



ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО

УКРАЇНА

(19) UA (11) 26677 (13) C1

(51) 6 A 61 K 31/495, A 61 K 9/08, A 61 K 47/48

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) АНТИАЛЕРГІЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОГО АБО НАЗАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

1

(21) 93003771

(22) 24.12.93

(24) 12.11.99

(31) 346031/1992

(32) 25.12.92

(33) JP

(46) 12.11.99. Бюл. № 7

(56) 1. EP-A-0292050.

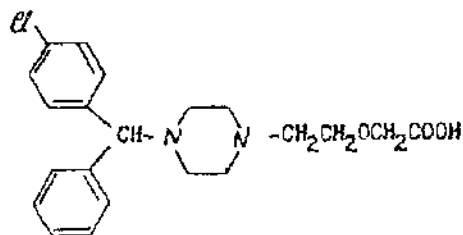
2. EP-A-0468392.

3. EP-A-0433766.

(72) Ікедзірі Есіфумі (JP), Огава Такахіро (JP), Токумоті Фумінорі (JP), Самесіма Сого (JP), Кімура Мотоко (JP)

(73) СЕНДЗІО ФАРМАСЬЮТІКАЛ КО., ЛТД (JP)

(57) 1. Антиаллергическая композиция для офтальмологического или назального применения, включающая активный ингредиент, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента она включает соединение формулы:



или его соль и дополнительно циклодекстриновое соединение.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанным циклодекстриновым соединением является соединение, выбранное из группы, состоящей из α -циклодекстрина, β -циклодекстрина и γ -циклодекстрина

3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что дополнительно включает поверхностно-активное вещество.

4. Композиция по любому из пунктов 1-3, отличающаяся тем, что дополнительно включает водорастворимый полимер.

5. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что указанным поверхностно-активным веществом является поверхностно-активное вещество неионогенного типа.

6. Композиция по п. 5, отличающаяся тем, что указанным неионогенным поверхностно-активным веществом является вещество выбранное из группы, состоящей из полисорбата 80 и полиоксиэтиленгидрированного касторового масла.

7. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что указанным водорастворимым полимером является полимер, выбранный из производных целлюлозы, винильных полимеров и полиолов

8. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что указанным производным целлюлозы является алкилцеллюлоза и гидроксиалкилцеллюлоза.

9. Композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанной алкилцеллюлозой является метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза.

10. Композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанной гидроксиалкилцеллюлозой является гидрокси-пропилметилцеллюлоза и гидроксиэтилцеллюлоза.

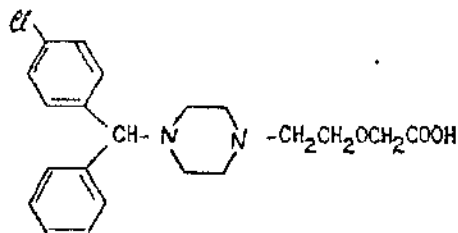
11. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что указанным винильным полимером является поливиниловый спирт и поливинилпирролидон

12. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что указанным полиолом является макрогол 4000.

(19) UA (11) 26677 (13) C1

Изобретение касается антиаллергической композиции для лечения глаз или носа, более конкретно, оно касается антиаллергической композиции, содержащей цетиризин и пригодной для лечения аллергических заболеваний в области офтальмологии и оторинологии.

Цетиризин является антиаллергическим соединением формулы:



химическое наименование которого [2-[[4-[(4-хлорфенил)фенилметил]-1-пиперазинил]-этокси]уксусная кислота.

Хорошо известно, что цетиризин обладает антиаллергическим действием, например, при приеме внутрь и является наиболее полезным в качестве антиаллергического агента, обладающего существенной специфичностью к гистамину (см., например, JP-B 63-11353).

При аллергических заболеваниях глаз и носа, возьмем в качестве примера аллергические заболевания глаз, с глазными симптомами часто связаны симптомы, относящиеся ко всему организму; в этом случае прием антиаллергического агента внутрь эффективен для лечения. Однако имеются случаи, когда невозможно определить отклонения, даже если в глазах обнаружены заметные изменения, в частности, поражения, обнаруженные лишь в глазах, не всегда сопровождаются отклонениями, относящимися ко всему организму. В таких случаях терапии всего организма предпочитают местную терапию, поскольку она безопасна и эффективна. Такая связь между симптомами, относящимися ко всему организму, и местными симптомами остается в силе и в области оторинологии.

Уже раскрыта антиаллергическая и антигистаминная композиция в виде глазных капель, содержащих цетиризин (см., например JP-A 4-9339). Эта композиция включает антиаллергический компонент и антигистаминный агент, который способен проявлять эффективное антигистаминное действие при использовании в сочетании с антиаллергическим агентом. Цетиризин служит примером такого антигистаминного агента, который является одним из существенных ингредиентов композиции.

Однако до сих пор не имеется сообщений об эффекте, достигаемом при использовании для глаз антиаллергической композиции, содержащей цетиризин в качестве единственного активного ингредиента.

У цетиризина, несмотря на его легкую растворимость в воде, имеется недостаток: из растворов цетиризина при низких концентрациях (ниже 1 мас./об. %) с течением времени может осаждаться нерастворимое вещество, что снижает стабильность водного раствора. По-видимому, это объясняется тем, что цетиризин является одним из производных дифенилметана, способных в образовании молекулярных агрегатов (см.: например, Masayuki Nakagaki (ed.). - Bussei-Butsuri (Material Science), Nankodo, Tokyo, 1986, pp. 238-239). С другой стороны, раствор цетиризина при высоких концентрациях, когда не осаждается нерастворимых веществ, обладает сильными раздражающими свойствами при использовании для глаз или носа и не может применяться в качестве капель для глаз или носа. По этой причине до сих пор не разработана антиаллергическая композиция для практического применения, содержащая цетиризин в качестве основного активного ингредиента, которую можно применять в качестве капель для глаз или носа.

В общем, в большинстве случаев трудно приготовить капли для глаз или носа с удовлетворительной безопасностью и стабильностью, из лекарства, обладающего раздражающими свойствами или способного к образованию молекулярных агрегатов, хотя это зависит от вида применяемого лекарства.

Хорошо известно, что соединения циклодекстрина имеют свойства принимать в центральную часть молекулы различные лекарства с образованием клатратных соединений этих лекарств, поскольку они являются циклическими сахарами. Поэтому соединения циклодекстрина до сих пор использовали для приготовления растворов различных малорастворимых лекарств или повышения стабильности лекарств. Однако, когда соединения циклодекстрина смешивают с некоторыми лекарствами, в большинстве случаев лекарству трудно проявлять эффективность, и эта проблема является особенно серьезной для наружных препаратов.

Авторы настоящего изобретения интенсивно занялись усовершенствованием содержащих цетиризин растворов для глаз или носа, имеющих удовлетворительную

безопасность и стабильность, которые могут преодолеть описанные выше недостатки цетиризина и которые не обладают раздражающими свойствами в отношении слизистой глаз и носа. В результате они обнаружили, что добавление соединения циклодекстрина к водному раствору цетиризина может уменьшать осаждение нерастворимого вещества даже при низких концентрациях, когда в обычных случаях обнаруживают молекулярные агрегаты цетиризина. Они обнаружили также, что смешивание водных растворов цетиризина с соединением циклодекстрина может подавлять раздражающее действие цетиризина на слизистую глаз или носа даже при высоких концентрациях, когда в обычных случаях обнаруживается раздражение, и то, что такой водный раствор может оказывать существенное подавляющее воздействие на аллергические заболевания глаз или носа, кроме того, они обнаружили, что добавление поверхностно-активного вещества и/или водорастворимого полимера к водному раствору цетиризина, смешанному с циклодекстриновым соединением, может предотвращать ассоциацию цетиризина в водном растворе в течение длительного периода времени. Так было осуществлено настоящее изобретение.

Итак, настоящее изобретение обеспечивает антиаллергическую композицию, приемлемую для глаз или носа, отличающуюся тем, что она содержит цетиризин или его соль в качестве активного ингредиента. Кроме того, она может содержать соединение циклодекстрина, а также поверхностно-активное вещество и/или водорастворимый полимер.

Антиаллергическая композиция настоящего изобретения почти не раздражает слизистую глаз и носа и может эффективно применяться в качестве профилактического и терапевтического средства для аллергических заболеваний в области офтальмологии и оторинологии, таких как аллергические конъюнктивиты (например, конъюнктивные полинозы), весенние конъюнктивиты, увеиты и аллергические риниты.

Антиаллергическая композиция настоящего изобретения содержит в качестве активного ингредиента цетиризин или его соль. Примерами соли цетиризина являются соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, сульфат, нитрат и фосфат, и соли органических кислот, такие как ацетат, цитрат, тартрат и малеат.

Кроме того, антиаллергическая композиция настоящего изобретения может

содержать циклодекстриновое соединение, а также поверхностно-активное вещество и/или водорастворимый полимер.

Типичными примерами циклодекстриновых соединений являются α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин, гидроксипропил β -циклодекстрин, диметил β -циклодекстрин, мальтозил β -циклодекстрин и β -циклодекстринсульфат. Эти циклодекстриновые соединения могут использоваться по одному или в сочетании.

Количество циклодекстринового соединения, которое должно быть использовано, может меняться в зависимости от его растворимости и концентрации цетиризина. Однако желательно, чтобы количество циклодекстринового соединения составляло 0,5–3,0, предпочтительно 1,0–2,0 от количества молей цетиризина.

Поверхностно-активные вещества используют предпочтительно неионогенного типа. Типичными примерами неионогенных поверхностно-активных веществ являются полисорбат 80, полиоксиэтиленгидрированное касторовое масло 50 и полиоксиэтиленгидрированное касторовое масло 60. Эти поверхностно-активные вещества могут быть использованы по одному или в сочетании.

Водорастворимые полимеры включают производные целлюлозы, винильные полимеры и полиолы. Примерами производных целлюлозы являются алкилцеллюлозы, такие как метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза, и гидроксипропилцеллюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза и гидроксизтилцеллюлоза. Типичными примерами виниловых соединений являются поливинилпирролидон и поливиниловый спирт. Типичными примерами полиолов являются ряды макрогол 200 – 6000. Эти водорастворимые полимеры могут быть использованы по одному или в сочетании.

Количество поверхностно-активного вещества или водорастворимого полимера, которое можно использовать, может меняться в зависимости от их вида и концентрации цетиризина. Однако желательно, чтобы количество поверхностно-активного вещества составляло 0,01 – 1,0, предпочтительно 0,05 – 0,5 от массы цетиризина, а количество водорастворимого полимера составляло 0,01 – 10,0, предпочтительно 0,02 – 5,0 от массы цетиризина.

Антиаллергическая композиция настоящего изобретения может использоваться в интервале pH, пригодном для обычных капель для глаз или носа, обычно pH 4,0 – 9,0, предпочтительно 5,0 – 8,0.

