minučių kontrolinis periodas, po to į gyvuliukų burnos gleivinę įvedamas tiriamas pavyzdys ir 60 minučių registruojamas kraujo spaudimas.

Buvo tiriami šie pavyzdžiai:

- 1 Pavyzdžio tirpalas. Į burnos gleivinę įvedama dozė turėjo 3 mg nifedipino ir 3 masės % etiloleato (pastarasis skaičius nurodomas įvedamo tirpalo svorio atžvilgiu).
- Tirpalas, panašus į 1 Pavyzdžio tirpalą, tačiau turintis 2,5 masės % etiloleato. Į burnos gleivinę įvedama dozė turėjo 3 mg nifedipino ir 2,5 masės % etiloleato (įvedamo tirpalo svorio atžvilgiu).
- Tirpalas, panašus į 1 Pavyzdžio tirpalą, tačiau turintis 3,5 masės % etiloleato. Į burnos gleivinę įvedama dozė turėjo 3 mg nifedipino ir 3,5 masės % etiloleato (įvedamo tirpalo svorio atžvilgiu).
- Tirpalas, panašus į 1 Pavyzdžio tirpalą, tačiau visai neturintis etiloleato. Į burnos gleivinę įvedama dozė turėjo 3 mg nifedipino.
- Tirpalas, panašus į 1 Pavyzdžio tirpalą, tačiau visai neturintis nifedipino. Į burnos gleivinę įvedama dozė turėjo 3 masės % etiloleato (įvedamo tirpalo svorio atžvilgiu).

Nukrypstant nuo 1 Pavyzdžio kompozicijos, tirpiklių kiekis buvo atitinkamai didinamas ar mažinamas atitinkamai etiloleato kiekio kitimui ir nifedipino kiekio sumažėjimui. Kiekvienu atveju tirpalo kiekis, turintis 3 mg nifedipino, buvo įvedamas gyvuliukams. (Toks pat kiekis - 0.103 g - buvo įvedamas ir tirpalo, visai neturinčio nifedipino, atveju).

Kraujo spaudimo sumažėjimas, sąlygojamas tiriamųjų tirpalų, yra pateiktas lentelėje. Kraujo spaudimai, nustatyti praėjus 10, 20, 30, 40, 50 ir 60 minučių po tiriamojo tirpalo įvedimo, yra palyginti su kraujo spaudimo dydžiu, nustatytu prieš tirpalo įvedimą, ir parodo sumažėjimus, pateiktus lentelėje.

Lentelė

Tiriamas pavyzdys	Kraujo spaudimo sumažėjimas Hg mm					
	10	20	30	40	50	60
	minučių po įvedimo					
3 mg nifedipino	-27	-29	-31	-30	-29	-28
3 % etiloleato	- 4	- 5	- 4	- 4	- 4	- 3
3 mg nifedipino +						
2,5 % etiloleato	-38	-43	-42	-40	-41	-39
3 mg nifedipino +						
3 % etiloleato	-44	-44	-46	-47	-45	-42
3 mg nifedipino +						
3,5 % etiloleato	-40	-47	-49	-48	-47	-45

Iš lentelėje pateiktų duomenų galima matyti, kad išradime pateiktos kompozicijos hipotenzinis veikimas yra žymiai didesnis, negu atskirų sudedančiųjų dalių hipotenzinio efekto suma. Tokiu būdu, čia pasireiškia sinergizmas tarp nifedipino ir etiloleato.

Pateiktas išradime išpurškiamas nifedipino tirpalas yra gaunamas, ruošiant tirpalą iš: nuo 1 iki 5 masės % nifedipino, nuo 5 iki 24 masės % polietilenglikolio, nuo 50 iki 70 masės % etanolio, nuo 10 iki 30 masės % propilenglikolio ir nuo 0.1 iki 0.5 masės % priedo(ų) žinomu būdu, pridedant nuo 2 iki 4 masės % etiloleato į nifedipino tirpalą jo paruošimo metu.

Paprastai, nifedipinas yra ištirpinamas organinių tirpiklių mišinyje arba jo dalyje, likusieji ingredientai yra sudedami į gautą nifedipino tirpalą. Etiloleatas yra pridedamas į organinių tirpiklių mišinį, turintį nifedipino, prieš arba po likusių ingredientų sudėjimo.

