

(11) Patent numeris: **4677**

(51) Int. Cl.⁷ **A61K 9/00**
A61K 31/00

(21) Paraiškos numeris: **99-100**

(22) Paraiškos padavimo data: **1999 08 12**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2000 02 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2000 07 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/JP 98/00108**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1998 01 14**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1999 08 12**

(31, 32, 33) Prioritetas: **9/19664, 1997 01 16, JP**

(72) Išradėjas:

Koji Doi, JP

(73) Patent savininkas:

Nicholas Bodor,
3929 S.W. 69th Avenue, Gainesville, Florida 32608, US

(74) Patentinis patikėtinis:

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

(54) Pavadinimas:

Vandeninė suspensija, vartotina per nosį

(57) Referatas:

Loteprednolio etabonatas pasižymintis puikiu priešuždegiminiu bei antialerginiu aktyvumu sukurtas kaip išorinio vartojimo vaistas. Tačiau vandeninės suspensijos formoje jame vyksta dalelių agregavimas ir nusėdimas. Išradime siūloma ilgesniam laikui stabilizuoti loteprednolio etabonato suspensiją su natrio karmeliozės mikrokristaline celiuloze. Gaunama suspensija pasižymi ilgesniu užsilaikymu nosies ertmėje ir neiššaukia odos arba gleivinės susdirginimo.

Išradimas aprašo stabilizuotą vandeninę loteprednolio etabonato, skirtą naudoti lašų į nosį pavidalu, suspensiją, pasižyminčią prieš uždegiminiu bei antialerginiu aktyvumu.

- 5 Loteprednolio etabonatas yra sintetinis adrenokortikoidinis hormonas, rodantis puikų prieš uždegiminį ir antialerginį aktyvumą, kuris, dėka minėto aktyvumo bei nežymaus dirginamojo poveikio odai (gleivinei) bei nedidelės kitų pašalinių poveikių
- 10 galimybės, turėtų būti naudingas kaip išorinio vartojimo vaistas, pvz., tepalo arba skysčio pavidale.
- Tačiau loteprednolio etabonatas yra netirpus vandenyje, todėl jis gali būti vartojamas suspensijos pavidalu, kiek tai susiję su skysta dozavimo forma, skirta išoriniam
- 15 vartojimui. Anksčiau suspenduojančiu agentu - stabilizatoriumi vandenyje netirpiam (įskaitant ir sunkiai vandenyje tirpų) vaistui dažniausiai buvo naudojama, pvz., metilceliuliozė (MC), hidroksipropilmetilceliuliozė (HPMC), natrio karboksimetilceliuliozė (Na-KMC) bei
- 20 polivinilpirolidonas (PVP). Tačiau kalbant apie loteprednolio etabonatą, nei vienas iš minėtų agentų (MC, HPMC, Na-KMC ir PVP), naudojamų įprastais kiekiais, negali užtikrinti suspensijoms pakankamo stabilumo. Todėl, jeigu tokia suspensija paliekama ilgesniam laikui,
- 25 pvz., 3 mėn. ar ilgiau, loteprednolio etabonato dalelės agreguojasi ir nusėda ant indo dugno ir šoninių sienelių, sudarydamos apnašas, ir, taip įvykus, pradinis (tik ką pagamintos) suspensijos būvis jau negali būti atstatytas net indą energingai purtant ar vartant. Taigi, aktyvaus
- 30 ingrediento koncentracija skirsis nuo ką tik paruošto preparato koncentracijos. Dar daugiau, kada dozavimo forma yra lašai į nosį, suspensija pateikiama įprastiniame nosies pulverizatoriuje, o tada dozavimo siurbliuko antgalyje vyksta dalelių agregacija ir
- 35 nusėdimas, sąlygojantys paskirto kiekio padavimo trukdymą arba antgalio angų užkimšimą.

Todėl reikia išspręsti svarbų klausimą, koku būdu loteprednolio etabonato vandeninė suspensija galėtų išlikti stabili ilgą laiką.

Remiantis anksčiau išdėstytu požiūriu, stabili
5 loteprednolio etabonato vandeninė suspensija buvo pasiūlyta WO 95/11669. Tačiau, įvedus suspensiją į nosies ertmę, ji nutekėdavo žemyn nosies kanalu dėl žemo savo klampumo, mažesnio negu 80 centipauzų ($0,08 \text{ N}\cdot\text{s}/\text{m}^2$). Suspensija buvo netinkama naudoti, nes jos užsilaikymo
10 laikas yra per trumpas, kad būtų pasiektas farmacinis efektas, be to, ją vartoti nepatogu.