Кроме того, антиаллергическая композиция настоящего изобретения может содержать любые общепринятые добавки в подходящих количествах, которые используют в обычных каплях для глаз или носа, например, стабилизаторы, такие как л-оксибензоаты, бензалконийхлорид и хлорбутанол, хелатирующие агенты, такие как динатрийэдитат и цитрат натрия, реагенты для приготовления изотонических растворов, такие как хлорид натрия, сорбит и глицерин; буферные реагенты, такие как фосфаты, борная кислота и цитраты, и реагенты для регулирования pH, такие как соляная кислота, уксусная кислота, и гидроксид натрия. Количество добавки, которое нужно применить, может определяться специалистами, квалифицированными в данной области, в рамках того же интервала, который выбирают для обычных капель для глаз или носа.

Кроме того, антиаллергическая композиция настоящего изобретения может содержать помимо цетиризина любые терапевтические ингредиенты в подходящих количествах, не снижающих преимуществ, достигнутых настоящим изобретением.

Антиаллергическая композиция настоящего изобретения может иметь различные формы дозирования, фармацевтически приемлемые в области офтальмологии или оториноларингологии, такие как растворы, суспензии, эмульсии, гели и мази. Она может быть также приготовлена, например, в форме водного раствора, а затем лиофилизацией превращена в форму порошка, который обращают в водный раствор с помощью дистиллированной воды во время употребления.

Концентрация цетиризина в антиаллергической композиции настоящего изобретения может изменяться в соответствии со способом приема и аллергическими симптомами. Однако обычно концентрация находится в интервале примерно от 0,01 до 4,0 мас./об. %, предпочтительно примерно от 0,05 до 2,0 мас./об. %. Например, при использовании в качестве глазных капель для взрослых пациентов антиаллергическую композицию настоящего изобретения предпочтительно принимают примерно от 3 до 6 раз в день; доза составляет от одной до нескольких капель на прием. При использовании в качестве раствора для носа антиаллергическую композицию настоящего изобретения предпочтительно распыляют и вдыхают примерно от 3 до 6 раз в день, доза составляет от 1 до 2 распылений на прием в полость носа с помощью ингалятора.

Изобретение проиллюстрировано рабочими и тестовыми примерами, которые иллюстрируют, но не ограничивают изобретения.

Тестовый п р и м е р 1. Исследование раздражения глаз кроликов.

Методика.

Используя самца японского белого кролика без каких-либо отклонений во внешней части глаз (4 группы из 3 кроликов), в правые глаза кроликов соответствующей группы закапывали композиции C, D, E или F, приготовленные в форме растворов в соответствии с рецептурой, приведенной в табл. 1, а в левые глаза – только растворитель; закапывали 8 раз в день с интервалами в 1 ч; доза составляла 1 каплю на прием в течение 5 дней. Для оценки проводили макроскопическое обследование внешней части глаз и исследование флуоресцентного окрашивания роговицы перед первым закапыванием в первый день, через 30 мин после последнего закапывания в каждый из следующих дней лечения: первый, третий, пятый, шестой.

Результаты.

В группах кроликов, получивших наружно раствор C или D, после последнего закапывания в первый день наблюдалась краснота на конъюнктиве века и мигальной мембране. Эти симптомы настолько сильны, особенно в группе кроликов, получивших раствор D, что индивидуальные кровеносные сосуды, которые должны быть ясно видны на нормальной конъюнктиве века, не были явно различимы. Кроме того, наблюдались расширение кровеносных сосудов конъюнктивы глазного яблока и отек конъюнктивы века. Краснота, о которой сказано выше, все еще наблюдалась даже через 16 ч после последнего введения в первый день и вплоть до закапывания во второй день. Наблюдение на третий день обработки также обнаружило красноту конъюнктивы, как и при наблюдении после последнего закапывания в первый день, но более сильную в обеих группах; это указывает на то, что цетиризин оказывает сильное раздражающее воздействие на конъюнктиву. При исследовании флуоресцентного окрашивания роговицы, выполненном по завершении обработки закапыванием, наблюдались пятна красителя по всей поверхности роговицы в обеих группах, указывающие на то, что цетиризин оказывает также раздражающее воздействие на эпителий роговицы. Придя к выводу, что глаза кроликов не смогут вынести дальнейшего

раздражения, обработку растворами С или D прекратили на третий день.

В группе кроликов, получавших раствор Е, содержащий циклодекстриновое соединение, наблюдалась небольшая краснота на конъюнктиве роговицы и век после последнего закапывания в первый день, тогда как у некоторых кроликов из группы, получавшей раствор F, были обнаружены очень небольшие количества выделений. Однако ни краснота, ни выделения из глаз, обнаруженные в первый день, больше не наблюдались ни в третий день, ни позже. Даже при исследовании флуоресцентного окрашивания роговицы, осуществленном по окончании обработки, не было обнаружено изменений по сравнению с состоянием перед обработкой и все обнаруженные изменения не выходили за рамки нормы, ясно указывая, что снижение раздражения глаз может быть достигнуто добавлением к композиции цетиризингидрохлорида циклодекстринового соединения. Глаза, обработанные раствором, не обнаруживают раздражения, вызванного растворителем.

Тестовый пример 2. Исследование токсичности закапыванием в глаза кролика.

Методика.

Используя здоровых самцов японских белых кроликов без каких-либо отклонений со стороны офтальмологии (2 группы из 5 кроликов), в оба глаза кроликов соответствующей группы закапывали глазные композиции F или K, приготовленные в форме раствора в соответствии с рецептурой, приведенной в табл. 1, 8 раз в день по одной капле на прием в течение 28 дней. У кроликов проверяли общее состояние, потребление корма, вес тела и офтальмологические показатели (макроскопическое наблюдение внешней части глаз, наблюдение окрашенных пятен роговицы и глазного дна, измерение внутриглазного давления) в течение 28 дней, после чего делали анализ мочи, анализ крови, биохимическое исследование крови, вскрытие, измерение веса органов, гистопатологическое исследование глазного яблока и электронномикроскопическое исследование роговицы.

Результаты.

Что касается закапывания растворов F или K, то не было обнаружено отклонений ни офтальмологических показателей, ни общего состояния, ни отклонений при других исследованиях.

Тестовый пример 3. Влияние на конъюнктивы крыс, вызванные гистамином.

Методика.

Самцам крыс Wistar весом примерно 100 г под конъюнктиву верхнего века было введено 50 мл 0,1 мас./об. % гистамина. В оба глаза кроликов соответствующей группы закапывали каждую из следующих тестовых глазных композиций в форме раствора: доза составляла 3 мл в каждый глаз за 40 и 20 мин перед введением гистамина. Крыс забивали через час после введения гистамина. Измеряли массу отека конъюнктивы век и рассчитывали степень подавления отека, используя в качестве максимальной массу отека группы, получавшей физиологический раствор. Как и тестовые глазные растворы, использовали раствор, приготовленный при растворении цетиризингидрохлорида в растворителе 2,0 мас./об. % конц. глицерин, 0,4 мас./об. % водного раствора борной кислоты и гидроксид натрия (g s.); pH 7,0 с получением указанной конечной концентрации (в дальнейшем называемый глазным раствором CE), раствор, приготовленный растворением эквимолекулярных количеств цетиризингидрохлорида и либо α -, либо β -циклодекстрина в растворителе с получением указанной конечной концентрации (в дальнейшем называемый глазным раствором CE + α -CD и глазным раствором CE + β -CD соответственно), и раствор, приготовленный растворением дифенгидрамингидрохлорида в растворителе (в дальнейшем называемый глазным раствором DPH).

Результаты.

В модели вызванного гистамином конъюнктивита крыс цетиризингидрохлорид проявляет степень подавления около 86,8% при концентрации 0,5 мас./об. %, что указывает на существенное антигистаминное действие цетиризингидрохлорида в области офтальмологии даже при наружном применении.

Для сравнения активности цетиризингидрохлорида в сочетании с α - или β -циклодекстрином против конъюнктивита, вызванного гистамином, определяли концентрацию цетиризингидрохлорида (мМ) каждого раствора для глаз, который проявлял 50% подавления отека (IC_{50}) с использованием в качестве контрольной группы крыс, которой закапывали физиологический раствор. Значения IC_{50} , полученные для тестовых растворов для глаз, приведены в табл. 2.

Как показано в табл. 2, величина IC_{50} глазного раствора CE составляет 2,0 мМ (около 0,1 мас./об. %); это указывает на то, что цетиризингидрохлорид в известной

мере обладает антигистаминным действием даже при концентрациях ниже раздражающей. Группы крыс, обработанные глазным раствором СЕ или СЕ + α -CD, имеют по существу равные значения IC_{50} ; это указывает на то, что в этой системе эксперимента α -циклодекстрин действует на эффективность цетиризингидрохлорида несущественно. Величина IC_{50} в группе крыс, обработанных глазным раствором СЕ + β -CD, оказалось несколько выше, чем в группе крыс, обработанных глазным раствором СЕ (содержащем лишь один цетиризингидрохлорид). Этот факт свидетельствует о том, что добавление β -циклодекстрина к композиции цетиризингидрохлорида вызывает небольшое понижение эффективности цетиризингидрохлорида в этой системе эксперимента, но степень понижения столь мала, что эффективность цетиризингидрохлорида может сохраняться.

Тестовый пример 4. Исследование раздражения глаз у людей.

Методика.

Существует некоторое различие между реакцией раздражения глаз у людей и у животных при закапывании в них глазного раствора. Кроме того, в случае глаз людей необходимо рассматривать некоторые субъективные факторы, такие как ощущения после закапывания. Поэтому необходимо сделать вывод, что более предпочтительны глазные растворы без всякого раздражения глаз людей, и в практику не могут быть введены какие-либо композиции с сильным раздражающим действием. В этом отношении композиции А, В, D, Е, F, G, H, J и K в форме раствора, показанные в табл. 4, оцениваются по ощущению после их применения для закапывания в глаза людей (I, II, III и IV).

Результаты представлены в табл. 3.

Результаты.

Из глазных композиций, не содержащих циклодекстрина, т.е. композиций А, В и D, в форме раствора, раствор А, содержащий 0,25 мас./об. % цетиризингидрохлорида, дает небольшое раздражение, причем лишь двум из четырех испытуемых людей; это указывает на то, что раздражение глаз людей цетиризингидрохлоридом существенно уменьшается при относительно низких концентрациях. В противоположность этому, растворы В и D, концентрация цетиризингидрохлорида в которых 0,4 мас./об. % или более, вызывают раздражение глаз у всех испытуемых людей, в особенности, раствор D настолько

сильно раздражает глаза, что не находит практического применения.

С другой стороны, растворы Е, F, G и K, содержащие α -, β - или γ -циклодекстрин, не вызывают раздражения глаз, хотя концентрация цетиризингидрохлорида в них выше 1 мас./об. %. Следовательно, ясно, что добавление циклодекстриновых соединений к композиции цетиризингидрохлорида может понижать реакцию раздражения глаз цетиризингидрохлоридом, и образующаяся композиция в форме раствора может быть без риска использована в качестве глазных капель.

Раствор H, содержащий поливинилпирролидон, не вызывающий раздражения глаз, но обладающий свойством образования комплексов со многими разными веществами, и раствор J, содержащий хлорбутанол, который обладает локальным анестезирующим действием и обычно используется для понижения локальной боли, вызванной инъекцией дают сильное раздражение глаз; это указывает на то, что ни поливинилпирролидон, ни хлорбутанол не являются приемлемыми в качестве дополнительного ингредиента для достижения цели настоящего изобретения, т.е. для подавления раздражения глаз, вызванного цетиризином или его солями.

