



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39880 (13) C2

(51) 7 A61K31/44, C07D211/80, A61P9/02

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) РОЗПИЛЮВАНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА ЗНИЖУЄ КРОВ'ЯНИЙ ТИСК, ТА СПОСІБ ЇЇ ОТРИМАННЯ

(21) 95073513

(22) 25.07.1995

(24) 16.07.2001

(31) P 9402193

(32) 26.07.1994

(33) HU

(46) 16.07.2001, Бюл. № 6, 2001 р.

(72) Надь Маргіт, HU, Фаршанг Чаба, HU, Федіна Лідія, HU, Семєреді Каталін, HU, Сєнаші Габор, HU, Еґрі Янош, HU, Мошоньї Антал, HU, Барта Борбала, HU, Тот Гізєлла, HU, Ньєрадї Їболья, HU, Горґєньї Фрїдєш, HU, Орр Жужа, HU, Флорїш Гєза, HU

(73) Егіш Дьодьсєрдьяр Рт., HU

(56) Патент США № 5 196 184.

Патент Германии № 3 544 692

(57) 1. Распыляемая фармацевтическая композиция, понижающая кровяное давление, содержащая 1-5% вес. нифедипина, 5-24% вес. полиэтиленгликоля, 50-70% вес. этанола, 10-30% вес. пропиленгликоля и 0,1-0,5% вес. целевых добавок, отличающаяся тем, что она содержит также 2-4% вес. этилолеата.

2. Способ получения распыляемой фармацевтической композиции путем приготовления гомогенного раствора, содержащего 1-5% вес. нифедипина, 5-24% вес. полиэтиленгликоля, 50-70% вес. этанола, 10-30% вес. пропиленгликоля и 0,1-0,5% вес. целевых добавок, отличающийся тем, что к раствору нифедипина во время его приготовления добавляют 2-4% вес. этилолеата.

Изобретение относится к фармацевтической композиции и способу ее получения. Более конкретно, изобретение касается распыляемого раствора нифедипина, содержащего 1-5% вес. нифедипина, 5-24% вес. полиэтиленгликоля, 50-70% вес. этанола, 10-30% вес. пропиленгликоля и 0,1-0,5% вес. добавки (добавок), а также способа приготовления такого раствора.

Известно, что на циркуляцию крови оказывает эффективное воздействие 4-(2-нитрофенил)-2-6-диметил-3, 5-диметоксикарбонил-1, 4-дигидропиридин, известный под международным незарегистрированным названием "нифедипин", который широко применяется в различных типах фармацевтических композиций для лечения заболеваний, связанных с циркуляцией крови.

Низкая растворимость нифедипина является серьезной проблемой, как в отношении абсорбции твердых фармацевтических препаратов, так и в отношении поддержания нифедипина в растворенном состоянии в случае жидких фармацевтических составов. Данные проблемы часто разрешаются путем добавления больших количеств поверхностно-активных веществ в фармацевтическую композицию.

До недавнего времени имелись фармацевтические составы, содержащие нифедипин, как обладающие пролонгированным действием, так и оказывающие быстрое действие после их приема.

Однако для лечения приступов стенокардии или гипертонических кризов требуется простота приема лекарства и, более того, немедленное его действие. В общем случае этим требованиям скорее удовлетворяют жидкие фармацевтические композиции, в особенности, распыляемые растворы.

Раствор, описанный в патенте Германии № DE-P 33 07 422, может применяться как перорально - в виде капель, так и в виде внутривенных инъекций. Известный раствор содержит 0,5-10% вес. производного дигидропиридина, а именно: нифедипина, 20-60% вес. вещества, повышающего растворимость, предпочтительно, эфира глицерилполиэтиленгликоля, и 80-40% вес. разбавителя, содержащего воду, этанол, пропиленгликоль и/или полиэтиленгликоль. Недостатком известной композиции является сравнительно высокое содержание поверхностно-активных веществ, которые могут привести к раздражению слизистых оболочек рта при пероральном применении.