Vienas arba daugiau priedų gali būti aromatizuojantis agentas, dažantis agentas it t.t.

Gautą tirpalą pageidautina nufiltruoti, ir juo užpildomi aeroliniai buteliukai. Atitinkamas siurbliukas yra įtaisomas į kiekvieną buteliuką, pastarasis užantspauduojamas ir aprūpinamas purkštuviniu antgaliu. Kadangi nifedipinas yra pakankamai jautrus šviesai, minėtų procesų metu nifedipino tirpalas turi būti saugojamas nuo šviesos.

Išradime pateikta farmacinė kompozicija yra gerai absorbuojama po liežuviu ir turi labai žymų staigų efektą, tokiu būdu, ji yra tinkama stenokardijos priepuolių arba hipertoninių kritinių būklių efektyviam gydymui. Išpurškiama mechanškai siurbliuku, todėl aplinka nėra užteršiama jokių nešėju.

Išradimas paaiškinamas tokiais pavyzdžiais.

1 PAVYZDYS

2.9 masės dalys nifedipino yra pridedamos į mišinį, susidedantį iš 10 masės dalių polietilenglikolio (molekulinė masė: 400) ir 18.2 masės dalių propilenglikolio. Gautas mišinys pašildomas, maišant iki 75° C, tada pridedama 3 masės dalys etiloleato ir 65.8 masės dalys etilo alkoholio, ir maišoma toliau, esant 75° C temperatūrai. Homogeninis tirpalas atšaldomas iki 35-40° C, pridedama 0.1 masės dalis aromatizuojančio agento, papildomai maišoma 5 minutes, tada filtruojama azoto atmosferoje per stiklo filtrą, kurio porų dydis G4. Filtratu užpildomi 20 g talpos aerosoliniai buteliukai, į kiekvieną buteliuką įdedamas mechaninis purkštuvas (t.y., siurbliukas), buteliukai užantspauduojami ir aprūpinami purkštuviniu antgaliu.

2 PAVYZDYS

5 masės dalys nifedipino yra ištirpinamos mišinyje, kurį sudaro 10 masės dalių polietilenglikolio (molekulinė masė: 400) ir 64.5 masės dalys etilo alkoholio, maišant 55-60° C temperatūroje. Į gautą mišinį pridedama 16.9 masės dalių propilenglikolio

ir 3.5 masės dalys etiloleato, mišinys atšaldomas iki 35° C, ir maišant pridedama 0.1 masės dalis aromatizuojančio agento. Toliau seka 1 Pavyzdžio procedūra.

3 PAVYZDYS

1 masės dalis nifedipino yra ištirpinama 65.4 masės dalyse etilo alkoholio, maišant 55-60° C temperatūroje, po to pastoviai maišant toje pačioje temperatūroje pridedama 12 masės dalių polietilenglikolio ir 19 masės dalių propilenglikolio. Į gautą mišinį pridedama 2.5 masės dalys etiloleato, mišinys atšaldomas iki 35° C, ir maišant pridedama 0.1 masės dalis aromatizuojančio agento. Toliau seka 1 Pavyzdžio procedūra.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Išpurškiamas tirpalas, susidedantis iš: nuo 1 iki 5 masės % nifedipino, nuo 5 iki 24 masės % polietilenglikolio, nuo 50 iki 70 masės % etanolio, nuo 10 iki 30 masės % propilenglikolio ir nuo 0.1 iki 0.5 masės % priedo(ų), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad siekiant padidinti nifedipino hipotenzinį efektą papildomai turi nuo 2 iki 4 masės % etiloleato.

2. Išpurškiamo nifedipino tirpalo gavimo būdas, paruošiant homogeninį tirpalą iš: nuo 1 iki 5 masės % nifedipino, nuo 5 iki 24 masės % polietilenglikolio, nuo 50 iki 70 masės % etanolio, nuo 10 iki 30 masės % propilenglikolio ir nuo 0.1 iki 0.5 masės % priedo(ų), b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad į nifedipino tirpalą, jo ruošimo metu, prideda nuo 2 iki 4 masės % etiloleato.