

(19)



(10)

LT 4585 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4585**

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 31/165**

(21) Paraiškos numeris: **99-036**

A61K 47/10

A61K 47/12

(22) Paraiškos padavimo data: **1999 04 13**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1999 07 26**

(45) Patento paskelbimo data: **1999 12 27**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/JP97/03567**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 10 06**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1999 04 13**

(31, 32, 33) Prioritetas: **8/270813, 1996 10 14, JP**

(72) Išradėjas:

Toshio Inagi, JP

Akira Mada, JP

(73) Patento savininkas:

KOWA COMPANY, LTD.,

6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 460, JP

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,

Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Vietinis anestetikas išoriniam vartojimui

(57) Referatas:

Vietinis anestetikas išoriniam vartojimui gaunamas sumaišant a) aktyvų ingredientą, parinktą iš lidokaino, prilokaino ir jų farmaciškai priimtinių druskų; b) perkutaninės absorbcijos greitintoją; c) etanolį ir/arba izopropilo alkoholio ir d) vandenį tokiu būdu, kad etanolio ir/arba izopropilo alkoholio masės santykis su vandens mase yra, geriausia, nuo 0,5 iki 1,2; pH reikšmė, geriausia, yra nuo 6,0 iki 8,5. Tokiu būdu, pateikiamas per odą absorbuojamas vietinis anestetikas išoriniam vartojimui, kurį patogų naudoti tiek jį užnešant, tiek pašalinant,

Technikos sritis

Šis išradimas susijęs su vietiniu anestetiku išoriniam vartojimui. Šis
5 išradimas ypač susijęs su vietiniu anestetiku išoriniam vartojimui, kuris naudojamas patogiu būdu, taikytinas dideliame odos plote, ir kuris pasižymi puikia perkutanine absorbcija, greitu efektyvumu, taip pat puikiu stabilumu.

Technikos lygis

10 Perkutaninės absorbcijos tipo vietiniai anestetikai turi tą privalumą, kad, pavyzdžiui, lyginant su kitų tipų anestetikais, įvedamais injekcijų, tokių kaip į odą ar po oda, pagalba, nereikalauja jokios specialios įvedimo metodikos, nesukelia skausmo, jais įmanoma nuskausminti didelį odos paviršių. Atitinkamai, perkutaninės absorbcijos tipo vietiniai anestetikai išoriniam
15 vartojimui buvo gerai ištirtinėti (Japonijos eksponuota patento publikacija Nr. 57-81408, 4-305523 ir 6-40947). Medicininėse įstaigose, tokiose kaip ligoninės, vietiniai anestetikai išoriniam vartojimui kartais naudojami pagal metodiką, kai aktyvus anestezuojantis ingredientas sumaišomas su, pavyzdžiui, tepalo, kremo arba gelio agentu ir padaroma namudinė ar klinikinė vietinio anestetiko
20 forma, kuri sandariai izoliuojama, jį vartojant, ypatingai oro nepraleidžiančia plėvele, tokia kaip polivinilideno plėvele ("ODT metodas"; Hifu, 34 (2), 237-242 (1992)). Neseniai pagamintas juostelės tipo medikamentas, ir jį galima gauti prekyboje.

Tačiau, kalbant apie įprastinius farmacinius preparatus, pažymėtos
25 tokios problemos. Būtent, nė vienas iš farmacinių preparatų, aprašytų atitinkamuose patentų dokumentuose, yra nepatenkinamas perkutaninės absorbcijos efektyvumo greitumo požiūriu. Kai dėl ligoninėje pagamintų vietinio anestetiko farmacinių preparatų, sudarytų, pavyzdžiui, tepalo, kremo arba gelio pavidale, kai kurie farmaciniai preparatai turi menką stabilumą, taigi, tokius
30 preparatus reikia ruošti prieš pat vartojimą. Be to, kiti farmaciniai preparatai yra

nepatogūs naudoti, ir reikia ilgo laiko, kad pasireikštų jų anestezuojantis poveikis. Be to, juostelės pavidalo medikamentas netinka didelio odos ploto anestezijai. Nors anestetiko įmaišoma didelė koncentracija (nuo 30 iki 60 %), juostelės tipo medikamentas yra nepakankamas perkutaninės absorbcijos ir

5 efektyvumo greičio požiūriu.