Тестовый пример 5. Исследование раздражения слизистой носа человека.

Методика.

Можно сказать, что и капли в нос без какого-либо раздражения носа человека более предпочтительны, что является справедливым и для глазных капель, и любая композиция с сильным раздражающим действием не может быть введена в практику. В этом отношении, растворы С, D и F оцениваются по ощущениям после их применения при распылении в носы людей (I, II, III).

Результаты приведены в табл. 4.

Результаты.

Когда раствор С распыляли в нос, один или три испытуемых человека чувствовали раздражение. При применении раствора D все испытуемые люди чувствовали сильное раздражение, сохраняющееся в течение достаточно длительного времени; это указывает на то, что композиция, содержащая только цетиризингидрохлорид в растворителе, раздражает также и слизистую носа.

С другой стороны, раствор F, содержащий β -циклодекстрин, вызывал небольшое раздражение только у одного из трех испытуемых людей, хотя концентрация це-



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО

(19) UA (11) 26677 (13) C1

(51)6 A 61 K 31/495, A 61 K 9/08, A 61 K 47/48

ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД

(54) АНТИАЛЕРГІЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОГО АБО НАЗАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

1

(21) 93003771

(22) 24.12.93

(24) 12.11.99

(31) 346031/1992

(32) 25.12.92

(33) JP

(46) 12.11.99. Бюл. № 7

(56) 1. EP-A-0292050.

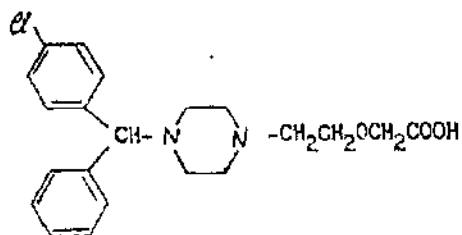
2. EP-A-0468392.

3. EP-A-0433766.

(72) Ікедзірі Есіфумі (JP), Огава Такахіро (JP), Токумоті Фумінорі (JP), Самесіма Сого (JP), Кімура Мотоко (JP)

(73) СЕНДЗІЮ ФАРМАСЬЮТІКАЛ КО., ЛТД (JP)

(57) 1. Антиаллергическая композиция для офтальмологического или назального применения, включающая активный ингредиент, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента она включает соединение формулы:



или его соль и дополнительно циклодекстриновое соединение.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанным циклодекстриновым соединением является соединение, выбранное из группы, состоящей из α -циклодекстрина, β -циклодекстрина и γ -циклодекстрина.

3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что дополнительно включает поверхностно-активное вещество.

4. Композиция по любому из пунктов 1-3, отличающаяся тем, что дополнительно включает водорастворимый полимер.

5. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что указанным поверхностно-активным веществом является поверхностно-активное вещество неионогенного типа.

6. Композиция по п. 5, отличающаяся тем, что указанным неионогенным поверхностно-активным веществом является вещество выбранное из группы, состоящей из полисорбата 80 и полиоксиэтиленгидрированного касторового масла.

7. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что указанным водорастворимым полимером является полимер, выбранный из производных целлюлозы, винильных полимеров и полиолов.

8. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что указанным производным целлюлозы является алкилцеллюлоза и гидроксиалкилцеллюлоза.

9. Композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанной алкилцеллюлозой является метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза.

10. Композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанной гидроксиалкилцеллюлозой является гидрокси-пропилметилцеллюлоза и гидроксиэтилцеллюлоза.

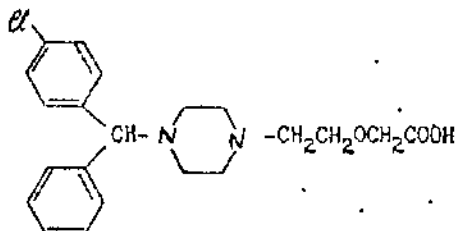
11. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что указанным винильным полимером является поливиниловый спирт и поливинилпирролидон.

12. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что указанным полиолом является макрогол 4000.

(19) UA (11) 26677 (13) C1

Изобретение касается антиаллергической композиции для лечения глаз или носа, более конкретно, оно касается антиаллергической композиции, содержащей цетиризин и пригодной для лечения аллергических заболеваний в области офтальмологии и оторинологии.

Цетиризин является антиаллергическим соединением формулы:



химическое наименование которого [2-[4-[(4-хлорфенил)фенилметил]-1-пиперазинил]-этокси]уксусная кислота.

Хорошо известно, что цетиризин обладает антиаллергическим действием, например, при приеме внутрь и является наиболее полезным в качестве антиаллергического агента, обладающего существенной специфичностью к гистамину (см., например, JP-B 63-11353).

При аллергических заболеваниях глаз и носа, возьмем в качестве примера аллергические заболевания глаз, с глазными симптомами часто связаны симптомы, относящиеся ко всему организму; в этом случае прием антиаллергического агента внутрь эффективен для лечения. Однако имеются случаи, когда невозможно определить отклонения, даже если в глазах обнаружены заметные изменения, в частности, поражения, обнаруженные лишь в глазах, не всегда сопровождаются отклонениями, относящимися ко всему организму. В таких случаях терапии всего организма предпочитают местную терапию, поскольку она безопасна и эффективна. Такая связь между симптомами, относящимися ко всему организму, и местными симптомами остается в силе и в области оторинологии.

Уже раскрыта антиаллергическая и антигистаминная композиция в виде глазных капель, содержащих цетиризин (см., например JP-A 4-9339). Эта композиция включает антиаллергический компонент и антигистаминный агент, который способен проявлять эффективное антигистаминное действие при использовании в сочетании с антиаллергическим агентом. Цетиризин служит примером такого антигистаминного агента, который является одним из существенных ингредиентов композиции.

Однако до сих пор не имеется сообщений об эффекте, достигаемом при использовании для глаз антиаллергической композиции, содержащей цетиризин в качестве единственного активного ингредиента.

У цетиризина, несмотря на его легкую растворимость в воде, имеется недостаток: из растворов цетиризина при низких концентрациях (ниже 1 мас./об. %) с течением времени может осаждаться нерастворимое вещество, что снижает стабильность водного раствора. По-видимому, это объясняется тем, что цетиризин является одним из производных дифенилметана, способных в образовании молекулярных агрегатов (см.: например, Masayuki Nakagaki (ed.). - Bussei-Butsuri (Material Science), Nankodo, Tokyo, 1986, pp. 238-239). С другой стороны, раствор цетиризина при высоких концентрациях, когда не осаждается нерастворимых веществ, обладает сильными раздражающими свойствами при использовании для глаз или носа и не может применяться в качестве капель для глаз или носа. По этой причине до сих пор не разработана антиаллергическая композиция для практического применения, содержащая цетиризин в качестве основного активного ингредиента, которую можно применять в качестве капель для глаз или носа.

В общем, в большинстве случаев трудно приготовить капли для глаз или носа с удовлетворительной безопасностью и стабильностью, из лекарства, обладающего раздражающими свойствами или способного к образованию молекулярных агрегатов, хотя это зависит от вида применяемого лекарства.

Хорошо известно, что соединения циклодекстрина имеют свойства принимать в центральную часть молекулы различные лекарства с образованием клатратных соединений этих лекарств, поскольку они являются циклическими сахарами. Поэтому соединения циклодекстрина до сих пор использовали для приготовления растворов различных малорастворимых лекарств или повышения стабильности лекарств. Однако, когда соединения циклодекстрина смешивают с некоторыми лекарствами, в большинстве случаев лекарству трудно проявлять эффективность, и эта проблема является особенно серьезной для наружных препаратов.

Авторы настоящего изобретения интенсивно занялись усовершенствованием содержащих цетиризин растворов для глаз или носа, имеющих удовлетворительную

безопасность и стабильность, которые могут преодолеть описанные выше недостатки цетиризина и которые не обладают раздражающими свойствами в отношении слизистой глаз и носа. В результате они обнаружили, что добавление соединения циклодекстрина к водному раствору цетиризина может уменьшать осаждение нерастворимого вещества даже при низких концентрациях, когда в обычных случаях обнаруживаются молекулярные агрегаты цетиризина. Они обнаружили также, что смешивание водных растворов цетиризина с соединением циклодекстрина может подавлять раздражающее действие цетиризина на слизистую глаз или носа даже при высоких концентрациях, когда в обычных случаях обнаруживается раздражение, и то, что такой водный раствор может оказывать существенное подавляющее воздействие на аллергические заболевания глаз или носа, кроме того, они обнаружили, что добавление поверхностно-активного вещества и/или водорастворимого полимера к водному раствору цетиризина, смешанному с циклодекстриновым соединением, может предотвращать ассоциацию цетиризина в водном растворе в течение длительного периода времени. Так было осуществлено настоящее изобретение.

Итак, настоящее изобретение обеспечивает антиаллергическую композицию, приемлемую для глаз или носа, отличающуюся тем, что она содержит цетиризин или его соль в качестве активного ингредиента. Кроме того, она может содержать соединение циклодекстрина, а также поверхностно-активное вещество и/или водорастворимый полимер.

Антиаллергическая композиция настоящего изобретения почти не раздражает слизистую глаз и носа и может эффективно применяться в качестве профилактического и терапевтического средства для аллергических заболеваний в области офтальмологии и оторинологии, таких как аллергические конъюнктивиты (например конъюнктивные полинозы), весенние конъюнктивиты, увеиты и аллергические риниты.

Антиаллергическая композиция настоящего изобретения содержит в качестве активного ингредиента цетиризин или его соль. Примерами соли цетиризина являются соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, сульфат, нитрат и фосфат, и соли органических кислот, такие как ацетат, цитрат, тартрат и малеат.

Кроме того, антиаллергическая композиция настоящего изобретения может

содержать циклодекстриновое соединение, а также поверхностно-активное вещество и/или водорастворимый полимер.

Типичными примерами циклодекстриновых соединений являются α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин, гидроксипропил β -циклодекстрин, диметил β -циклодекстрин, мальтозил β -циклодекстрин и β -циклодекстринсульфат. Эти циклодекстриновые соединения могут использоваться по одному или в сочетании.

Количество циклодекстринового соединения, которое должно быть использовано, может меняться в зависимости от его растворимости и концентрации цетиризина. Однако желательно, чтобы количество циклодекстринового соединения составляло 0,5–3,0, предпочтительно 1,0–2,0 от количества молей цетиризина.

Поверхностно-активные вещества используют предпочтительно неионогенного типа. Типичными примерами неионогенных поверхностно-активных веществ являются полисорбат 80, полиоксиэтиленгидрированное касторовое масло 50 и полиоксиэтиленгидрированное касторовое масло 60. Эти поверхностно-активные вещества могут быть использованы по одному или в сочетании.

