



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

<p>(21) Регистров № 94775 (22) Заявено на 08.07.91 (24) Начало на действие на патента от: Приоритетни данни (31) 4026072 (32) 17.08.90 (33) DE</p> <p>(41) Публикувана заявка в бюлетин № 10А на 24.12.93 (45) Отпечатано на 30.08.96 (46) Публикувано в бюлетин № 5 на 31.05.96 (56) Информационни източници: DE 3246081; US 3155574; EP 0310910; DE 3922650</p> <p>(62) Разделена заявка от рег.</p>	<p>(73) Патентоприитежател(и): SCHWARZ PHARMA AG, MONHEIM (DE)</p> <p>(72) Изобретател(и): Karin Klokckers-Bethke, Roedermark; Ulrich Muench, Monheim/Rhld. (DE)</p> <p>(74) Представител по индустриална собственост: Аспарух Михайлов Антонов, 1797 София, жк "Младост" бл. 91, вх. 5, ап. 78</p> <p>(86) № и дата на PCT заявка:</p> <p>(87) № и дата на PCT публикация:</p>
---	--

(54) НИТРОГЛИЦЕРИНСЪДЪРЖАЩ ХИДРОФИЛЕН ВОДЕН СПРЕЙ С ПОМПА

(57) Изобретението се отнася до спрей, който не съдържа газ носител от флуорохлоровъглеродороди, има повишена стабилност при съхранение и може да се дозира точно.

6 претенции

(54) НИТРОГЛИЦЕРИНСЪДЪРЖАЩ ХИДРОФИЛЕН ВОДЕН СПРЕЙ С ПОМПА

Изобретението се отнася до съдържащ нитроглицерин, свободен от газ носител, хидрофилен воден спрей с помпа и до метод за получаването му.

Нитроглицеринът, наричан още глицеролтринитрат (ГТН), е действащо вещество за лечение на пристъпи от ангина пекторис. Той се прилага между другото в ситуации на остра нужда, при които трябва бързо да настъпи действието на лекарствената форма.

Введените за тези специални индикации лекарствени форми, като сублингвални таблетки, капсули за сдъвкване и други, имат следните недостатъци. Активната съставка след приемането трябва първо да бъде освободена и да се разпредели преди да се разтвори и да бъде на разположение за резорбция. Освен това настъпва излишна загуба на време при лечение на острите пристъпи, ако лекарствената форма първо трябва да се извади от опаковката и от блистера.

За да се избегнат недостатъците на тези лекарствени форми, са създадени спрейове, съдържащи по-специално газ носител и ГТН. Чрез впръскване в устата на доза, съдържаща действащото вещество, се осигурява директно и бързо доставяне на разтвор на действащата съставка върху по възможност голяма част на устната кухина, която много добре резорбира ГТН. По такъв начин се постига голяма повърхност, което осигурява ускорена дифузия на активното вещество.

Съдържащите газ носител спрейове имат обаче многобройни недостатъци. Използваните като газове носители нисши халогеналкани имат вредни действия върху околната среда. При прилагането на флуорхлорвъглеродороди е установена взаимозависимост с намаляването на съдържанието на озон в горните въздушни слоеве. Поради това много страни ограничават прилагането на газоносители. Освен това при лечение на остри пристъпи от Ангина пекторис, при които устата изсъхва, изсушаващото действие на газовете носители е особено вредно. На основата на специфичните свойства на субстанцията ГТН са описани много препарати, съдържащи нитроглицерин, които съдържат система носители на база мазнини и масла.

Такива препарати обаче, трябва да съдържат поне едно консервиращо средство, като при това то не се разпада в съдържащите триглицериди мастни киселини, нито се окислява, нито гранясва. Подобни прибавки към лекарствените средства са нежелателни не само "пер се", но също и поради способността им да предизвикват алергии.

Освен това, липофилните разтворители препятстват желаното при остри атаки от ангина пекторис бързо разпределение на действащото вещество ГТН в хидрофилната мукоза.

В миналото за увеличаване на биодостъпността на действащото вещество при дозираните аерозоли, съдържащи газ носител, се намаляваше количеството на вложения липофилен разтворител. Обаче времето за резорбция, измерена при максимална плазмена концентрация (C_{max}) и времето на максимална концентрация (T_{max}) слабо се повлиява.