Распыляемый раствор известен из патента Германии № 35 44 692, где производное дигидропиридина (нифедипин) растворено в полиэтиленгликоле и этаноле, иногда в присутствии воды и глицерина, и раствор содержит 3-15% вес. поливинилпирролидона. В соответствии с описанием, активное начало фармацевтической композиции обладает быстрым действием, однако недостат-

(19) UA (11) 39880 (13) C2

ком данной композиции является то, что поливинилпирролидон легко образует твердую пленку, так что распыляющее сопло часто засоряется вследствие высыхания поливинилпирролидона. Даже в том случае, когда сопло не полностью засорено, доза распыленного нифедипина становится неточной из-за присутствия поливинилпирролидона, т.к. распыленная доза будет ниже требуемой до тех пор, пока затвердевший поливинилпирролидон не удаляется из сопла с помощью растворителя. Таким образом, если данная фармацевтическая композиция используется редко, распыленная доза всегда будет ниже, чем прописанная.

Из ЕР 190292 известна фармацевтическая композиция, которая может быть превращена в аэрозоль. Композиция состоит из нифедипина, растворенного в растворителе, содержащем полиэтиленгликоль и/или глицерилполиэтиленгликоль-октестеарат. Раствор диспергируется с помощью пропеллента или прокачивающего устройства в потоке газа-носителя. В соответствии с примерами, приведенными в описании, растворитель состоит из этанола, который может содержать также воду и глицерин. Приведены также примеры композиции, пригодной для сублингвального применения.

В соответствии с нашими исследованиями, гипотензивное действие известной фармацевтической композиции недостаточно для эффективного лечения приступов стенокардии или гипертонических кризов.

Целью настоящего изобретения является создание раствора, который можно распылять с помощью прокачивающего устройства, пригодного для сублингвального применения и даже в малых дозах понижающего кровяное давление за короткое время.

Было установлено, что поставленная цель достигается созданием раствора нифедипина, содержащего в дополнение к обычным ингредиентам, 2-4% вес. этилолеата.

Неожиданным оказалось, что гипотензивное действие нифедипина становится значительно выше в присутствии 2-4% вес. этилолеата, т.е. наблюдается синергизм в действии нифедипина и 2-4% вес. этилолеата (процентное содержание этилолеата дается по отношению ко всей композиции). Данный синергизм проиллюстрирован следующим примером.

В исследованиях использовались самцы крыс линий LAT1 и Charles River, склонные к самопроизвольной гипертонии. Использовали 8 животных весом 250-300 г каждое. Животные были анесте-

зированы путем введения внутривенно 90 мг/кг хлоралоза и 600 мг/кг уретана, затем они были трахеотомированы и в левую бедренную артерию каждой крысы был введен катетер. Давление крови определялось и постоянно записывалось с помощью тонометра типа Statham P 23 Gb. Через 30 минут после хирургического вмешательства был установлен 10-минутный контрольный период, затем исследуемые пробы переносили на слизистую оболочку рта животных, и давление крови фиксировали на протяжении следующих 60 минут.

Изучались следующие пробы:

- Раствор по примеру 1. Доза, перенесенная на слизистые оболочки рта, содержала 3 мг нифедипина и 3% вес. этилолеата (последняя цифра относится к весу введенного раствора).

- Раствор, сходный с раствором по примеру 1, однако содержащий 2,5% вес. этилолеата. Доза, перенесенная на слизистые оболочки рта, содержала 3 мг нифедипина и 2,5% вес. этилолеата (по отношению к весу введенного раствора).

- Раствор, сходный с раствором по примеру 1, однако содержащий 3,5% вес. этилолеата. Доза, перенесенная на слизистые оболочки рта, содержала 3 мг нифедипина и 3,5% вес. этилолеата (по отношению к весу введенного раствора).

- Раствор, сходный с раствором по примеру 1, однако не содержащий этилолеата. Доза, перенесенная на слизистые оболочки рта, содержала 3 мг нифедипина.

- Раствор, сходный с раствором по примеру 1, однако не содержащий нифедипина. Доза, перенесенная на слизистые оболочки рта, содержала 3% вес. этилолеата (по отношению к весу введенного раствора).

В случае отклонений от композиции по примеру 1 количество растворителя было увеличено или уменьшено в соответствии с изменением количества этилолеата или изъятием нифедипина, соответственно. В каждом случае животным вводилось количество раствора, содержащее 3 мг нифедипина. (Такое же количество - 0,103 г раствора, не содержащего нифедипина, также было введено).