Išradimo aprašymas

Šis išradimas padarytas atsižvelgiant į aukščiau išdėstytus samprotavimus, jo tikslas yra pateikti perkutaninės absorbcijos tipo vietinį

10 anestetiką išoriniam vartojimui, kuris naudojamas įprastai jį taikant ir pašalinant, kuris taikytinas dideliame odos plote ir kuris pasižymi puikia perkutanine absorbcija ir greitu efektyvumu, o taip pat puikiu stabilumu.

Kruopščių tyrimų, kuriuos atliko šio išradimo autoriai, siekdami aukščiau aprašyto tikslo, dėka nustatyta, kad, kai aktyvus ingredientas, parinktas iš

15 lidokaino, prilokaino ir jų farmaciškai priimtinių druskų, yra mišriame tirpale, turinčiame vandens ir žemesniojo alkoholio, tokio kaip etanolis ir izopropilo alkoholis, ir kai susidaręs tirpalas dar turi perkutaninės absorbcijos greitintoją, ir gaunamas toks farmacinis preparatas, kad jis naudojamas kaip perkutaninės absorbcijos tipo vietinis anestetikas, tai tokiu atveju įmanoma pagerinti

20 aktyvaus ingrediento perkutaninę absorbciją ir sutrumpinti laiką, reikalingą anestezuojančio efekto pasireiškimui, o farmacinis preparatas, turintis savyje aukščiau paminėtų komponentų, yra labai stabilus. Tokiu būdu šis išradimas įgyvendintas.

Būtent, šis išradimas apima vietinį anestetiką išoriniam vartojimui, turintį

25 a) aktyvų ingredientą, parinktą iš lidokaino, prilokaino ir jų farmaciškai priimtinių druskų, b) perkutaninės absorbcijos greitintoją, c) etanolį ir/arba izopropilo alkoholį ir d) vandenį.

Konkrečiai, b) perkutaninės absorbcijos greitintojas, esantis šio išradimo vietiniame anesteike išoriniam vartojimui, geriausia, apima riebalų rūgštis, kurių

30 kiekviena turi nuo 8 iki 18 anglies atomų, ir jų farmaciškai priimtinas druskas. Iš

šių junginių labiau teikiama pirmenybė tiems, kurie turi kaprilo rūgštį, turinčią 8 anglies atomus, oleino rūgštį, turinčią 18 anglies atomų, bei jų farmaciškai priimtinas druskas.

5 Konkrečiai, šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui turi savyje c) etanolio ir/arba izopropilo ir d) vandens, geriausia, santykiu nuo 0,5 iki 1,2, išreiškus etanolio ir/arba izopropilo alkoholio masės santykiu su vandeniu. Šio išradimo vietinis anestetikas, geriausia, turi pH reikšmę srityje nuo 6,0 iki 8,5.

10 Kalbant apie pavidalą, šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui, geriausia, vartojamas gelio pavidale.

Žemiau šis išradimas išdėstomas smulkiai.

Šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui susideda iš a) aktyvaus ingrediento, parinkto iš lidokaino, prilokaino ir jų farmaciškai priimtinių druskų, b) perkutaninės absorbcijos greitintojo, c) etanolio ir/arba izopropilo 15 alkoholio ir d) vandens. Aukščiau išdėstyti atitinkami komponentai nuo a) iki d) bus paaiškinti žemiau.

a) Lidokainas, prilokainas ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

20 Tiek lidokainas, tiek prilokainas yra junginiai, žinomi kaip vietiniai anestetikai. Šiuos junginius galima lengvai gauti cheminės sintezės keliu. Todėl cheminiu būdu susintetinti aukščiau aprašyti produktai gali būti vartojami kaip šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui. Paprastai šių junginių yra prekyboje. Todėl taip pat galima šiam išradimui naudoti komerciškai prieinamus produktus. Šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui turi 25 savyje kaip aktyvų ingredientą vieną kurį iš lidokaino ar prilokaino, arba jų mišinį. Tačiau šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui vietoje lidokaino ir prilokaino, arba šalia jų, gali savo sudėtyje turėti vieną arba daugiau jų farmaciškai priimtinių druskų. Farmaciškai priimtinos druskos, konkrečiai, apima, pavyzdžiui, lidokaino hidrochloridą ir prilokaino hidrochloridą.