Išradimo autorius tyrė vandeninės loteprednolio suspensijos stabilizavimo galimybes ir aktyvių ingredientų užsilaikymo nosies ertmėje bei vartojimo
15 komfortabilumo pagerinimą, naudojant tirštiklius, įskaitant celiuliozės darinius, pvz., metilceliuliozę, natrio karboksimetilceliuliozę, hidroksipropilmetilceliuliozę ir kt., sintetinius makromolekulinius junginius, pvz., polivinilo alkoholį,
20 polivinilpirolidoną, karboksivinilo polimerą ir kt., bei sacharidus, pvz., sorbitolį, manitolį, sacharozę ir kt; katijonines paviršinio aktyvumo medžiagas, įskaitant ketvirtines amonio druskas; anijonines paviršinio aktyvumo medžiagas, įskaitant alkilsulfatus; bei
25 nejonines paviršinio aktyvumo medžiagas, įskaitant polisorbata 80, polioksietilenu hidrintą ricinos aliejų ir kt. Tyrimo metu buvo parodyta, jog natrio karmeliozės mikrokristalinė celiuliozė yra ne tik labai efektyvi, stabilizuojant loteprednolio etabonato suspensiją, bet
30 taip pat pasižymi nedideliu odos (gleivinės) dirginimu, komfortabiliu vartojimu bei sugebėjimu pagerinti aktyvaus ingrediento užsilaikymą ant gleivinės, tuo remiantis ir buvo paruoštas šis išradimas. Išradimo objektai yra:

(1) Vandeninė, vartotina per nosį suspensija, savo
35 sudėtyje turinti loteprednolio etabonato ir natrio karmeliozės mikrokristalinės celiuliozės;

(2) Vandeninė suspensija (1), savo sudėtyje turinti 0,05-3 m/m % loteprednolio etabonato ir 0,5-10 m/m % natrio karmeliozės mikrokristalinės celiuliozės;

5 (3) Vandeninė suspensija (1), savo sudėtyje turinti 0,1-1,5 m/m % loteprednolio etabonato ir 1-5 m/m % natrio karmeliozės mikrokristalinės celiuliozės;

(4) Uždegimo arba alergijos gydymo būdas, kurį sudaro vandeninės, vartotinos per nosį suspensijos, turinčios loteprednolio etabonato ir natrio karmeliozės mikrokristalinės celiuliozės, efektyvaus kiekio paskyrimas į nosies gleivinę; ir

(5) Būdas pagal (4) punktą, kur vandeninė, vartotina per nosį suspensija savo sudėtyje turi 0,05-3 m/m % loteprednolio etabonato ir 0,5-10 m/m % natrio karmeliozės mikrokristalinės celiuliozės.

Pagal šį išradimą optimali loteprednolio etabonato koncentracija vandeninėje į nosį skiriamoje suspensijoje yra 0,05-3 m/m %, geriau - 0,1-1,5 m/m %.

20 Tuo tarpu natrio karmeliozės mikrokristalinė celiuliozė yra mišinys, sudarytas iš ne mažiau 80 masės % kristalinės celiuliozės ir 9-13 masės % natrio karmeliozės. Kadangi tai priklauso ir nuo kitų priedų, tai optimali koncentracija vandeninėje suspensijoje yra
.25 0,5-10 m/m %, optimalesnė - 1-5 m/m %.

Sutinkamai su išradimu, vandeninė, vartotina per nosį suspensija be loteprednolio etabonato savo sudėtyje gali atitinkamai kiekiškai turėti vieną arba keletą kitų aktyvių medžiagų, tokių kaip nesteroidinis
30 priešuždegiminis agentas, pvz., mefenamo rūgštis, antihistamininis agentas, pvz., klemastino fumaratas, terfenadinas, chlorfenilamino maleatas, difenhidramino hidrochloridas ir kt., antialerginis agentas, pvz., tranilastas, natrio kromoglikatas, ketotifeno fumaratas
35 ir kt., antibiotikas, pvz., eritromicinas, tetraciklinas

ir kt., ir/arba antimikrobinis agentas, pvz., sulfametizolas, sulfametoksazolas, sulfisoksazolas ir kt. Vandeninė, vartotina per nosį suspensija papildomai gali turėti atitinkamais kiekiais kitų farmakologiškai aktyvių medžiagų, pvz., vazokonstriktorių, paviršinių anestetikų ir kt. Vazokonstriktorius apima (bet neapsiriboja) naftazolino nitrata ir fenilefrino hidrochloridą. Paviršinis anestetikas apima (bet neapsiriboja) lidokainą, lidokaino hidrochloridą ir mepivakaino hidrochloridą. Šios farmakologiškai aktyvios medžiagos dažniausiai naudojamos 0,01-10 m/m % koncentracijomis, geriausia - 0,05-5 m/m %.