Снижение давления крови, вызванное испытанными растворами, приведено ниже в таблице. Давление крови, определенное через 10, 20, 30, 40, 50 и 60 минут после введения испытываемого раствора, сравнивалось с давлением крови до введения раствора с целью получения уменьшения давления, приведены в таблице.

Таблица

Проба	Уменьшение давления крови в мм рт.ст.					
	10	20	30	40	50	60
	Минут после введения					
3 мг нифедипина	-27	-29	-31	-30	-29	-28
3% этилолеата	-4	-5	-4	-4	-4	-3
3 мг нифедипина + 2,5% этилолеата	-38	-43	-42	-40	-41	-39
3 мг нифедипина + 3% этилолеата	-44	-44	-46	-47	-45	-42
3 мг нифедипина + 3,5% этилолеата	-40	-47	-49	-48	-47	-45

Из приведенных выше результатов видно, что гипотензивное действие композиции, согласно настоящему изобретению, значительно выше, чем сумма гипотензивных эффектов, оказываемых ее составляющими, определенными по отдельности. Таким образом, имеется синергизм действия нифедипина и этилолеата.

Распыляемый раствор нифедипина, согласно настоящему изобретению, готовится обычным путем создания раствора, содержащего 1-5% вес. нифедипина, 5-24% вес. полиэтиленгликоля, 50-70% вес. этанола, 10-30% вес. пропиленгликоля и 0,1-0,5% вес. добавок, известным способом, и введения в него 2-4% вес. этилолеата к раствору нифедипина во время его приготовления.

В общем случае, нифедипин растворяется в смеси органических растворителей или в ее части, а остальные ингредиенты добавляются к полученному раствору нифедипина. Этилолеат добавляется к смеси органических растворителей, содержащей нифедипин, как до, так и после добавления остальных ингредиентов.

В качестве одной или нескольких добавок могут быть использованы отдушки, подкрашивающие вещества и т.д.

Полученный раствор, как правило, фильтруют и помещают в аэрозольный контейнер. Соответствующее прокачивающее устройство помещают в каждый контейнер, контейнер запаивают и снабжают распыляющим соплом. Так как нифедипин достаточно чувствителен к воздействию света, при проведении этих операций раствор нифедипина должен быть защищен от света.

Фармацевтическая композиция, согласно настоящему изобретению, хорошо поглощается сублингвально и проявляет значительный эффект за очень короткое время, так что она пригодна для эффективного лечения приступов стенокардии или гипертонических кризов. Распыление производится механически с помощью прокачивающего устройства, таким образом, окружающая среда не загрязняется пропеллентом.

Изобретение поясняется следующими примерами.

Пример 1.

2,9 весовой части нифедипина добавляют к смеси 10 весовых частей полиэтиленгликоля (молекулярная масса 400) и 18,2 весовых частей пропиленгликоля. Полученную смесь нагревают до 75°C при перемешивании, затем добавляют 3 весовые части этилолеата и 65,8 частей этилового спирта и продолжают перемешивание при 75°C. Гомогенный раствор охлаждают до 35-40°C, добавляют 0,1 части отдушки, перемешивают еще 5 минут, затем фильтруют через стеклянный фильтр с порами G4 в атмосфере азота. Фильтрат помещают в аэрозольный контейнер емкостью 20 г, в каждый контейнер помещают механический распылитель (прокачивающее устройство), контейнер запаивают и снабжают распылительным соплом.

Пример 2.

5 весовых частей нифедипина растворяют в смеси 10 весовых частей полиэтиленгликоля (молекулярная масса 400) и 64,5 весовых частей этилового спирта при 55-60°C при перемешивании. К полученному раствору добавляют 16,9 весовых частей полиэтиленгликоля и 3,5 части этилолеата, смесь охлаждают до 35°C и добавляют при перемешивании 0,1 части отдушки. Затем повторяют операции в соответствии с примером 1.

Пример 3.

1 весовую часть нифедипина растворяют в 65,4 частях этилового спирта при 55-60°C при перемешивании, затем добавляют 12 весовых частей полиэтиленгликоля и 19 весовых частей пропиленгликоля при постоянном перемешивании при той же температуре. К полученному раствору добавляют 2,5 части этилолеата, смесь охлаждают до 35°C и добавляют 0,1 весовую часть отдушки. Затем повторяют операции в соответствии с примером 1.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