Šio išradimo vietiniame anestetike išoriniam vartojimui aktyvaus ingrediento, parinkto iš lidokaino, prilokaino ir jų farmaciškai priimtinių druskų, kiekis, geriau, yra nuo 2 iki 12 masės %, dar geriau, nuo 5 iki 10 masės % nuo bendros preparato masės, tačiau aktyvaus ingrediento kiekis varijuoja
5 priklausomai nuo preparato pavidalo ir tipo, vietos, kur preparatas vartojamas, ir nuo preparato vartojimo metodo.

b) Perkutaninės absorbcijos greitintojas.

Perkutaninės absorbcijos greitintojo, esančio šio išradimo vietiniame
10 anestetike išoriniam naudojimui, parinkimas konkrečiai neribojamas, su sąlyga, kad absorbcijos greitintojo funkcija yra pagreitinti perkutaninę lidokaino, prilokaino ir jų farmaciškai priimtinių druskų, kaip aktyvių šio išradimo vietinio anestetiko išoriniam vartojimui ingredientų, absorbciją, ir kad absorbcijos greitintojas yra farmaciškai priimtinas junginys. Konkrečiai, geriausiai
15 naudojamas perkutaninės absorbcijos greitintojas apima riebalų rūgštis, kurių kiekviena turi nuo 8 iki 18 anglies atomų, ir jų farmaciškai priimtinas druskas. Riebalų rūgštys, turinčios nuo 8 iki 18 anglies atomų, apima, pavyzdžiui, kaprilo rūgštį, kapro rūgštį, miristo rūgštį, palmitino rūgštį, stearino rūgštį, oleino rūgštį, linolo rūgštį ir linoleno rūgštį. Tarp šių junginių, naudoti šio išradimo vietiniame
20 anestetike išoriniam vartojimui labiau teikiama pirmenybė kaprilo rūgščiai, turinčiai 8 anglies atomus, ir oleino rūgščiai, turinčiai 18 anglies atomų. Šių riebalų rūgščių farmaciškai priimtinos druskos gali apimti, pavyzdžiui, natrio druskas, kalio druskas, kalcio druskas, aliuminio druskas ir cinko druskas.

Šio išradimo vietiniame anestetike išoriniam vartojimui perkutaninės
25 absorbcijos greitintojo kiekis yra geriau nuo 1,0 iki 7,0 masės %, dar geriau nuo 2,0 iki 4,0 masės % nuo bendros farmacinio preparato masės, kai perkutaninės absorbcijos greitintoju naudojamos riebalų rūgštys, turinčios nuo 8 iki 18 anglies atomų, arba jų farmaciškai priimtinos druskos, tačiau perkutaninės absorbcijos greitintojo kiekis skiriasi priklausomai nuo, pavyzdžiui, aktyvaus
30 ingrediento kiekio ir tipo.

c) Etanolis ir/arba izopropilo alkoholis ir d) vanduo.

Šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui turi savo sudėtyje etanolį ir/arba izopropilo alkoholį ir vandenį, kurie vietiniame anestetike išoriniam vartojimui yra kaip pagrindinės medžiagos. Etanolio ir/arba izopropilo alkoholio santykis su vandeniu, kai jie sumaišyti ir yra šio išradimo vietiniame anestetike išoriniam vartojimui kaip pagrindo medžiagos, geriau, yra ribose nuo 0,5 iki 1,2, dar geriau, ribose nuo 0,6 iki 1,2, išreiškus masių santykiu tarp etanolio ir/arba izopropilo alkoholio bei vandens.

Bendras etanolio ir/arba izopropilo alkoholio bei vandens kiekis, t.y., šio išradimo vietinio anestetiko išoriniam vartojimui pagrindinės medžiagos kiekis, geriau, yra nuo 59 iki 90 masės % nuo visos farmacinio preparato masės, dar geriau nuo 72 iki 80 masės % nuo visos farmacinio preparato masės, tačiau bendras etanolio ir/arba izopropilo alkoholio bei vandens kiekis skiriasi priklausomai nuo, pavyzdžiui, aktyvaus ingrediento ir perkutaninės absorbcijos greitintojo kiekio.

Šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui turi atitinkamus komponentus nuo a) iki d), kaip aprašyta aukščiau. Tačiau šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui, jei reikia, dar gali turėti pasirenkamus komponentus, paprastai esančius įprastuose vietiniuose anestetikuose išoriniam vartojimui, su sąlyga, kad pasirenkami komponentai yra tokiu kiekiu, kad nebūtų iškraipomas šio išradimo efektas. Tokie pasirenkami komponentai, pirmiausia, yra pH reguliuojantys agentai. Turint mintyje perkutaninę absorbciją, šio išradimo vietinio anestetiko išoriniam vartojimui pH reikšmė yra, geriausia, ribose nuo 6,0 iki 8,5, dar geriau, ribose nuo 6,0 iki 8,0. Norint, kad pH reikšmė būtų aukščiau aprašyto intervalo ribose, šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui gali turėti vieną arba daugiau agentų, parinktų iš įvairių pH reguliuojančių agentų, apimančių, pavyzdžiui, hidrochlorido rūgštį, pieno rūgštį, diizopropanolaminą ir trietanolaminą. pH reikšmę reguliuojančio agento kiekis yra, geriau, ne daugiau kaip 8,0 masės %, dar geriau nuo 0,05 iki 5,5 masės % nuo bendros farmacinio preparato masės.

Be pH reguliojančių agentų, aprašytų aukščiau, pasirenkamais komponentais, kurių gali būti šio išradimo vietiniame anestetike išoriniam vartojimui, gali būti komponentai, kurių būna atitinkamose preparato tipuose ar pavidaluose, kuriuose šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui gali būti. Preparato tipas arba pavidalas, kuriame šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui gali būti, apima, pavyzdžiui, tepalo, kremo, gelio, skysčio, šildomojo kompreso ir pleistro pavidalą. Tačiau, geriausia, kai šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui yra gelio pavidale. Naudojami pasirenkamais komponentais ir esantys atitinkamai suderinti su įvairiais preparato tipais ir pavidalais agentai gali būti naudojami tokiais kiekiais, kai neiškraipomas šio išradimo efektas.

Pavyzdžiui, kai šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui yra gelio pavidale, kuriam šiame išradime teikiama pirmenybė, pasirenkami komponentai apima, pavyzdžiui, polivalentį alkoholį ir didelės molekulinės masės priedus, tokius kaip polivinilo alkoholis ir celiuliozės dariniai. Naudojami polivinilo alkoholiai apima, geriausia, polivinilo alkoholius, kurių molekulinė masė yra nuo 1700 iki 2400. Naudojami celiuliozės dariniai apima, pavyzdžiui natrio karboksimetilceliuliozę, hidroksipropilceliuliozę ir hidroksipropilmetilceliuliozę. Konkrečiai, naudojami polivalenčiai alkoholiai gali apimti, pavyzdžiui, glicerolį, propilenglikolį, 1,3-butandiolį ir polietileno glikolį.

Į šio išradimo vietinį anestetiką išoriniam vartojimui gali būti, jei reikia, pridėtas spalvinantis agentas, toks kaip deguto dažas, nepriklausomai nuo anestetiko tipo ar pavidalo. Atitinkamai, galima gauti spalvotą farmacinį preparatą. Konkrečiai, naudojami spalvinantys agentai apima spalvinančias medžiagas, rekomenduojamas Farmacijos įstatymo. Tokios spalvinančios medžiagos yra, pavyzdžiui, dažai Amaranth, New Coccine, Phloxine B, Rose Bengale.

Šio išradimo vietinio anestetiko išoriniam vartojimui gavimo būdai gali apimti įprastinius gavimo būdus, taikomus gauti įvairias preparato formas ir

tipus, kuriuose šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui yra naudojamas.

Konkrečiai, pavyzdžiui, kai šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui yra gaminamas gelio pavidale, kuriam teikiama pirmenybė, gali būti
5 naudojamas žemiau pateikiamas gavimo būdas, tačiau juo šis išradimas nėra ribojamas.