Дюланд и сътр. /1/ постигат едва за три ГТН-спрейове, получени с липофилни разтворители с намаляващо количество липофилни рецептурни съставки, по-високи C_{max} - стойности /Таб.1 а.а.0), обаче T_{max} не е съществено различно.

Друга възможност за увеличаване на биодостъпността на действащата съставка е изяснена в /2/. При описаната там форма количеството на газа носител е увеличено до 60 - 95% от рецептурните съставки. Повишеното съдържание на газ носител причинява по-висока концентрация на действащото вещество в нелетливия маслен разтворител. Лекарственото вещество освен това трябва първо да дифундира от масления разтвор в мукозата. Важният за настъпилите пристъпи приток на действащо вещество не може да бъде по такъв начин значително ускорен. От гледна точка на нарастващото внимание към околната среда, повишеното съдържание на газ носител е недостатък и трябва да се избягва.

Едно количествено ясно подобрение на спрейовете за настъпили пристъпи, при запазване на липофилния разтворител в съдържащите газ носител дозирани аерозоли, е невъзможно.

Друга възможност за бързо разпределяне на действащото вещество в хидрофилната мукоза е прилагането на разтворител, който се смесва с водната мукоза. При приготвянето на такива спрейове трябва да се има предвид,

че такъв разтворител достатъчно флегматизира действащата съставка и е по сигурен за боравене технически при производствени условия.

Известна е съдържаща газ носител лекарствена форма спрей с нитроглицерин за инхалиране на база хидрофилен разтворител, съдържаща действаща съставка ГТН, 1,2-пропандиол и безводен етанол /3/. Инхалацията не е необходима, тъй като ГТН достатъчно се резорбира през устната лигавица, което също както резорбцията повишава биодостъпността чрез намаляване на "фърст пас" ефекта. Освен това, за хора с пристъп е тежко да се инхалира.

Изследванията са показали /4/, че в случай на хидрофилна рецептура, в сравнение с ГТН-спрей на липофилна база, появяването на действащото вещество в кръвта, както и количеството на резорбираната субстанция са по-бързи, съответно по-големи. Съставът на препарата и дозиращата система не са публикувани обаче.

Описана е хидрофилна ГТН-аерозолна форма /5/, която не съдържа флуорхлорвъглеводороди и която освен действащото вещество съдържа само етанол и вода като разтворител.

Недостатък на тази форма е липсващото флегматизиране на ГТН. Ако се разреди разтворителят, при което се намалява специално съдържанието на етанол, ГТН изпада като маслена фаза под формата на капки на дъното на шишето. Едновременно с това горната форма обуславя наложително влагането на ГТН, разтворен в етанол, с недостатъка, че тази суровина е запалима и опасна.

В /6/ е описан като предмет на изобретението един съдържащ нитроглицерин, несъдържащ газ носител аерозолен препарат, състоящ се от действащо вещество ГТН и 51-90% от един или повече

алифатни алкохоли с 2-4 въглеродни атоми и 10 - 49% полиалкиленгликоли или 1-3-валентни, с 2-8 въглеродни атома. Прилаганата система за дозиране не е дадена.

При тази форма недостатък е високото съдържание на един или повече алифатни алкохоли с 2-4 въглеродни атома. Степента на разреждане на алкохолите и летливостта на съставките на рецептурата от търговскодостъпните дозиращи помпи е висока, така че,

ако дълго не се използва спрят, съставът му се променя и в случай на пристъп използваният състав несъответства на първоначалната форма. Накрая високото съдържание на алкохолна част е недостатък от стопанска гледна точка, тъй като алкохолът е скъпа суровина.

При приготвянето на формата на се прилагат до 49% полиалкиленгликол. При фармацевтичните препарати обаче, винаги когато е възможно, се отказваме от полимерни носители, тъй като те съдържат онечиствания като инициращи молекули, ди-и три-полимери, както и остатъци от катализаторите.

Тези онечиствания не са безопасни с физиологичното си действие. Споменатите съдържащи ГТН аерозолни форми от нивото на техниката имат недостатъка, че не осигуряват еднакви количества и равномерни концентрации активно вещество за едно пръскане.

Задача на изобретението е да се създаде, като се отстранят недостатъците от нивото на техниката, съдържащ нитроглицерин хидрофилен спрей с помпа, който не съдържа газ носител и осигурява терапевтично действаща кръвна концентрация за възможно най-кратко време, а също така след дълго съхранение или повторно прилагане, както и метод за получаването на спрея.