Водорастворимые полимеры включают производные целлюлозы, винильные полимеры и полиолы. Примерами производных целлюлозы являются алкилцеллюлозы, такие как метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза, и гидроксипропилцеллюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза и гидроксизетилцеллюлоза. Типичными примерами виниловых соединений являются поливинилпирролидон и поливиниловый спирт. Типичными примерами полиолов являются ряды макрогол 200 – 6000. Эти водорастворимые полимеры могут быть использованы по одному или в сочетании.

Количество поверхностно-активного вещества или водорастворимого полимера, которое можно использовать, может меняться в зависимости от их вида и концентрации цетиризина. Однако желательно, чтобы количество поверхностно-активного вещества составляло 0,01 – 1,0, предпочтительно 0,05 – 0,5 от массы цетиризина, а количество водорастворимого полимера составляло 0,01 – 10,0, предпочтительно 0,02 – 5,0 от массы цетиризина.

Антиаллергическая композиция настоящего изобретения может использоваться в интервале pH, пригодном для обычных капель для глаз или носа, обычно pH 4,0 – 9,0, предпочтительно 5,0 – 8,0.

Кроме того, антиаллергическая композиция настоящего изобретения может содержать любые общепринятые добавки в подходящих количествах, которые используют в обычных каплях для глаз или носа, например, стабилизаторы, такие как п-оксибензоаты, бензальконийхлорид и хлорбутанол; хелатирующие агенты, такие как динатрийэдитат и цитрат натрия, реагенты для приготовления изотонических растворов, такие как хлорид натрия, сорбит и глицерин; буферные реагенты, такие как фосфаты, борная кислота и цитраты, и реагенты для регулирования pH, такие как соляная кислота, уксусная кислота, и гидроксид натрия. Количество добавки, которое нужно применить, может определяться специалистами, квалифицированными в данной области, в рамках того же интервала, который выбирают для обычных капель для глаз или носа.

Кроме того, антиаллергическая композиция настоящего изобретения может содержать помимо цетиризина любые терапевтические ингредиенты в подходящих количествах, не снижающих преимуществ, достигнутых настоящим изобретением.

Антиаллергическая композиция настоящего изобретения может иметь различные формы дозировки, фармацевтически приемлемые в области офтальмологии или оторинологии, такие как растворы, суспензии, эмульсии, гели и мази. Она может быть также приготовлена, например, в форме водного раствора, а затем лиофилизацией превращена в форму порошка, который обращают в водный раствор с помощью дистиллированной воды во время употребления.

Концентрация цетиризина в антиаллергической композиции настоящего изобретения может изменяться в соответствии со способом приема и аллергическими симптомами. Однако обычно концентрация находится в интервале примерно от 0,01 до 4,0 мас./об. %, предпочтительно примерно от 0,05 до 2,0 мас./об. %. Например, при использовании в качестве глазных капель для взрослых пациентов антиаллергическую композицию настоящего изобретения предпочтительно принимают примерно от 3 до 6 раз в день; доза составляет от одной до нескольких капель на прием. При использовании в качестве раствора для носа антиаллергическую композицию настоящего изобретения предпочтительно распыляют и вдыхают примерно от 3 до 6 раз в день, доза составляет от 1 до 2 распылений на прием в полость носа с помощью ингалятора.

Изобретение проиллюстрировано рабочими и тестовыми примерами, которые иллюстрируют, но не ограничивают изобретения.

Тестовый пример 1. Исследование раздражения глаз кроликов.

Методика.

Используя самца японского белого кролика без каких-либо отклонений во внешней части глаз (4 группы из 3 кроликов), в правые глаза кроликов соответствующей группы закапывали композиции C, D, E или F, приготовленные в форме растворов в соответствии с рецептурой, приведенной в табл. 1, а в левые глаза – только растворитель; закапывали 8 раз в день с интервалами в 1 ч; доза составляла 1 каплю на прием в течение 5 дней. Для оценки проводили макроскопическое обследование внешней части глаз и исследование флуоресцентного окрашивания роговицы перед первым закапыванием в первый день, через 30 мин после последнего закапывания в каждый из следующих дней лечения: первый, третий, пятый, шестой.

Результаты.

В группах кроликов, получивших наружно раствор C или D, после последнего закапывания в первый день наблюдалась краснота на конъюнктиве века и мигальной мембране. Эти симптомы настолько сильны, особенно в группе кроликов, получивших раствор D, что индивидуальные кровеносные сосуды, которые должны быть ясно видны на нормальной конъюнктиве века, не были явно различимы. Кроме того, наблюдались расширение кровеносных сосудов конъюнктивы глазного яблока и отек конъюнктивы века. Краснота, о которой сказано выше, все еще наблюдалась даже через 16 ч после последнего введения в первый день и вплоть до закапывания во второй день. Наблюдение на третий день обработки также обнаружило красноту конъюнктивы, как и при наблюдении после последнего закапывания в первый день, но более сильную в обеих группах; это указывает на то, что цетиризин оказывает сильное раздражающее воздействие на конъюнктиву. При исследовании флуоресцентного окрашивания роговицы, выполненном по завершении обработки закапыванием, наблюдались пятна красителя по всей поверхности роговицы в обеих группах, указывающие на то, что цетиризин оказывает также раздражающее воздействие на эпителий роговицы. Придя к выводу, что глаза кроликов не смогут вынести дальнейшего

раздражения, обработку растворами С или D прекратили на третий день.

В группе кроликов, получавших раствор Е, содержащий циклодекстриновое соединение, наблюдалась небольшая краснота на конъюнктиве роговицы и век после последнего закапывания в первый день, тогда как у некоторых кроликов из группы, получавшей раствор F, были обнаружены очень небольшие количества выделений. Однако ни краснота, ни выделения из глаз, обнаруженные в первый день, больше не наблюдались ни в третий день, ни позже. Даже при исследовании флуоресцентного окрашивания роговицы, осуществленном по окончании обработки, не было обнаружено изменений по сравнению с состоянием перед обработкой и все обнаруженные изменения не выходили за рамки нормы, ясно указывая, что снижение раздражения глаз может быть достигнуто добавлением к композиции цетиризингидрохлорида циклодекстринового соединения. Глаза, обработанные растворителем, не обнаруживают раздражения, вызванного растворителем.

Тестовый пример 2. Исследование токсичности закапыванием в глаза кролика.

Методика.

Используя здоровых самцов японских белых кроликов без каких-либо отклонений со стороны офтальмологии (2 группы из 5 кроликов), в оба глаза кроликов соответствующей группы закапывали глазные композиции F или K, приготовленные в форме раствора в соответствии с рецептурой, приведенной в табл. 1, 8 раз в день по одной капле на прием в течение 28 дней. У кроликов проверяли общее состояние, потребление корма, вес тела и офтальмологические показатели (макроскопическое наблюдение внешней части глаз, наблюдение окрашенных пятен роговицы и глазного дна, измерение внутриглазного давления) в течение 28 дней, после чего делали анализ мочи, анализ крови, биохимическое исследование крови, вскрытие, измерение веса органов, гистопатологическое исследование глазного яблока и электронномикроскопическое исследование роговицы.

Результаты.

Что касается закапывания растворов F или K, то не было обнаружено отклонений ни офтальмологических показателей, ни общего состояния, ни отклонений при других исследованиях.

Тестовый пример 3. Влияние на конъюнктивы крыс, вызванные гистамином.

Методика.

Самцам крыс Wistar весом примерно 100 г под конъюктиву верхнего века было введено 50 мл 0,1 мас./об. % гистамина. В оба глаза кроликов соответствующей группы закапывали каждую из следующих тестовых глазных композиций в форме раствора: доза составляла 3 мл в каждый глаз за 40 и 20 мин перед введением гистамина. Крыс забивали через час после введения гистамина. Измеряли массу отека конъюнктивы век и рассчитывали степень подавления отека, используя в качестве максимальной массу отека группы, получавшей физиологический раствор. Как и тестовые глазные растворы, использовали раствор, приготовленный при растворении цетиризингидрохлорида в растворителе 2,0 мас./об. % конц. глицерин, 0,4 мас./об. % водного раствора борной кислоты и гидроксид натрия (g.s.); pH 7,0 с получением указанной конечной концентрации (в дальнейшем называемый глазным раствором CE), раствор, приготовленный растворением эквимолекулярных количеств цетиризингидрохлорида и либо α -, либо β -циклодекстрина в растворителе с получением указанной конечной концентрации (в дальнейшем называемый глазным раствором CE + α -CD и глазным раствором CE + β -CD соответственно), и раствор, приготовленный растворением дифенгидрамингидрохлорида в растворителе (в дальнейшем называемый глазным раствором DPH).

Результаты.

В модели вызванного гистамином конъюнктивита крыс цетиризингидрохлорид проявляет степень подавления около 86,8% при концентрации 0,5 мас./об. %, что указывает на существенное антигистаминное действие цетиризингидрохлорида в области офтальмологии даже при наружном применении.

Для сравнения активности цетиризингидрохлорида в сочетании с α - или β -циклодекстрином против конъюнктивита, вызванного гистамином, определяли концентрацию цетиризингидрохлорида (мМ) каждого раствора для глаз, который проявлял 50% подавления отека (IC_{50}) с использованием в качестве контрольной группы крыс, которой закапывали физиологический раствор. Значения IC_{50} , полученные для тестовых растворов для глаз, приведены в табл. 2.

Как показано в табл. 2, величина IC_{50} глазного раствора CE составляет 2,0 мМ (около 0,1 мас./об. %); это указывает на то, что цетиризингидрохлорид в известной

мере обладает антигистаминным действием даже при концентрациях ниже раздражающей. Группы крыс, обработанные глазным раствором СЕ или СЕ + α -CD, имеют по существу равные значения IC_{50} ; это указывает на то, что в этой системе эксперимента α -циклодекстрин действует на эффективность цетиризингидрохлорида несущественно. Величина IC_{50} в группе крыс, обработанных глазным раствором СЕ + β -CD, оказалось несколько выше, чем в группе крыс, обработанных глазным раствором СЕ (содержащем лишь один цетиризингидрохлорид). Этот факт свидетельствует о том, что добавление β -циклодекстрина к композиции цетиризингидрохлорида вызывает небольшое понижение эффективности цетиризингидрохлорида в этой системе эксперимента, но степень понижения столь мала, что эффективность цетиризингидрохлорида может сохраняться.

Тестовый пример 4. Исследование раздражения глаз у людей.

Методика.

Существует некоторое различие между реакцией раздражения глаз у людей и у животных при закапывании в них глазного раствора. Кроме того, в случае глаз людей необходимо рассматривать некоторые субъективные факторы, такие как ощущения после закапывания. Поэтому необходимо сделать вывод, что более предпочтительны глазные растворы без всякого раздражения глаз людей, и в практику не могут быть введены какие-либо композиции с сильным раздражающим действием. В этом отношении композиции А, В, D, E, F, G, H, J и K в форме раствора, показанные в табл. 4, оцениваются по ощущению после их применения для закапывания в глаза людей (I, II, III и IV).

Результаты представлены в табл. 3.

Результаты.