Pirmiausia, perkutaninės absorbcijos greitintojas ir aktyvus ingredientas, parinktas iš lidokaino, prilokaino ir jų farmaciškai priimtinių druskų, ištirpinami mišriame tirpale, susidedančiame iš etanolio ir/arba izopropilo alkoholio ir
10 vandens. Kitaip, aktyvus ingredientas ir perkutaninės absorbcijos greitintojas atskirai ištirpinami etanolyje ir/arba izopropilo alkoholyje arba vandenyje, arba jų mišinyje, atitinkamai, ir gauti atitinkami tirpalai sumaišomi vienas su kitu. Po to tirpalas, gautas tirpinant gelio agentą, tokį kaip didelės molekulinės masės priedas, arba polivalentis alkoholis, etanolyje ir/arba izopropilo alkoholyje,
15 vandenyje arba jų mišiniuose sumaišomas su prieš tai gautu tirpalu, turinčiu aktyvų ingredientą ir perkutaninės absorbcijos greitintoją, ir gaunamas gelio pavidalo preparatas. Šio proceso metu taip pat įmanoma iš anksto įdėti visą arba dalį aktyvaus ingrediento ir/arba perkutaninės absorbcijos greitintojo į gelį sudarančio agento tirpalą, jei to reikia. Prieš tai aprašytuose tirpinimuose ir/arba
20 maišymuose leidžiama atlikti, pavyzdžiui, šildymą ir suplakimą. Be to, tirpinimo ir/arba sumaišymo procesų, vykdomų pagal aukščiau aprašytą gavimo būdą, metu, jei reikia, įmanoma pridėti pasirenkamų komponentų, tokių kaip pH reguliuojantį agentą, spalvinantį agentą, polivalentį alkoholį ir kvėpalus.

Šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui, gautas aukščiau
25 aprašytu būdu, mažiau veikia odą, gali būti naudojamas dideliame odos plote, pasižymi pakankamu adsorbciniu pajėgumu. Atitinkamai, šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui yra puikus ir patogus vartojimui dėl, pavyzdžiui, to, kad jį lengva užnešti ir tuo pačiu jis lengvai pašalinamas. Naudojant, šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui sudaro dangą. Todėl aktyvus
30 ingredientas gerai absorbuojamas per odą, ir anestezuojantis efektas gali

pasireikšti per trumpą laiką. Be to, šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui, pagamintas farmacinio preparato pavidale, yra labai stabilus.

Trumpas brėžinių aprašymas

5 Fig. 1 vaizduoja per odą absorbuoto lidokaino kiekio ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) priklausomybę nuo pH reikšmės, vartojant pagal šį išradimą pagamintą gelio pavidalo preparatą su lidokainu.

Fig. 2 vaizduoja per odą absorbuoto lidokaino kiekio ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) priklausomybę nuo alkoholio/vandens masių santykio, vartojant pagal šį
10 išradimą pagamintą gelio pavidalo preparatą su lidokainu.

Geriausias išradimo įgyvendinimo būdas

Šis išradimas gali būti konkrečiau paaiškintas pavyzdžių pagalba.

15 1-16 pavyzdys

Vietinis anestetikas išoriniam vartojimui buvo gaminamas sumaišant komponentus tokiu santykiu, kaip parodyta 1 lentelėje. Būtent, tirpalas A buvo gaminamas tirpinant arba suspenduojant ir sumaišant atitinkamus A grupės komponentus, o tirpalas B buvo gaminamas šildant tirpinant arba
20 suspenduojant atitinkamus B grupės komponentus. Tirpalas A pridedamas į tirpalą B, gautą kaip aprašyta aukščiau, po to purtant gaunamas homogeniškas mišinys. Į homogenišką mišinį pridedama atitinkamų C grupės komponentų, po to purtant ir homogenizuojant gauna gelio pavidalo preparatą. Tada išmatuojamas gauto atitinkamo gelio pavidalo preparato pH. Nustatytas
25 gautiems gelio pavidalo prepara tams masių santykis (toliau, jei reikia, vadinamas "alkoholio/vandens masių santykiu") tarp alkoholio (etanolio ir/arba izopropilo alkoholio) ir vandens pateiktas vidurinėje 1 lentelės dalyje, kartu su pH reikšmėmis.