Sutinkamai su išradimu, vandeninė, vartotina per nosį suspensija gali turėti įvairių priedų, kurie plačiai naudojami nosies lašams. Tarp tokių priedų minėtini yra konservantai, izotonizuojantys agentai, buferiai, stabilizatoriai, pH reguliuojantys agentai ir suspendikliai. Naudojami konservantai apima p-hidroksibenzoatus (pvz., metil-p-hidroksibenzoatą, propil-p-hidroksibenzoatą ir kt.), invertuotuosius muilus (pvz., benzalkonio chloridą, benzetonio chloridą, chlorheksidino gliukonatą, cetilpiridino chloridą ir kt.), alkoholio darinius (pvz., chlorbutanolį, fenetilo alkoholį ir kt.), organines rūgštis (pvz., dehidroacto rūgštį, sorbo rūgštį ir kt.), fenolius (pvz., p-chlormetoksifenolį, p-chlormetakrezolį ir kt.) bei organinius gyvsidabrio junginius (pvz., timersalį, fenilgyvsidabrio nitrata, nitromersolį ir kt.). Izotonizuojantys agentai apima gliceriną, propilenglikolį, sorbitolį ir manitolį, bet jais neapsiriboja. Kaip buferis, tarp kitų, gali būti naudojama boro rūgštis, fosforo rūgštis, acto rūgštis bei amino rūgštys. Stabilizatoriai apima antioksidantus (pvz., dibutilhidroksitolueną (BHT), butilhidroksianizolą (BHA), propilgalatą ir kt.) bei chelatinčius agentus (edeto rūgštį, citrinų rūgštį ir kt.). pH reguliuojantys

- agentai apima druskos rūgštį, acto rūgštį, natrio hidroksidą, fosforo rūgštį, citrinų rūgštį ir kt. Kaip suspenduojantys agentai gali būti naudojamos įvairios paviršinio aktyvumo medžiagos (nejoninės paviršinio aktyvumo medžiagos, pvz., polisorbatai 80, polioksietilenu hidrintas ricinos aliejus, tyloksapolis; kationinės paviršinio aktyvumo medžiagos, pvz., ketvirtinės amonio druskos; anijoninės paviršinio aktyvumo medžiagos, pvz., alkilsulfatai; ir amfoterinės paviršinio aktyvumo medžiagos, pvz., lecitinas.
- Tokių priedų koncentracijos kinta priklausomai nuo įvairių aktyvių ingredientų ir jų kiekių, bet pageidautina, jog būtų panašios į fiziologinių nosies būvį (izotoninės nosies išskyroms). Paprastai osmotinio slėgio diapazonas turi atitikti 0,2-4 m/m %, geriau - 0,9-1,5 m/m % druskos tirpalą.
- Vandeninė, vartotina per nosį suspensija pateikiama optimaliame pH diapazone, kuris paprastai naudojamas nosies lašams, pvz., pH 5-7.
- Vandeninė, vartotina per nosį suspensija pateikiama osmotinio slėgio diapazone, kuris paprastai naudojamas nosies preparatams, dažniausiai 140-1140 mOsm, geriau - 200-870 mOsm, geriausia - 280-310 mOsm.
- Vandeninę, vartotiną per nosį suspensiją pageidautina pateikti tokio klampumo, kad ji gerai užsilaikytų nosies ertmėje ir neišlašėtų iš nosies kanalo po paskyrimo, jos klampumas, paprastai, turi būti 400-3000 centipuažų (0,4-3,0 N·s/m²), geriau - 1000-1600 centipuažų (1,0-1,6 N·s/m²), geriausia - 1200-1450 centipuažų (1,2-1,45 N·s/m²).
- Vandeninė, vartotina per nosį suspensija gali būti gaunama, naudojantis žinoma technologija. Pvz., ji gali būti gaminama, naudojantis metodu, aprašytu žinyne Prescribing Guidelines IX (red. Japanese Association of Pharmacists, 128-129, išleistas Yakuji Nippo, Ltd.).