Из глазных композиций, не содержащих циклодекстрина, т.е. композиций А, В и D, в форме раствора, раствор А, содержащий 0,25 мас./об. % цетиризингидрохлорида, дает небольшое раздражение, причем лишь двум из четырех испытуемых людей; это указывает на то, что раздражение глаз людей цетиризингидрохлоридом существенно уменьшается при относительно низких концентрациях. В противоположность этому, растворы В и D, концентрация цетиризингидрохлорида в которых 0,4 мас./об.% или более, вызывают раздражение глаз у всех испытуемых людей, в особенности, раствор D настолько

сильно раздражает глаза, что не находит практического применения.

С другой стороны, растворы E, F, G и K, содержащие α -, β - или γ -циклодекстрин, не вызывают раздражения глаз, хотя концентрация цетиризингидрохлорида в них выше 1 мас./об. %. Следовательно, ясно, что добавление циклодекстриновых соединений к композиции цетиризингидрохлорида может понижать реакцию раздражения глаз цетиризингидрохлоридом, и образующаяся композиция в форме раствора может быть без риска использована в качестве глазных капель.

Раствор H, содержащий поливинилпирролидон, не вызывающий раздражения глаз, но обладающий свойством образования комплексов со многими разными веществами, и раствор J, содержащий хлорбутанол, который обладает локальным анестезирующим действием и обычно используется для понижения локальной боли, вызванной инъекцией дают сильное раздражение глаз; это указывает на то, что ни поливинилпирролидон, ни хлорбутанол не являются приемлемыми в качестве дополнительного ингредиента для достижения цели настоящего изобретения, т.е. для подавления раздражения глаз, вызванного цетиризином или его солями.

Тестовый пример 5. Исследование раздражения слизистой носа человека.

Методика.

Можно сказать, что и капли в нос без какого-либо раздражения носа человека более предпочтительны, что является справедливым и для глазных капель, и любая композиция с сильным раздражающим действием не может быть введена в практику. В этом отношении, растворы C, D и F оцениваются по ощущениям после их применения при распылении в носы людей (I, II, III).

Результаты приведены в табл. 4.

Результаты.

Когда раствор C распыляли в нос, один или три испытуемых человека чувствовали раздражение. При применении раствора D все испытуемые люди чувствовали сильное раздражение, сохраняющееся в течение достаточно длительного времени; это указывает на то, что композиция, содержащая только цетиризингидрохлорид в растворителе, раздражает также и слизистую носа.

С другой стороны, раствор F, содержащий β -циклодекстрин, вызывал небольшое раздражение только у одного из трех испытуемых людей, хотя концентрация це-

тиризингидрохлорида в нем была та же, что в растворе D, вызывающем сильное раздражение. Более того, раздражение от раствора F исчезает через короткое время. Поэтому ясно, что добавление циклодекстринового соединения к композиции цетиризина или его соли может подавлять раздражение слизистой носа, и такая композиция в форме раствора может быть использована в качестве капель в нос.

Тестовый п р и м е р 6. Исследование стабильности.

Методика.

Были приготовлены композиции A и K, представленные в табл. 5, и композиции L-N и P-R, представленные в табл. 5, в форме растворов. Каждый из растворов отфильтровывали через мембранный фильтр меш 0,45 мкм с последующим запаиванием в стеклянную ампулу. Эти ампулы хранили при комнатной температуре 6 мес, в течение которых они подвергались макроскопическому осмотру с целью обнаружения появления нерастворимого вещества с течением времени.

Результаты.

В ампуле с раствором A через 1 день с начала хранения при комнатной температуре наблюдали осаждение нерастворимого вещества. В ампулах с растворами K и L появлялся небольшой осадок нерастворимого вещества через 6 мес. В противоположность этому в ампулах с растворами M, N и P-R даже через 6 мес не было обнаружено осадка нерастворимого вещества.

Таким образом, обнаружено, что добавление циклодекстринового соединения к композиции цетиризингидрохлорида может понизить ассоциацию цетиризина, а добавление поверхностно-активного вещества или растворимого полимера к композиции цетиризингидрохлорида и циклодекстринового соединения может препятствовать ассоциации цетиризина, создавая, таким образом, возможность получения антиаллергической композиции в форме стабильного раствора. Обнаружено также, что комбинация цетиризингидрохлорида только с поверхностно-активным веществом или водорастворимым полимером не может препятствовать осаждению нерастворимого вещества.

П р и м е р 1. Была приготовлена глазная композиция в форме лиофилизированного порошка в соответствии со следующей рецептурой, г:

Цетиризингидрохлорид	0,5
Борная кислота	5,0

Гидроксид натрия	q.s.
Дистиллированная вода	До объема 100 мл

5 Цетиризингидрохлорид и борную кислоту растворяли в 80 мл дистиллированной воды и доводили pH раствора до 7,0 добавлением водного раствора гидроксида натрия, затем добавляли дистиллированную воду, доводя общий объем раствора до 100 мл. Полученный таким образом раствор стерилизовали фильтрацией и разделяли на порции по 2 мл, которые затем лиофилизировали, получая таким образом глазную композицию. Непосредственно перед применением глазную композицию растворяли в 5 мл дистиллированной воды для инъекций.

10 П р и м е р 2. Была приготовлена глазная композиция в форме раствора в соответствии со следующей рецептурой, г:

Цетиризингидрохлорид	1,0
α -Циклодекстрин	2,1
Борная кислота	2,0
Гидроксид натрия	q.s.
Дистиллированная вода	До объема 100 мл

30 Цетиризингидрохлорид, α -циклодекстрин и борную кислоту растворяли примерно в 80 мл дистиллированной воды и доводили pH раствора до 7,0 добавлением водного раствора гидроксида натрия, а затем добавляли дистиллированную воду, доводя общий объем раствора до 100 мл, получая таким образом глазную композицию.

35 П р и м е р 3. Была приготовлена глазная композиция в форме раствора в соответствии со следующей рецептурой, г:

Цетиризингидрохлорид	1,0
α -Циклодекстрин	2,1
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,1
Борная кислота	2,0
Гидроксид натрия	q.s.
Дистиллированная вода	До объема 100 мл

50 Около 80 мл дистиллированной воды нагревали примерно до 90°C, равномерно диспергировали в ней гидроксипропилметилцеллюлозу. Суспензию перемешивали, поместив ее в водно-ледяную баню, так что гидроксипропилметилцеллюлоза растворялась. После нагревания до комнатной температуры в растворе растворяли цетиризингидрохлорид, α -циклодекстрин

и борную кислоту. pH полученного таким образом раствора доводили до 7,0 добавлением водного гидроксида натрия, затем добавляли дистиллированную воду, доводя общий объем раствора до 100 мл, получая таким образом глазную композицию.

Пример 4. Была приготовлена композиция для носа в форме раствора в соответствии со следующей рецептурой, г:

Цетиризингидрохлорид	2,0	
β-Циклодекстрин	4,93	
Гидроксипропил-метилцеллюлоза	0,2	15
Борная кислота	2,5	
Динатрийэдитат	0,02	
Гидроксид натрия	q.s.	
Дистиллированная вода	До объема 100 мл	20

Около 60 мл дистиллированной воды нагревали примерно до 90°C, равномерно диспергировали в ней гидроксипропилметилцеллюлозу. Суспензию перемешивали, поместив ее в водно-ледяную баню, так что гидроксипропилметилцеллюлоза растворялась. После нагревания до комнатной температуры в растворе растворяли цетиризингидрохлорид, β-циклодекстрин, борную кислоту и динатрийэдитат. pH полученного таким образом раствора доводили до 7,0 добавлением водного раствора гидроксида натрия, затем добавляли дистиллированную воду, доводя общий объем раствора до 100 мл, получая таким образом композицию для носа.

Пример 5. Была приготовлена глазная композиция в форме раствора в соответствии со следующей рецептурой, г:

Цетиризингидрохлорид	0,3	
α-Циклодекстрин	0,8	
Поливинилиловый спирт	0,2	
Ацетат натрия	0,1	
Пропиленгликоль	2,0	45
Метилпарабен	0,2	
Пропилпарабен	0,1	
Гидроксид натрия	q.s.	
Дистиллированная вода	До объема 100 мл	50

Около 80 мл дистиллированной воды нагревали примерно до 90°C, растворяли в ней поливинилиловый спирт, метилпарабен и пропилпарабен. После охлаждения до комнатной температуры в растворе растворяли цетиризингидрохлорид, α-циклодекстрин, ацетат натрия и пропиленгликоль. pH полученного таким образом раствора доводили до 7,0 добавлением

водного раствора гидроксида натрия, затем добавляли дистиллированную воду, доводя общий объем до 100 мл, получая таким образом глазную композицию.

Пример 6. Была приготовлена композиция для носа в форме раствора в соответствии со следующей рецептурой, г:

Цетиризингидрохлорид	1,0	
β-Циклодекстрин	2,47	
Гидроксипропил-метилцеллюлоза	0,1	
Борная кислота	1,25	
Динатрийэдитат	0,01	
Гидроксид натрия	q.s.	
Дистиллированная вода	До объема 100 мл	15

Около 80 мл дистиллированной воды нагревали примерно до 90°C, равномерно диспергировали в ней гидроксипропилметилцеллюлозу. Суспензию перемешивали, поместив ее в водно-ледяную баню, так что гидроксипропилметилцеллюлоза растворялась. После нагревания до комнатной температуры в растворе растворяли цетиризингидрохлорид, β-циклодекстрин, борную кислоту и динатрийэдитат. pH полученного таким образом раствора доводили до 7,0 добавлением водного раствора гидроксида натрия, затем добавляли дистиллированную воду, доводя общий объем раствора до 100 мл, получая таким образом композицию для носа.

Пример 7. Была приготовлена композиция для носа в форме раствора в соответствии со следующей рецептурой, г:

Цетиризингидрохлорид	0,5	
Гидроксипропил β-циклодекстрин	1,6	
Поливинилпирролидон	1,0	
Макрогол 4000	1,0	
Дигидрофосфат калия	0,1	
Маннит	5,1	
Бензальконийхлорид	0,005	
Гидроксид калия	q.s.	
Дистиллированная вода	До объема 100 мл	45

Растворяли цетиризингидрохлорид, гидроксипропил β-циклодекстрин, поливинилпирролидон, макрогол 4000, дигидрофосфат калия, маннит и бензальконийхлорид примерно в 80 мл дистиллированной воды. pH полученного таким образом раствора доводили до 7,5 добавлением водного раствора гидроксида калия, затем добавляли дистиллированную воду, доводя общий объем до 100 мл, получая таким образом композицию для носа.



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО

(19) UA (11) 26677 (13) C1

(51) G 61 K 31/495, A 61 K 9/08, A 61 K 47/48

ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД

(54) АНТИАЛЕРГІЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОГО АБО НАЗАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

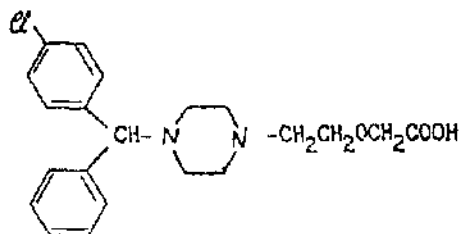
1

(21) 93003771
(22) 24.12.93
(24) 12.11.99
(31) 346031/1992
(32) 25.12.92
(33) JP(46) 12.11.99. Бюл. № 7
(56) 1. EP-A-0292050.
2. EP-A-0468392.
3. EP-A-0433766.