1 lentelė

Komponentas	Maišomas kiekis (masės %)															
	Pavyzdys															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Lidokainas	5,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	5,0	10,0	10,0	10,0	10,0
A Oleino rūgštis	-	0,8	0,6	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,5	-	2,0	0,8	0,8	2,0	3,0
Etanolis	33,0	-	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	33,0	-	42,0	15,0	33,0	33,0	10,0	44,0
Izopropilo alkoholis	-	30,0	-	-	-	-	-	-	-	28,0	-	-	-	-	-	-
Natrio kaprilatas	2,4	2,4	2,6	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	3,0	2,0	-	2,4	2,4	2,0	-
Polivinilo alkoholis	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	20,0	10,0	10,0	10,0	10,0
B Natrio karboksimetil- celiuliozė	1,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grynintas vanduo	48,53	46,6	41,6	38,4	40,0	41,4	42,6	43,4	41,2	47,5	35,8	58,0	36,6	39,2	64,5	32,9
Hydrochlorido rūgštis	0,07	0,2	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	-	-	-	-	0,1
C Pieno rūgštis	-	-	2,2	5,4	3,8	2,4	1,2	0,4	0,6	1,0	-	-	7,2	-	1,5	-
Trietanolaminas	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0	-	-	-	-	4,6	-	-
Alkoholio/vandens masių santykis	0,68	0,64	0,79	0,86	0,83	0,80	0,77	0,76	0,80	0,59	1,17	0,26	0,90	0,84	0,16	1,34
pH	8,0	6,2	7,1	6,0	6,5	7,1	7,6	8,0	8,4	7,7	7,8	7,7	5,2	9,1	7,3	7,5
Ivertinimas																
Anestez. efektas (%)	83	100	100	100	100	100	100	100	83	100	100	0	33	33	17	50
Absorbuota (µg/cm ²)	71	107	108	115	113	108	115	93	80	97	102	17	34	43	25	66

Palyginimo pavyzdys

Kaip palyginimo pavyzdys, naudojant komponentus, nurodytus 2 lentelėje, pagamintas vietinis anestetikas išoriniam vartojimui, t.y., lidokaino kremas, kuris yra ekvivalentiškas iki šiol naudotam ligininėje gaminamam farmaciniam preparatui.

Būtent, A grupės komponentai, pateikti 2 lentelėje, sumaišomi pakankamai, kad gautų mišinį, į kurį po to homogeniškai įterpia B grupės komponentą, ir gauna lidokaino kremą. *Sonne Base*, naudotas kaip B komponentas, yra tepalo pagrindo medžiaga emulsiniams losjonams, kurią gamina SONYBOD PHARMACEUTICAL CO., LTD, susidedanti iš sumaišytų komponentų glicerolio monostearato, stearilo alkoholio, cetanolio, lengvųjų silikato rūgščių, cetaceumo, propilenglikolio, polioksietileno cetiloeterio ir išgryninto vandens.

2 lentelė

Komponentas	Sumaišytas kiekis (masės %)
<A> Lidokainas	10,0
Glicerolis	30,0
 <i>Sonne Base</i> medžiaga	60,0
<u>Įvertinimas</u>	
Anestezuojantis efektas (%)	33
Absorbuotas kiekis ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	30

Šio išradimo vietinio anestetiko išoriniam vartojimui įvertinimas

Vietinio anestetiko išoriniam vartojimui farmaciniai preparatai, turintys savo sudėtyje lidokaino, aprašyti Pavyzdžiuose ir Palyginimo pavyzdyje, buvo

įvertinti, atliekant testus anestezuojančiam efektui, perkutaninei absorbcijai ir stabilumui įvertinti pagal žemiau pateiktą metodiką.

(1) Anestezuojančio efekto testas

- 5 Hartley tipo jūrų kiaulytėms (keturių savaitių amžiaus patinėliai) nuskusti šeriai (depiliatorius taip pat buvo naudojamas). Farmacinis preparatas (0,75 g) homogeniškai užnešamas ant kiekvienos jūrų kiaulytės užpakalinės dalies (9 cm^2 , $3\text{ cm} \times 3\text{ cm}$). Po 30 min. farmacinis preparatas pašalinamas. Pašalinus, užpakalinė jūrų kiaulytės kūno dalis, ant kurios buvo užneštas farmacinis
- 10 preparatas, šešis kartus dirginama mandolinos styga ir stebimas susitraukimų buvimas ar nebuvimas. Susitraukimo reakcijos nebuvimo atvejai išreiškiami procentiniu santykiu nuo visų dirginimų skaičiaus (6 kartai). Procentai laikomi anestezuojančiu efektu. Anestezuojančio efekto testas atliktas su dviem jūrų kiaulytėmis kiekvienam farmaciniam preparatui ir nustatytas vidurkis.