Спрей препарат със състав съгласно изобретението, състоящ се в % тегл. от: 0,15 - 0,50 глицеролтринитрат, 24,50 - 24,85 етанол, 32,00 пропиленгликол и 43,00 пречистена вода, с рН 3-6, показва изключително подходящо за лечение на пристъпи от ангина пекторис фармакокинетично отнасяне с бърза бионаличност и висока биодостъпност. Препаратът е химически изключително стабилен. След дълго престояване или повтаряно в кратки интервали приложение фармацевтичният препарат също осигурява съответния състав. Благодарение на определеното съдържание на алкохоли съставът не трябва да се консервира въпреки водата. На фона на нарастващото алергизиране това представлява допълнително предимство на тази лекарствена форма.

Изгодно аерозолната форма съдържа в % тегл.: 0,30 нитроглицерин, 24,70 етанол, 32,00 1,2-пропиленгликол и 43,00 пречистена вода, и има рН 6,0.

За предпочитане аерозолният препарат съдържа в % тегл.: 0,40 нитроглицерин, 24,60 етанол, 32,00 1,2-пропиленгликол и 43,00 пре-

чистена вода, и има рН 6,0. Препаратът съгласно изобретението може на основата на неговия състав съгласно изобретението и определеният от неговите съставни части относително нисък парен натиск да бъде прилаган с помпена пулверизираща дозираща система. Предимството пред съдържащите флуорхлорвъглеродороди аерозоли с нитроглицерин е ясно изразено, както и това, че независимо от времето на престояване след последната употреба, благоприятното дозиране не се загубва.

Едно изпълнение на спрея съгласно изобретението е с рН, нагласено на 6, и включва следния състав в % тегл.: глицеролтринитрат 0,30; етанол 24,70; 1,2-пропиленгликол 32,00; пречистена вода 43,00.

Този препарат, на основата на качествения и количествения състав на сместа, отговаря на изискванията за лекарствено средство. При обичайните зимни температури не се стига до отделяне на глицеролтринитрат от студа.

Спрей формата съгласно изобретението може да се получи посредством обичайните за производството на лекарствени средства методи и технологии.

Предмет на изобретението е следователно също и метод за получаване на спрей форма съгласно изобретението, включващ смесване по известен начин в % тегл. на: 0,15 - 0,50 глицеролтринитрат, 24,50 - 21,85 етанол, 32,00 1,2-пропиленгликол и 43,00 пречистена вода, след което полученият разтвор се напълва в съответната първична опаковка, снабдена с дозираща помпа и разпръскваща глава. Според една целесъобразна форма на изпълнение на метода съгласно изобретението се смесват в % тегл.: 0,30 нитроглицерин, 24,70 етанол, 32,00 1,2-пропиленгликол и 43,00 пречистена вода, полученият разтвор се довежда до стойност на рН 6,0 и се прехвърля в подходяща първична опаковка.

Според друга изгодна форма на изпълнение на метода съгласно изобретението се смесват в % тегл.: 0,40 нитроглицерин, 24,60 етанол, 32,00 1,2-пропиленгликол и 43,00 пречистена вода, полученият разтвор се довежда до стойност на рН 6,0 и се прехвърля в подходяща първична опаковка.

Получаване

Пример 1. а/ 0,600 g съдържащ пропиленгликол разтвор на глицеролтринитрат за-

едно с 30 mg глицеролтринитрат и 570 mg 1,2-пропиленгликол се смесват с 2,50 g етанол, 2,630 g 1,2-пропиленгликол и 4,300 g пречистена вода и се разбъркват до хомогенизиране. След това се прибавя на капки 0,1 n солна киселина, докато се достигне стойност на 6,0. Полученият разтвор се филтрира през PVDF-филтър (големина на отворите 0,22 μm) от фирма Милипор. След това разтворът се напълва в кафяви стъкла, на които се завинтва дозираща помпа с разпръскваща глава.

б/ Алтернативно разтворът може да се напълни в аерозолно стъкло, на което се поставя дозираща помпа с разпръскваща глава.