(72) Ікедзірі Есіфумі (JP), Огава Такахіро (JP), Токумоті Фумінорі (JP), Самесіма Сого (JP), Кімура Мотоко (JP)

(73) СЕНДЗІЮ ФАРМАСЬЮТІКАЛ КО., ЛТД (JP)

(57) 1. Антиаллергическая композиция для офтальмологического или назального применения, включающая активный ингредиент, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента она включает соединение формулы:



или его соль и дополнительно циклодекстриновое соединение.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что указанным циклодекстриновым соединением является соединение, выбранное из группы, состоящей из α -циклодекстрина, β -циклодекстрина и γ -циклодекстрина.

3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что дополнительно включает поверхностно-активное вещество.

2

4. Композиция по любому из пунктов 1-3, отличающаяся тем, что дополнительно включает водорастворимый полимер.

5. Композиция по п. 3, отличающаяся тем, что указанным поверхностно-активным веществом является поверхностно-активное вещество неионогенного типа.

6. Композиция по п. 5, отличающаяся тем, что указанным неионогенным поверхностно-активным веществом является вещество выбранное из группы, состоящей из полисорбата 80 и полиоксиэтиленгидрированного касторового масла.

7. Композиция по п. 4, отличающаяся тем, что указанным водорастворимым полимером является полимер, выбранный из производных целлюлозы, винильных полимеров и полиолов.

8. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что указанным производным целлюлозы является алкилцеллюлоза и гидроксиалкилцеллюлоза.

9. Композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанной алкилцеллюлозой является метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза.

10. Композиция по п. 8, отличающаяся тем, что указанной гидроксиалкилцеллюлозой является гидрокси-пропилметилцеллюлоза и гидроксиэтилцеллюлоза.

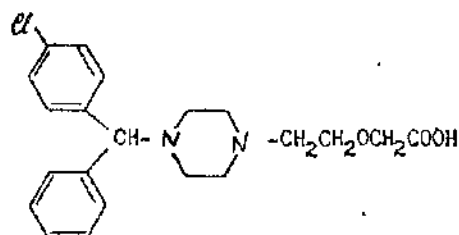
11. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что указанным винильным полимером является поливиниловый спирт и поливинилпирролидон.

12. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что указанным полиолом является макрогол 4000.

(19) UA (11) 26677 (13) C1

Изобретение касается антиаллергической композиции для лечения глаз или носа, более конкретно, оно касается антиаллергической композиции, содержащей цетиризин и пригодной для лечения аллергических заболеваний в области офтальмологии и оторинологии.

Цетиризин является антиаллергическим соединением формулы:



химическое наименование которого [2-[4-[(4-хлорфенил)фенилметил]-1-пиперазинил]-этокси]уксусная кислота.

Хорошо известно, что цетиризин обладает антиаллергическим действием, например, при приеме внутрь и является наиболее полезным в качестве антиаллергического агента, обладающего существенной специфичностью к гистамину (см., например, JP-B 63-11353).

При аллергических заболеваниях глаз и носа, возьмем в качестве примера аллергические заболевания глаз, с глазными симптомами часто связаны симптомы, относящиеся ко всему организму; в этом случае прием антиаллергического агента внутрь эффективен для лечения. Однако имеются случаи, когда невозможно определить отклонения, даже если в глазах обнаружены заметные изменения, в частности, поражения, обнаруженные лишь в глазах, не всегда сопровождаются отклонениями, относящимися ко всему организму. В таких случаях терапии всего организма предпочитают местную терапию, поскольку она безопасна и эффективна. Такая связь между симптомами, относящимися ко всему организму, и местными симптомами остается в силе и в области оторинологии.

Уже раскрыта антиаллергическая и антигистаминная композиция в виде глазных капель, содержащих цетиризин (см., например JP-A 4-9339). Эта композиция включает антиаллергический компонент и антигистаминный агент, который способен проявлять эффективное антигистаминное действие при использовании в сочетании с антиаллергическим агентом. Цетиризин служит примером такого антигистаминного агента, который является одним из существенных ингредиентов композиции.

Однако до сих пор не имеется сообщений об эффекте, достигаемом при использовании для глаз антиаллергической композиции, содержащей цетиризин в качестве единственного активного ингредиента.

У цетиризина, несмотря на его легкую растворимость в воде, имеется недостаток: из растворов цетиризина при низких концентрациях (ниже 1 мас./об. %) с течением времени может осаждаться нерастворимое вещество, что снижает стабильность водного раствора. По-видимому, это объясняется тем, что цетиризин является одним из производных дифенилметана, способных в образовании молекулярных агрегатов (см.: например, Masayuki Nakagaki (ed.). - Bussei-Butsuri (Material Science), Nankodo, Tokyo, 1986, pp. 238-239). С другой стороны, раствор цетиризина при высоких концентрациях, когда не осаждается нерастворимых веществ, обладает сильными раздражающими свойствами при использовании для глаз или носа и не может применяться в качестве капель для глаз или носа. По этой причине до сих пор не разработана антиаллергическая композиция для практического применения, содержащая цетиризин в качестве основного активного ингредиента, которую можно применять в качестве капель для глаз или носа.

В общем, в большинстве случаев трудно приготовить капли для глаз или носа с удовлетворительной безопасностью и стабильностью, из лекарства, обладающего раздражающими свойствами или способного к образованию молекулярных агрегатов, хотя это зависит от вида применяемого лекарства.

Хорошо известно, что соединения циклодекстрина имеют свойства принимать в центральную часть молекулы различные лекарства с образованием клатратных соединений этих лекарств, поскольку они являются циклическими сахарами. Поэтому соединения циклодекстрина до сих пор использовали для приготовления растворов различных малорастворимых лекарств или повышения стабильности лекарств. Однако, когда соединения циклодекстрина смешивают с некоторыми лекарствами, в большинстве случаев лекарству трудно проявлять эффективность, и эта проблема является особенно серьезной для наружных препаратов.

Авторы настоящего изобретения интенсивно занялись усовершенствованием содержащих цетиризин растворов для глаз или носа, имеющих удовлетворительную

безопасность и стабильность, которые могут преодолеть описанные выше недостатки цетиризина и которые не обладают раздражающими свойствами в отношении слизистой глаз и носа. В результате они обнаружили, что добавление соединения циклодекстрина к водному раствору цетиризина может уменьшать осаждение нерастворимого вещества даже при низких концентрациях, когда в обычных случаях обнаруживают молекулярные агрегаты цетиризина. Они обнаружили также, что смешивание водных растворов цетиризина с соединением циклодекстрина может подавлять раздражающее действие цетиризина на слизистую глаз или носа даже при высоких концентрациях, когда в обычных случаях обнаруживается раздражение, и то, что такой водный раствор может оказывать существенное подавляющее воздействие на аллергические заболевания глаз или носа, кроме того, они обнаружили, что добавление поверхностно-активного вещества и/или водорастворимого полимера к водному раствору цетиризина, смешанному с циклодекстриновым соединением, может предотвращать ассоциацию цетиризина в водном растворе в течение длительного периода времени. Так было осуществлено настоящее изобретение.

Итак, настоящее изобретение обеспечивает антиаллергическую композицию, приемлемую для глаз или носа, отличающуюся тем, что она содержит цетиризин или его соль в качестве активного ингредиента. Кроме того, она может содержать соединение циклодекстрина, а также поверхностно-активное вещество и/или водорастворимый полимер.

Антиаллергическая композиция настоящего изобретения почти не раздражает слизистую глаз и носа и может эффективно применяться в качестве профилактического и терапевтического средства для аллергических заболеваний в области офтальмологии и оторинологии, таких как аллергические конъюнктивиты (например, конъюнктивные поллинозы), весенние конъюнктивиты, увеиты и аллергические риниты.

Антиаллергическая композиция настоящего изобретения содержит в качестве активного ингредиента цетиризин или его соль. Примерами соли цетиризина являются соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, сульфат, нитрат и фосфат, и соли органических кислот, такие как ацетат, цитрат, тартрат и малеат.

Кроме того, антиаллергическая композиция настоящего изобретения может

содержать циклодекстриновое соединение, а также поверхностно-активное вещество и/или водорастворимый полимер.

Типичными примерами циклодекстриновых соединений являются α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин, гидроксипропил β -циклодекстрин, диметил β -циклодекстрин, мальтозил β -циклодекстрин и β -циклодекстринсульфат. Эти циклодекстриновые соединения могут использоваться по одному или в сочетании.

Количество циклодекстринового соединения, которое должно быть использовано, может меняться в зависимости от его растворимости и концентрации цетиризина. Однако желательно, чтобы количество циклодекстринового соединения составляло 0,5–3,0, предпочтительно 1,0–2,0 от количества молей цетиризина.

Поверхностно-активные вещества используют предпочтительно неионогенного типа. Типичными примерами неионогенных поверхностно-активных веществ являются полисорбат 80, полиоксиэтиленгидрированное касторовое масло 50 и полиоксиэтиленгидрированное касторовое масло 60. Эти поверхностно-активные вещества могут быть использованы по одному или в сочетании.

Водорастворимые полимеры включают производные целлюлозы, винильные полимеры и полиолы. Примерами производных целлюлозы являются алкилцеллюлозы, такие как метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза, и гидроксиалкилцеллюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза и гидроксиэтилцеллюлоза. Типичными примерами виниловых соединений являются поливинилпирролидон и поливиниловый спирт. Типичными примерами полиолов являются ряды макрогол 200 – 6000. Эти водорастворимые полимеры могут быть использованы по одному или в сочетании.

Количество поверхностно-активного вещества или водорастворимого полимера, которое можно использовать, может меняться в зависимости от их вида и концентрации цетиризина. Однако желательно, чтобы количество поверхностно-активного вещества составляло 0,01 – 1,0, предпочтительно 0,05 – 0,5 от массы цетиризина, а количество водорастворимого полимера составляло 0,01 – 10,0, предпочтительно 0,02 – 5,0 от массы цетиризина.

Антиаллергическая композиция настоящего изобретения может использоваться в интервале pH, пригодном для обычных капель для глаз или носа, обычно pH 4,0 – 9,0, предпочтительно 5,0 – 8,0.

Кроме того, антиаллергическая композиция настоящего изобретения может содержать любые общепринятые добавки в подходящих количествах, которые используют в обычных каплях для глаз или носа, например, стабилизаторы, такие как п-оксибензоаты, бензальконийхлорид и хлорбутанол; хелатирующие агенты, такие как динатрийэдитат и цитрат натрия, реагенты для приготовления изотонических растворов, такие как хлорид натрия, сорбит и глицерин; буферные реагенты, такие как фосфаты, борная кислота и цитраты, и реагенты для регулирования pH, такие как соляная кислота, уксусная кислота, и гидроксид натрия. Количество добавки, которое нужно применить, может определяться специалистами, квалифицированными в данной области, в рамках того же интервала, который выбирают для обычных капель для глаз или носа.

Кроме того, антиаллергическая композиция настоящего изобретения может содержать помимо цетиризина любые терапевтические ингредиенты в подходящих количествах, не снижающих преимуществ, достигнутых настоящим изобретением.