15

(2) Perkutaninės absorbcijos testas

- Pasibaigus anestezuojančio efekto testui, užpakalinė visų jūros kiaulyčių dalis, kur buvo užneštas farmacinis preparatas, nuvaloma medvilne, sumirkyta spiritu. Po to iš centrinės srities išpjauamas odos plotas (4 cm^2 , $2\text{ cm} \times 2\text{ cm}$).
- 20 Vietinio anestetiko arba jo druskos, esančių išpjautoje odoje koncentracija nustatyta didelio efektyvumo skysčių chromatografijos metodu (HPLC) metodu, ir apskaičiuota absorbcija ploto vienetui ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$). Kiekvienam farmaciniam preparatui nustatyta vidutinė šiame teste gauto rodiklio reikšmė iš dviejų tirtų jūros kiaulyčių.
- 25 Anestezuojančio efekto ir perkutaninės absorbcijos testų rezultatai pateikti 1 ir 2 lentelių apatinėse dalyse. Iš perkutaninės absorbcijos testo kiekvienam lidokaino gelio preparatui gauta grafinė per odą absorbuoto lidokaino kiekio ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) priklausomybė nuo preparato pH. Panašiai, gauta grafinė per jūrų kiaulytės odą absorbuoto lidokaino kiekio ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

priklausomybė nuo alkoholio/vandens masių santykio šio išradimo lidokaino gelio pavidalo preparate.

Kaip rodo pateikti rezultatai, suprantama, kad kiekviename pavyzdyje gautas lidokaino turintis gelio pavidalo preparatas buvo naudotas jūrų
5 kiaulytėms, per odą absorbuoto lidokaino kiekis, rastas po 30 min. nuo įvedimo buvo didelis, anestezuojantis efektas buvo tinkamai puikus, lyginant su lidokaino kremu, gautu Palyginamajame pavyzdyje. Kai gauti rezultatai lyginami su rezultatais testo, atlikto ODT metodu su lidokaino kremu, kuris lig šiol naudojamas kaip ligoninėje pagamintas farmacinis preparatas, kai lidokaino
10 kremas turi maždaug tokią pat sudėtį, kaip ir lidokaino kremas, gautas Palyginamajame pavyzdyje, tai, pavyzdžiui, faktas, kad reikia maždaug 2 val., kad pasireikštų pakankamas anestezuojantis efektas, panaudojus kremą (Hifu, 34(2), 237-242 (1992)), patvirtina, kad laikas, per kurį pasireiškia šio išradimo vietinio anestetiko išoriniam vartojimui anestezuojantis efektas, yra ypatingai
15 trumpas. Be to, kalbant apie lidokaino gelio preparatus, gautus Pavyzdžiuose, atskleista, kad tie lidokaino gelio preparatai, kuriuose alkoholio/vandens masių santykis buvo ribose nuo 0,5 iki 1,2, arba pH buvo ribose nuo 6 iki 8,5, buvo ypač puikūs perkutaninės absorbcijos ir anestezuojančio efekto požiūriu.

Lidokaino gelio preparatus, kurie gauti atitinkamuose Pavyzdžiuose ir
20 naudoti bandymuose su jūrų kiaulytėmis, buvo ypač patogiu naudoti, pavyzdžiui, juos užnešant ir pašalinant. Taigi, patvirtinta, kad šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui gali būti naudojamas patogiu būdu.

(3) Stabilumo testas

25 Lidokaino gelio pavidalo preparatai, gauti 1 pavyzdyje ir 5-10 pavyzdžiuose, patalpinti į stiklinius mėgintuvėlius ir užsandarinami. Po to jie laikomi 1 mėn. termostato vonioje 50 °C temperatūroje. Po 1 mėn. stikliniai mėgintuvėliai išimami iš termostato, atidaromi, ir apžiūrima, ar įvyko kokie pakitimai (spalvos išblukimas ar išsisluoksniavimas) su atitinkamais lidokaino
30 gelio pavidalo preparatais. Lidokaino kiekis nustatytas didelio efektyvumo

skysčių chromatografijos (HPLC) metodu visuose lidokaino gelio pavidalo preparatuose, laikytuose 50 °C temperatūroje 1 mėn., ir nustatytas procentas, lyginant su lidokaino kiekiu, buvusiū sudarant farmacinį preparatą. Šis procentas vadinamas likusiu lidokaino kiekiu. Vertinimo rezultatai pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė

Vertinimo kriterijus	Pavyzdžio Nr.						
	1	5	6	7	8	9	10
<u>Išvaizdos pokyčių buvimas:</u>							
spalvos išnykimas	nėra	nėra	nėra	nėra	nėra	nėra	nėra
išsisluoksniavimas	nėra	nėra	nėra	nėra	nėra	nėra	nėra
<u>Likęs lidokaino kiekis (%)</u>	98	98	98	99	100	98	100