Пример 2. а/ 0,600 g алкохолен разтвор на глицеролтринитрат заедно с 30 mg глицеролтринитрат и 570 mg етанол се смесват с 1,900 g етанол /Мерк/, 3,200 g 1,2-пропиленгликол и 4,300 g пречистена вода и се разбъркват до хомогенизиране. Накрая се прибавя на капки 0,1 n солна киселина, докато се установи стойността на рН 6. След това полученият разтвор се филтрира през филтър PVDF (големина на отворите 0,22 μm) от фирмата Милипор. След това разтворът се напълва в шише от кафяво стъкло, на което е завинтена дозираща помпа с разпръскваща глава.

б/ Алтернативно, разтворът може да се напълни в шише от аерозолно стъкло, на което е поставена дозираща помпа с разпръскваща глава.

Пример 3. 0,800 g алкохолен разтвор на глицеролтринитрат заедно с 40 mg глицеролтринитрат и 760 mg безводен етанол се смесват с 1,700 g етанол /Мерк/, 3,200 g 1,2-пропиленгликол и 4,300 g пречистена вода и се разбъркват до хомогенизиране. Накрая се прибавя на капки 0,1 n солна киселина, докато се нагласи стойността на рН на 6. Полученият разтвор се филтрира през PVDF-филтър (големина на отворите 0,22 μm) от фирмата Милипор. След това разтворът се напълва в шише от кафяво стъкло, на което е завинтена дозираща помпа с разпръскваща глава.

б/ Алтернативно, разтворът може да се напълни в шише от аерозолно стъкло, на което е закрепена дозираща помпа с разпръскваща глава.

Спреят с помпа съгласно изобретението има следните предимства: - той е благоп-

риятен за околната среда, тъй като не съдържа газ носител;

- у ползващите го не се развиват алергии, тъй като не съдържа никакви консерванти;

- не съдържа никакви полимерни съставки, така че няма инициращи молекули или остатъци от катализатори, чието физиологично действие не е безопасно;

- показва висока способност за лагеруване; след продължително престояване или многократно прилагане едно след друго се осигуряват постоянен състав и равномерни дозирани количества.

Положителните качества на спрея с помпа съгласно изобретението се потвърдени с фармакокинетични изследвания.

При едно изследване за биодостъпност 15 опитни лица в произволен подбор в кръстосан опит получават по около 0,10 ml от спрей А съгласно изобретението, безводен спрей препарат В, както и обичайна за практиката подезична таблетка и след 1,2,3,4,5,6,7,10,20,30 min след приложението се определя кръвната концентрация. Търговскодостъпните подезични таблетки Нитропен[®] съдържат 0,3 mg ГТН и обикновените помощни вещества за таблетирание. Безводният спрей В е със състав в % тегл.: 0,377 глицеролтринитрат, 89,623 етанол и 10,0 1,2-пропиленгликол. Спрей А има състав, описан в пример 2.

Резултатите от изследването на биодостъпността са събрани в таблица 1.

Таблица 1. Фармакокинетични данни

	A U /mg/ml/	C _{max} /mg/ml/	T _{max} /min/
Подезични таблети	23,408	3,053	5,667
Спрей А съгласно изобретението	24,797	2,938	3,667
Спрей В безводен	22,601	3,633	4,333

При фармакокинетичното изследване изпъква най-краткото време за резорбиране (най-кратко T_{max}) на спрей А съгласно изобретението, докато подезичните таблетки показват най-бавно време за резорбция и най-дългото T_{max}.

Несъдържащият вода Спрей В лежи между двете форми.

Резултатът от това изследване показва, че скоростта на резорбция е повлияна по изненадващ начин, над меродавните за действащото вещество свойства от рецептурата, така че за пациентите с пристъпни явления се постига бързо премахване на болката.

По изненадващ начин лекарствената форма съгласно изобретението А при функционални изпитвания показва превъзходство над търговскодостъпната форма В с помпендозиращо разпръскващо устройство:

	Спрей А съгласно изобретението/mg/	Сравняван В спрей /mg/
15 Положение на спрея в рамките на при лагеруване	Загуби от изпарение 50 дни при стайна температура	
20 Изправен	3,6 ± 3,7	30,6 ± 26,1
25 Лежаш	12,2 ± 6,8	118,5 ± 37,6
Върху главата	12,1 ± 7,5	58,9 ± 30,1

Спрей А съгласно изобретението при обичайното за лекарствените средства време за съхранение от 3 години при неблагоприятно положение на лагеруване показва незначителна загуба в теглото около 270 mg. Сравнителният спрей В напротив, за 3 години губи 2,6 g, което съкращава срока на съхранение на лекарството.