Vandeninė, vartotina per nosį suspensija gali būti įvedama, paprastai naudojamu žinomiems nosies lašams būdu, pvz., įpurškimo arba įlašinimo būdu. Imant pavyzdžiu įpurškimo būdą, nors tai priklauso nuo paciento amžiaus, kūno masės ir būsenos, alerginio rinito ar vazomotorinio rinito terapijai rekomenduotina dozė suaugusiems pacientams sudaro 1-2 įpurškimus iš purkštuko antgalio vieną arba du kartus per dieną. Naudojant lašinimo metodą, nors tai priklauso nuo paciento amžiaus, kūno masės ir būsenos, alerginio rinito terapijai rekomenduotina dozė suaugusiems yra 2-3 lašai vandeninės suspensijos, turinčios 0,05-3,0 m/m % arba geriau - 0,1-1,5 m/m % loteprednolio etabonato, įlašinant 1-2 kartus per dieną į šnervę, pacientui stovint arba sėdint, atlošus galvą.

Pavyzdžiai

Toliau nurodyti darbiniai ir eksperimentiniai pavyzdžiai skiriami papildomam išradimo aprašymui ir efekto iliustravimui. Reikėtų suprasti, jog jie yra tik paaiškinamieji ir neturėtų būti interpretuojami kaip apribojantys išradimą.

1 pavyzdys

Sudėtis

	Loteprednolio etabonatas	0,5 g
	Koncentruotas glicerinas	2,6 g
	Polisorbatas 80	0,2 g
30	Natrio karmeliozės mikrokristalinė celiuliozė	2,0 g
	Citrinų rūgštis	reik. kiekis
	Benzalkonio chloridas	0,005 g
35	Išvalytas vanduo	iki 100 g (pH 5,5)

Eiga

90 g išvalyto vandens, 0,5 g loteprednolio etabonato, 2,6 g koncentruoto glicerino, 0,5 ml 1% benzalkonio chlorido
 5 tirpalo ir 0,2 g polisorbato 80 30 min. maišoma homogenizatoriuje (6000 aps./min.). Į šį skystą mišinį pridedama 2,0 g natrio karmeliozės mikrokristalinės celiuliozės ("Avicel RC-A591 NF", pagamintos Asahi Chemical Industry Co., LTD) ir visas mišinys papildomai
 10 maišomas homogenizatoriuje (750 aps./min.) 60 min. Po to pridedama atitinkamas kiekis citrinų rūgšties bei įpilama išvalyto vandens, nustatant pH, lygų 5,5. Mišinys papildomai maišomas 10 min. ir gaunama 100 g vandeninės suspensijos (a). Suspensijos klampumas - 1160 centipuaų
 15 ($1,16 \text{ N}\cdot\text{s}/\text{m}^2$), matuojant BL tipo viskozimetru (apsisukimų skaičius: 30 aps./min., adaptorius Nr.3, pagamintas Tokimech Co., LTD).

2 pavyzdys

20

Sudėtis

	Loteprednolio etabonatas	0,5 g
	Koncentruotas glicerinas	2,6 g
	Polisorbatas 80	0,2 g
25	Natrio karmeliozės mikrokristalinė celiuliozė	3,0 g
	Citrinų rūgštis	reik. kiekis
	Benzalkonio chloridas	0,005 g

30 Išvalytas vanduo iki 100 g (pH 5,5)

Atliekant procedūrą, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, gaunama 100 g vandeninės, vartotinos per nosį suspensijos (b). Suspensijos klampumas - 1380 centipuaų ($1,38 \text{ N}\cdot\text{s}/\text{m}^2$).

35

3 pavyzdys

Sudėtis

	Loteprednolio etabonatas	1,0 g
5	Koncentruotas glicerinas	2,6 g
-	Polisorbatas 80	0,2 g
-	Natrio karmeliozės mikrokristalinė celiuliozė	3,0 g
-	Citrinų rūgštis	reik. kiekis
10	Benzalkonio chloridas	0,005 g

Išvalytas vanduo iki 100 g (pH 5,5)

Atliekant procedūrą, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, gaunama 100 g vandeninės, vartotinos per nosį suspensijos (c).

15 Suspensijos klampumas - 1440 centipauzų (1,44 N·s/m²).

4 pavyzdys

Sudėtis

20	Loteprednolio etabonatas	0,5 g
	Propilenglikolis	2,0 g
	Polioksietilenu hidrintas ricinos aliejus 60	0,2 g
-	Natrio karmeliozės mikrokristalinė celiuliozė	3,0 g
25	Fosforo rūgštis	reik. kiekis
	Benzetonio chloridas	0,005 g

Išvalytas vanduo iki 100 g (pH 5,5)

Atliekant procedūrą, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, gaunama

30 100 g vandeninės, vartotinos per nosį suspensijos (d).