10

Kaip matyti iš rezultatų, nepastebėta jokių išvaizdos pakitimų, t.y., nei spalvos pasikeitimo, nei išsisluoksniavimo nepastebėta nė viename lidokaino gelio pavidalo preparate po 1 mėn. laikymo 50 °C temperatūroje. Lidokaino, įmaišyto į farmacinį preparatą jį sudarant, kiekis lieka maždaug 100 % laikant preparatą aukščiau aprašytose sąlygose visuose aukščiau aprašytuose pavyzdžiuose gautų lidokaino gelio pavidalo preparatų atveju. Todėl pripažįstama, kad šio išradimo vietinis anestetikas išoriniam vartojimui pasižymi ypač geru stabilumu.

20

Pramoninis pritaikomumas

Šio išradimo per odą absorbuojamas vietinis anestetikas išoriniam vartojimui yra patogus naudoti tiek jį užnešant, tiek pašalinant, jį galima naudoti dideliame odos plote, jis pasižymi puikia perkutanine absorbcija bei greitu veikimu, taip pat ypač geru stabilumu.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Vietinis anestetikas išoriniam vartojimui, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi savyje a) aktyvų ingredientą, parinktą iš lidokaino, prilokaino ir jų farmaciškai priimtinių druskų; b) perkutaninės absorbcijos greitintoją; c) etanolį ir/arba izopropilo alkoholį; ir d) vandenį.

2. Vietinis anestetikas išoriniam vartojimui pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad etanolio ir/arba izopropilo alkoholio masės santykis su vandens mase yra ribose nuo 0,5 iki 1,2.

3. Vietinis anestetikas išoriniam vartojimui pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad pH reikšmė yra ribose nuo 6,0 iki 8,5.

15

4. Vietinis anestetikas išoriniam vartojimui pagal bet kurį iš 1-3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad perkutaninės absorbcijos greitintojas yra parinktas iš riebalų rūgščių, turinčių nuo 8 iki 18 anglies atomų, ir jų farmaciškai priimtinių druskų.

20

5. Vietinis anestetikas išoriniam vartojimui pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad riebalų rūgštis yra kaprilo rūgštis arba oleino rūgštis.

6. Vietinis anestetikas išoriniam vartojimui pagal bet kurį iš 1-5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra gelio pavidale.

30

1 / 1

Fig. 1

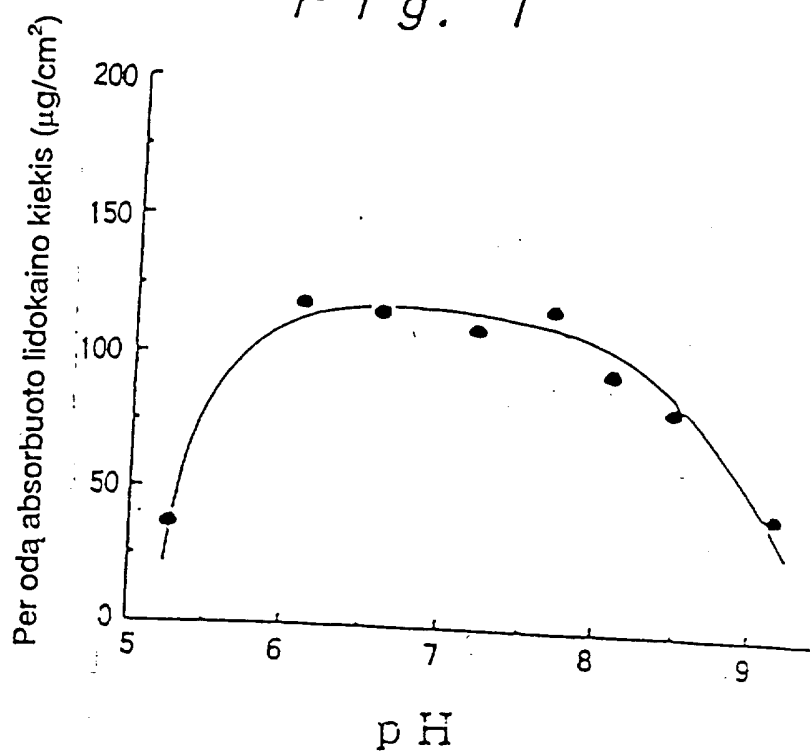


Fig. 2