При количество за напълване около 10 -20 g разтвор опаковка на спрея задоволителна стабилност на лекарството в качествено и количествено отношение се постига само с разтвора А съобразно изобретението.

Към помпените дозиращи разпръскватели на разтвори за витална индикация, както лечението на пристъпи от Ангина пекторис, са установени специални изисквания. В противоположност на например дезинфекционните средства или подобни трябва след пауза след последното използване да може да се осигури достъпността на дозата. Най-добрите търговскодостъпни дозиращи помпи след стоеене известно време например 1 ден трябва многократно да бъдат напомнимани; тъй като съдържа

жанието на дозиращата камера не е затворено и се изпарява безпрепятствено. С дозираща помпа, която по конструкцията затваря съдържанието на дозиращата камера, напompването може да отпадне.

Изискването, независимо от продължителността на използване на спрея след последното приложение, пълната доза с едно натискане да се приложи, се постига с разтвор А съгласно изобретението. Тъй като въпреки затварянето на дозиращата камера могат да настъпят загуби от изпарение според повърхностното напрежение на дозирания разтвор и в зависимост от парното му налягане и неговото набъбващо или отбъбващо действие върху частите на помпата. Това се отнася особено за досега известните спрейови форми.

Сравнително изследване между спрейовата форма съгласно изобретението А и досега известните спрей форми доказва, че със спрей формата А дори след 36 дни използване се постига изискваната доза с едно пръскане. Тя възлиза на $8,18\% \pm 6,8\%$ от средното изпръсквано количество, намерена от 12 спрея с помпа.

Патентни претенции

1. Нитроглицеринсъдържащ хидрофилен воден спрей с помпа, включващ едно или повече обичайни помощни вещества, характеризира се с това, че съдържа в % тегл.: 0,15 - 0,50 нитроглицерин, 24,50 - 0,85 етанол, 32,00 1,2-пропиленгликол и 43,00 пречистена вода и е с рН 3-6.

2. Нитроглицеринсъдържащ хидрофилен воден спрей с помпа, включващ едно или повече обичайни помощни вещества съгласно претенция 1, характеризира се с това, че препаратът съдържа в % тегл.: 0,30 нитроглицерин, 24,70 етанол, 32,00 1,2-пропиленгликол и 43,00 пречистена вода и е с рН 6,0.

3. Нитроглицеринсъдържащ хидрофилен воден спрей с помпа съгласно претенция 1, характеризира се с това, че препаратът съдържа в % тегл.: 0,40 нитроглицерин, 24,60 етанол, 32,00 1,2-пропиленгликол и 43,00 пречистена вода и е с рН равно на 6,0.

4. Метод за получаване на нитроглицеринсъдържащ хидрофилен воден спрей с помпа съгласно претенция 1, характеризира се с това, че по известен начин се смесват 0,15 - 0,50 нитроглицерин, 24,50 - 24,85 етанол, 32,00 1,2-пропиленгликол и 43,00 пречистена вода, полученият разтвор се довежда до рН 3-6 и се прехвърля в подходяща първична опаковка.

5. Метод за получаване на нитроглицеринсъдържащ хидрофилен воден спрей с помпа съгласно претенция 4, характеризира се с това, че по известен начин се смесват в % тегл.: 0,30 нитроглицерин, 24,70 етанол, 32,00 1,2-пропиленгликол и 43,00 пречистена вода, полученият разтвор се нагласява на рН 6,0 и се прехвърля в подходяща първична опаковка.

6. Метод за получаване на нитроглицеринсъдържащ хидрофилен воден спрей с помпа съгласно претенция 4, характеризира се с това, че по известен начин се смесват в % тегл.: 0,40 нитроглицерин, 24,60 етанол, 32,00 1,2-пропиленгликол и 43,00 пречистена вода, полученият разтвор се нагласява до рН 6,0 и се прехвърля в подходяща първична опаковка.

Литература

1. P.M.Dewland и сътр. Herz. & Gefaesse, 1,536-544, (1987).
2. DE 32 46 081.
3. US -PS 3 155 574.
4. H.Zaufen и сътр., Therapiewoche, 34,963-970 (1984).
5. EP 0 310 910.
6. DE -OS 39 22 650.

Издание на Патентното ведомство на Република България
София - 1113, бул. "Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р. Йовович

Редактор: Р. Николова

Пор. 37585

Тираж: 40 СК