Антиаллергическая композиция настоящего изобретения может иметь различные формы дозировки, фармацевтически приемлемые в области офтальмологии или оторинологии, такие как растворы, суспензии, эмульсии, гели и мази. Она может быть также приготовлена, например, в форме водного раствора, а затем лиофилизацией превращена в форму порошка, который обращают в водный раствор с помощью дистиллированной воды во время употребления.

Концентрация цетиризина в антиаллергической композиции настоящего изобретения может изменяться в соответствии со способом приема и аллергическими симптомами. Однако обычно концентрация находится в интервале примерно от 0,01 до 4,0 мас./об. %, предпочтительно примерно от 0,05 до 2,0 мас./об. %. Например, при использовании в качестве глазных капель для взрослых пациентов антиаллергическую композицию настоящего изобретения предпочтительно принимают примерно от 3 до 6 раз в день; доза составляет от одной до нескольких капель на прием. При использовании в качестве раствора для носа антиаллергическую композицию настоящего изобретения предпочтительно распыляют и вдыхают примерно от 3 до 6 раз в день, доза составляет от 1 до 2 распылений на прием в полость носа с помощью ингалятора.

Изобретение проиллюстрировано рабочими и тестовыми примерами, которые иллюстрируют, но не ограничивают изобретения

5 Тестовый п р и м е р 1. Исследование раздражения глаз кроликов.

Методика.

Используя самца японского белого кролика без каких-либо отклонений во 10 внешней части глаз (4 группы из 3 кроликов), в правые глаза кроликов соответствующей группы закапывали композиции C, D, E или F, приготовленные в 15 форме растворов в соответствии с рецептурой, приведенной в табл. 1, а в левые глаза – только растворитель; закапывали 8 раз в день с интервалами в 1 ч; доза составляла 1 каплю на прием в течение 5 дней. Для оценки проводили макроскопическое обследование внешней части 20 глаз и исследование флуоресцентного окрашивания роговицы перед первым закапыванием в первый день, через 30 мин после последнего закапывания в каждый из следующих дней лечения: первый, тре- 25 тий, пятый, шестой.

Результаты.

В группах кроликов, получивших на- 30 ружно раствор C или D, после последнего закапывания в первый день наблюдалась краснота на конъюнктиве века и мигальной мембране. Эти симптомы настолько сильны, особенно в группе кроликов, получивших раствор D, что индивидуальны кровеносные сосуды, которые 35 должны быть ясно видны на нормальной конъюнктиве века, не были явно различимы. Кроме того, наблюдались расширение кровеносных сосудов конъюнктивы 40 глазного яблока и отек конъюнктивы века. Краснота, о которой сказано выше, все еще наблюдалась даже через 16 ч после последнего введения в первый день и вплоть до закапывания во второй день. 45 Наблюдение на третий день обработки также обнаружило красноту конъюнктивы, как и при наблюдении после последнего закапывания в первый день, но более сильную в обеих группах; это указывает на то, 50 что цетиризин оказывает сильное раздражающее воздействие на конъюнктиву. При исследовании флуоресцентного окрашивания роговицы, выполненном по завершении обработки закапыванием, наблюдались пятна красителя по всей поверх- 55 ности роговицы в обеих группах, указывающие на то, что цетиризин оказывает также раздражающее воздействие на эпителий роговицы. Придя к выводу, что глаза кроликов не смогут вынести дальнейшего

раздражения, обработку растворами С или D прекратили на третий день.

В группе кроликов, получавших раствор Е, содержащий циклодекстриновое соединение, наблюдалась небольшая краснота на конъюнктиве роговицы и век после последнего закапывания в первый день, тогда как у некоторых кроликов из группы, получавшей раствор F, были обнаружены очень небольшие количества выделений. Однако ни краснота, ни выделения из глаз, обнаруженные в первый день, больше не наблюдались ни в третий день, ни позже. Даже при исследовании флуоресцентного окрашивания роговицы, осуществленном по окончании обработки, не было обнаружено изменений по сравнению с состоянием перед обработкой и все обнаруженные изменения не выходили за рамки нормы, ясно указывая, что снижение раздражения глаз может быть достигнуто добавлением к композиции цетиризингидрохлорида циклодекстринового соединения. Глаза, обработанные растворителем, не обнаруживают раздражения, вызванного растворителем.

Тестовый пример 2. Исследование токсичности закапыванием в глаза кролика.

Методика.

Используя здоровых самцов японских белых кроликов без каких-либо отклонений со стороны офтальмологии (2 группы из 5 кроликов), в оба глаза кроликов соответствующей группы закапывали глазные композиции F или K, приготовленные в форме раствора в соответствии с рецептурой, приведенной в табл. 1, 8 раз в день по одной капле на прием в течение 28 дней. У кроликов проверяли общее состояние, потребление корма, вес тела и офтальмологические показатели (макроскопическое наблюдение внешней части глаз, наблюдение окрашенных пятен роговицы и глазного дна, измерение внутриглазного давления) в течение 28 дней, после чего делали анализ мочи, анализ крови, биохимическое исследование крови, вскрытие, измерение веса органов, гистопатологическое исследование глазного яблока и электронномикроскопическое исследование роговицы.

Результаты.

Что касается закапывания растворов F или K, то не было обнаружено отклонений ни офтальмологических показателей, ни общего состояния, ни отклонений при других исследованиях.

Тестовый пример 3. Влияние на конъюнктивы крыс, вызванные гистамином.

Методика.

Самцам крыс Wistar весом примерно 100 г под конъюнктиву верхнего века было введено 50 мл 0,1 мас./об. % гистамина. В оба глаза кроликов соответствующей группы закапывали каждую из следующих тестовых глазных композиций в форме раствора: доза составляла 3 мл в каждый глаз за 40 и 20 мин перед введением гистамина. Крыс забивали через час после введения гистамина. Измеряли массу отека конъюнктивы век и рассчитывали степень подавления отека, используя в качестве максимальной массу отека группы, получавшей физиологический раствор. Как и тестовые глазные растворы, использовали раствор, приготовленный при растворении цетиризингидрохлорида в растворителе 2,0 мас./об. % конц. глицерин, 0,4 мас./об. % водного раствора борной кислоты и гидроксид натрия (g.s.); pH 7,0 с получением указанной конечной концентрации (в дальнейшем называемый глазным раствором CE), раствор, приготовленный растворением эквимолекулярных количеств цетиризингидрохлорида и либо α -, либо β -циклодекстрина в растворителе с получением указанной конечной концентрации (в дальнейшем называемый глазным раствором CE + α -CD и глазным раствором CE + β -CD соответственно), и раствор, приготовленный растворением дифенгидрамингидрохлорида в растворителе (в дальнейшем называемый глазным раствором DPH).

Результаты.

В модели вызванного гистамином конъюнктивита крыс цетиризингидрохлорид проявляет степень подавления около 86,8% при концентрации 0,5 мас./об. %, что указывает на существенное антигистаминное действие цетиризингидрохлорида в области офтальмологии даже при наружном применении.

Для сравнения активности цетиризингидрохлорида в сочетании с α - или β -циклодекстрином против конъюнктивита, вызванного гистамином, определяли концентрацию цетиризингидрохлорида (мМ) каждого раствора для глаз, который проявлял 50% подавления отека (IC_{50}) с использованием в качестве контрольной группы крыс, которой закапывали физиологический раствор. Значения IC_{50} , полученные для тестовых растворов для глаз, приведены в табл. 2.

Как показано в табл. 2, величина IC_{50} глазного раствора CE составляет 2,0 мМ (около 0,1 мас./об. %); это указывает на то, что цетиризингидрохлорид в известной

мере обладает антигистаминным действием даже при концентрациях ниже раздражающей. Группы крыс, обработанные глазным раствором СЕ или СЕ + α -CD, имеют по существу равные значения IC_{50} ; это указывает на то, что в этой системе эксперимента α -циклодекстрин действует на эффективность цетиризингидрохлорида несущественно. Величина IC_{50} в группе крыс, обработанных глазным раствором СЕ + β -CD, оказалось несколько выше, чем в группе крыс, обработанных глазным раствором СЕ (содержащем лишь один цетиризингидрохлорид). Этот факт свидетельствует о том, что добавление β -циклодекстрина к композиции цетиризингидрохлорида вызывает небольшое понижение эффективности цетиризингидрохлорида в этой системе эксперимента, но степень понижения столь мала, что эффективность цетиризингидрохлорида может сохраняться.

Тестовый п р и м е р 4. Исследование раздражения глаз у людей.

Методика.

Существует некоторое различие между реакцией раздражения глаз у людей и у животных при закапывании в них глазного раствора. Кроме того, в случае глаз людей необходимо рассматривать некоторые субъективные факторы, такие как ощущения после закапывания. Поэтому необходимо сделать вывод, что более предпочтительны глазные растворы без всякого раздражения глаз людей, и в практику не могут быть введены какие-либо композиции с сильным раздражающим действием. В этом отношении композиции А, В, D, E, F, G, H, J и K в форме раствора, показанные в табл. 4, оцениваются по ощущению после их применения для закапывания в глаза людей (I, II, III и IV).

Результаты представлены в табл. 3. Результаты.

Из глазных композиций, не содержащих циклодекстрина, т.е. композиций А, В и D, в форме раствора, раствор А, содержащий 0,25 мас./об. % цетиризингидрохлорида, дает небольшое раздражение, причем лишь двум из четырех испытуемых людей; это указывает на то, что раздражение глаз людей цетиризингидрохлоридом существенно уменьшается при относительно низких концентрациях. В противоположность этому, растворы В и D, концентрация цетиризингидрохлорида в которых 0,4 мас./об. % или более, вызывают раздражение глаз у всех испытуемых людей, в особенности, раствор D настолько

сильно раздражает глаза, что не находит практического применения.

С другой стороны, растворы E, F, G и K, содержащие α -, β - или γ -циклодекстрин, не вызывают раздражения глаз, хотя концентрация цетиризингидрохлорида в них выше 1 мас./об. %. Следовательно, ясно, что добавление циклодекстриновых соединений к композиции цетиризингидрохлорида может понижать реакцию раздражения глаз цетиризингидрохлоридом, и образующаяся композиция в форме раствора может быть без риска использована в качестве глазных капель.

Раствор H, содержащий поливинилпирролидон, не вызывающий раздражения глаз, но обладающий свойством образования комплексов со многими разными веществами, и раствор J, содержащий хлорбутанол, который обладает локальным анестезирующим действием и обычно используется для понижения локальной боли, вызванной инъекцией дают сильное раздражение глаз; это указывает на то, что ни поливинилпирролидон, ни хлорбутанол не являются приемлемыми в качестве дополнительного ингредиента для достижения цели настоящего изобретения, т.е. для подавления раздражения глаз, вызванного цетиризином или его солями.

Тестовый п р и м е р 5. Исследование раздражения слизистой носа человека.

Методика.

Можно сказать, что и капли в нос без какого-либо раздражения носа человека более предпочтительны, что является справедливым и для глазных капель, и любая композиция с сильным раздражающим действием не может быть введена в практику. В этом отношении, растворы C, D и F оцениваются по ощущениям после их применения при распылении в носы людей (I, II, III).