Suspensijos klampumas - 1340 centipauzų (1,34 N·s/m²).

1 eksperimentinis pavyzdys

35 Vartojimo komfortabilumo testas

Vaistų bandiniais buvo naudojamos suspensijos (a)-(d), gautos pagal 1-4 pavyzdžius, ir vandeninė suspensija (e) (pH 5,5), neturinti natrio karmeliozės mikrokristalinės celiuliozės, bet kitais parametrais identiška suspensijai

5 (a).

8 ml tūrio nosies pulverizatoriai buvo pripildomi skirtingomis vandeninėmis suspensijomis (a)-(e) ir 5 savanoriai buvo instruktuoti įsipurkšti 70 µl vandeninės suspensijos į savo šnerves ir įvertinti pojūčius.

10 Rezultatai pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė

Suspensija	Rezultatas
(a)	Visi 5 savanoriai nejuto jokio lašėjimo iš nosies nei dirginimo
(b)	Visi 5 savanoriai nejuto jokio lašėjimo iš nosies nei dirginimo
(c)	Visi 5 savanoriai nejuto jokio lašėjimo iš nosies nei dirginimo
(d)	Visi 5 savanoriai nejuto jokio lašėjimo iš nosies nei dirginimo
(e)	Visi 5 savanoriai jautė diskomfortą, lašant iš nosies po įpurškimo

15 2 eksperimentinis pavyzdys

Suspensijos stabilumo testas

Vandeninės suspensijos (a)-(e), paruoštos kaip aprašyta aukščiau, buvo patalpintos į atitinkamus polietileninius buteliukus (8 ml), skirtus nosies lašams, ir buvo vertinamas kiekvienos suspensijos homogeniškumas iš karto po pagaminimo, praėjus 7 dienoms ir praėjus 3 mėnesiams, laikant 25°C temperatūroje. Rezultatai pateikiami 2

25 lentelėje.

2 lentelė

Suspen- sija	Iš karto po paruošimo	7 dienos	3 mėn
(a)	Jokios krista- lizacijos, van- deninė fazė visiškai homogeninė	Jokios krista- lizacijos, van- deninė fazė visiškai homogeninė	Jokios krista- lizacijos, van- deninė fazė visiškai homogeninė
(b)	Taip pat	Taip pat	Taip pat
(c)	Taip pat	Taip pat	Taip pat
(d)	Taip pat	Taip pat	Taip pat
(e)	Kai kurie kristalai plūduriavo vandeninėje fazėje.	Kadangi kai kurie kristalai plūduriavo vandeninėje fazėje iš karto po paruošimo, vėlesni tyrimai nebuvo atliekami.	Kadangi kai kurie kristalai plūduriavo vandeninėje fazėje iš karto po paruošimo, vėlesni tyrimai nebuvo atliekami.

Tokiu būdu vandeninė, vartotina per nosį suspensija
 5 išlieka stabili ilgą laiką, nesant aktyvaus ingrediento
 loteprednolio etabonato dalelių agregacijos,
 precipitacijos ar apnašų požymių. Dar daugiau, suspensiją
 įpurškus į šnerves, ji gerai užsilaiko ant gleivinės
 paviršiaus ir neišlaša. Be to, suspensija neiššaukia
 10 sudirginimo, tuo suteikdama gerą vartojimo komfortą.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

- 5 1. Vandeninė, vartotina per nosį suspensija savo sudėtyje turinti loteprednolio etabonato ir natrio karmeliozės mikrokristalinės celiuliozės.
- 10 2. Vandeninė, vartotina per nosį suspensija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad savo sudėtyje turi 0,05-3 m/m % loteprednolio etabonato ir 0,5-10 m/m % natrio karmeliozės mikrokristalinės celiuliozės.
- 15 3. Vandeninė, vartotina per nosį suspensija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad savo sudėtyje turi 0,1-1,5 m/m % loteprednolio etabonato ir 1-5 m/m % natrio karmeliozės mikrokristalinės celiuliozės.
- 20 4. Vandeninė, vartotina per nosį suspensija, savo sudėtyje turinti loteprednolio etabonato ir natrio karmeliozės mikrokristalinės celiuliozės efektyvų kiekį, skirta uždegimams arba alergijos gydymui.
- 25 5. Vandeninė, vartotina per nosį suspensija pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad savo sudėtyje turi 0,05-3 m/m % loteprednolio etabonato ir 0,5-10 m/m % natrio karmeliozės mikrokristalinės celiuliozės, skirta uždegimams arba alergijos gydymui.

30

35