Результаты приведены в табл. 4. Результаты.

Когда раствор C распыляли в нос, один или три испытуемых человека чувствовали раздражение. При применении раствора D все испытуемые люди чувствовали сильное раздражение, сохраняющееся в течение достаточно длительного времени; это указывает на то, что композиция, содержащая только цетиризингидрохлорид в растворителе, раздражает также и слизистую носа.

С другой стороны, раствор F, содержащий β -циклодекстрин, вызывал небольшое раздражение только у одного из трех испытуемых людей, хотя концентрация це-

тиризингидрохлорида в нем была та же, что в растворе D, вызывающем сильное раздражение. Более того, раздражение от раствора F исчезает через короткое время. Поэтому ясно, что добавление циклодекстринового соединения к композиции цетиризина или его соли может подавлять раздражение слизистой носа, и такая композиция в форме раствора может быть использована в качестве капель в нос.

Тестовый п р и м е р 6. Исследование стабильности.

Методика.

Были приготовлены композиции A и K, представленные в табл. 5, и композиции L-N и P-R, представленные в табл. 5, в форме растворов. Каждый из растворов отфильтровывали через мембранный фильтр меш 0,45 мкм с последующим запаиванием в стеклянную ампулу. Эти ампулы хранили при комнатной температуре 6 мес, в течение которых они подвергались макроскопическому осмотру с целью обнаружения появления нерастворимого вещества с течением времени.

Результаты.

В ампуле с раствором A через 1 день с начала хранения при комнатной температуре наблюдали осаждение нерастворимого вещества. В ампулах с растворами K и L появлялся небольшой осадок нерастворимого вещества через 6 мес. В противоположность этому в ампулах с растворами M, N и P-R даже через 6 мес не было обнаружено осадка нерастворимого вещества.

Таким образом, обнаружено, что добавление циклодекстринового соединения к композиции цетиризингидрохлорида может понижать ассоциацию цетиризина, а добавление поверхностно-активного вещества или растворимого полимера к композиции цетиризингидрохлорида и циклодекстринового соединения может препятствовать ассоциации цетиризина, создавая, таким образом, возможность получения антиаллергической композиции в форме стабильного раствора. Обнаружено также, что комбинация цетиризингидрохлорида только с поверхностно-активным веществом или водорастворимым полимером не может препятствовать осаждению нерастворимого вещества.

П р и м е р 1. Была приготовлена глазная композиция в форме лиофилизированного порошка в соответствии со следующей рецептурой, г:

Цетиризингидрохлорид	0,5
Борная кислота	5,0

Гидроксид натрия	q.s.
Дистиллированная вода	До объема 100 мл

5 Цетиризингидрохлорид и борную кислоту растворяли в 80 мл дистиллированной воды и доводили pH раствора до 7,0 добавлением водного раствора гидроксида натрия, затем добавляли дистиллированную воду, доводя общий объем раствора до 100 мл. Полученный таким образом раствор стерилизовали фильтрацией и разделяли на порции по 2 мл, которые затем лиофилизировали, получая таким образом глазную композицию. Непосредственно перед применением глазную композицию растворяли в 5 мл дистиллированной воды для инъекций.

20 П р и м е р 2. Была приготовлена глазная композиция в форме раствора в соответствии со следующей рецептурой, г:

Цетиризингидрохлорид	1,0
α-Циклодекстрин	2,1
Борная кислота	2,0
Гидроксид натрия	q.s.
Дистиллированная вода	До объема 100 мл

30 Цетиризингидрохлорид, α-циклодекстрин и борную кислоту растворяли примерно в 80 мл дистиллированной воды и доводили pH раствора до 7,0 добавлением водного раствора гидроксида натрия, а затем добавляли дистиллированную воду, доводя общий объем раствора до 100 мл, получая таким образом глазную композицию.

35 П р и м е р 3. Была приготовлена глазная композиция в форме раствора в соответствии со следующей рецептурой, г:

Цетиризингидрохлорид	1,0
α-Циклодекстрин	2,1
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,1
Борная кислота	2,0
Гидроксид натрия	q.s.
Дистиллированная вода	До объема 100 мл

55 Около 80 мл дистиллированной воды нагревали примерно до 90°C, равномерно диспергировали в ней гидроксипропилметилцеллюлозу. Суспензию перемешивали, поместив ее в водно-ледяную баню, так что гидроксипропилметилцеллюлоза растворялась. После нагревания до комнатной температуры в растворе растворяли цетиризингидрохлорид, α-циклодекстрин

и борную кислоту. pH полученного таким образом раствора довели до 7,0 добавлением водного гидроксида натрия, затем добавляли дистиллированную воду, доводя общий объем раствора до 100 мл, получая таким образом глазную композицию.

Пример 4. Была приготовлена композиция для носа в форме раствора в соответствии со следующей рецептурой, г:

Цетиризингидрохлорид	2,0
β-Циклодекстрин	4,93
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,2
Борная кислота	2,5
Динатрийэдитат	0,02
Гидроксид натрия	q.s.
Дистиллированная вода	До объема 100 мл

Около 60 мл дистиллированной воды нагревали примерно до 90°C, равномерно диспергировали в ней гидроксипропилметилцеллюлозу. Суспензию перемешивали, поместив ее в водно-ледяную баню, так что гидроксипропилметилцеллюлоза растворялась. После нагревания до комнатной температуры в растворе растворяли цетиризингидрохлорид, β-циклодекстрин, борную кислоту и динатрийэдитат. pH полученного таким образом раствора довели до 7,0 добавлением водного раствора гидроксида натрия, затем добавляли дистиллированную воду, доводя общий объем раствора до 100 мл, получая таким образом композицию для носа.

Пример 5. Была приготовлена глазная композиция в форме раствора в соответствии со следующей рецептурой, г:

Цетиризингидрохлорид	0,3
α-Циклодекстрин	0,8
Поливинилловый спирт	0,2
Ацетат натрия	0,1
Пропиленгликоль	2,0
Метилпарабен	0,2
Пропилпарабен	0,1
Гидроксид натрия	q.s.
Дистиллированная вода	До объема 100 мл

Около 80 мл дистиллированной воды нагревали примерно до 90°C, растворяли в ней поливиниловый спирт, метилпарабен и пропилпарабен. После охлаждения до комнатной температуры в растворе растворяли цетиризингидрохлорид, α-циклодекстрин, ацетат натрия и пропиленгликоль. pH полученного таким образом раствора довели до 7,0 добавлением

водного раствора гидросида натрия, затем добавляли дистиллированную воду, доводя общий объем до 100 мл, получая таким образом глазную композицию.

Пример 6. Была приготовлена композиция для носа в форме раствора в соответствии со следующей рецептурой, г:

Цетиризингидрохлорид	1,0
β-Циклодекстрин	2,47
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,1
Борная кислота	1,25
Динатрийэдитат	0,01
Гидроксид натрия	q.s.
Дистиллированная вода	До объема 100 мл

Около 80 мл дистиллированной воды нагревали примерно до 90°C, равномерно диспергировали в ней гидроксипропилметилцеллюлозу. Суспензию перемешивали, поместив ее в водно-ледяную баню, так что гидроксипропилметилцеллюлоза растворялась. После нагревания до комнатной температуры в растворе растворяли цетиризингидрохлорид, β-циклодекстрин, борную кислоту и динатрийэдитат. pH полученного таким образом раствора довели до 7,0 добавлением водного раствора гидроксида натрия, затем добавляли дистиллированную воду, доводя общий объем раствора до 100 мл, получая таким образом композицию для носа.

Пример 7. Была приготовлена композиция для носа в форме раствора в соответствии со следующей рецептурой, г:

Цетиризингидрохлорид	0,5
Гидроксипропил β-циклодекстрин	1,6
Поливинилпирролидон	1,0
Макрогол 4000	1,0
Дигидрофосфат калия	0,1
Маннит	5,1
Бензальконийхлорид	0,005
Гидроксид калия	q.s.
Дистиллированная вода	До объема 100 мл

Растворяли цетиризингидрохлорид, гидроксипропил β-циклодекстрин, поливинилпирролидон, макрогол 4000, дигидрофосфат калия, маннит и бензальконийхлорид примерно в 80 мл дистиллированной воды. pH полученного таким образом раствора довели до 7,5 добавлением водного раствора гидроксида калия, затем добавляли дистиллированную воду, доводя общий объем до 100 мл, получая таким образом композицию для носа.

Пример 8. Была приготовлена композиция для носа в форме раствора в соответствии со следующей рецептурой, г:

Цетиризингидрохлорид	1,0
α -Циклодекстрин	1,0
β -Циклодекстрин	1,5
Цитрат натрия	0,05
Хлорид натрия	0,9
Гидроксид калия	q.s.
Дистиллированная вода	До объема 100 мл

Растворяли цетиризингидрохлорид α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, цитрат натрия и хлорид натрия примерно в 80 мл дистиллированной воды. pH полученного таким образом раствора доводили до 6,5 добавлением водного раствора гидроксида калия, затем добавляли дистиллированную воду, доводя общий объем раствора до 100 мл, получая таким образом композицию для носа.

Таблица 1

Ингредиент	Композиции, мас./об. %									
	A	B	C	D	E	F	G	H	J	K
Активный ингредиент										
Цетиризингидрохлорид	0,25	0,4	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	2,0
Дополнительные ингредиенты										
α -Циклодекстрин	-	-	-	-	2,1	-	-	-	-	-
β -Циклодекстрин	-	-	-	-	-	2,45	-	-	-	4,9
γ -Циклодекстрин	-	-	-	-	-	-	2,81	-	-	-
Поливинилпирролидон	-	-	-	-	-	-	-	2,05	-	-
Хлорбутанол	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3	-
Носитель										
Конц. глицерин	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Борная кислота	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Гидроксид натрия	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0

Примечание. q.s. - количество гидрохлорида натрия, необходимое для достижения указанного pH

Таблица 2

Подавляющее действие цетиризина на конъюнктивит, вызванный гистамином

Тестовый глазной раствор	IC ₅₀ *, mM
CE	2,05
CE+ α -CD	1,97
CE+ β -CD	2,76
DPH	120,0

* Концентрация цетиризингидрохлорида, дающая 50% подавления конъюнктивита крыс, вызванного гистамином.

Т а б л и ц а 3

Раздражение глаз людей

Глазная композиция	Испытуемые люди			
	I	II	III	IV
A	-	+	-	+
B	+	+	++	++
D	+++	+++	+++	+++
E	-	-	-	-
F	-	-	-	-
G	-	-	-	-
H	+++	++	+++	+++
J	+++	+++	+++	+++
K	-	-	-	-

- Нет раздражения или дискомфорта
 + Слабое раздражение.
 ++ Умеренное раздражение (боль).
 +++ Сильное раздражение.

Т а б л и ц а 4

Раздражение носа у людей

Глазная композиция	Испытуемые люди		
	I	II	III
C	-	+	-
D	+	+++	+++
F	-	-	+

- Нет раздражения или дискомфорта.
 + Слабое раздражение.
 ++ Умеренное раздражение (боль).
 +++ Сильное раздражение.

Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор Л. Пчолинська

Замовлення 524

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
 254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101