



УКРАЇНА

(19) UA (11) 32354 (13) A

(51) 6 A61K9/12, 31/21

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) АНТИАНГІНАЛЬНИЙ ЗАСІБ У ФОРМІ АЕРОЗОЛЮ

(21) 99042120

(22) 15.04.1999

(24) 15.12.2000

(33) UA

(46) 15.12.2000, Бюл. № 7, 2000 р.

(72) Башура Геннадій Степанович, Хомякова Людмила Геннадіївна, Трухачов Олег Федорович, Щербатова Наталія Ренгольдівна, Георгієвський Віктор Петрович, Киричек Людмила Трохимівна, Гризодуб Олександр Іванович, Асмолова Наталія Миколаївна, Єфоян Альберт Степанович, Волков Валентин Георгієвич, Бондарев Віктор Іванович, Компанієць Євген Іванович

(73) ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

(57) Антиангінальний засіб у формі аерозолю, що містить нітрогліцерин, спирт етиловий та хладон-12, який **відрізняється** тим, що додатково містить ментол або олію м'яти перцевої при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

нітрогліцерин	0,12-0,17
ментол або олія м'яти перцевої	0,40-3,50
спирт етиловий	41,00-55,00
хладон-12	решта.

Винахід відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до створення та виробництва антиангінальних лікарських засобів у формі аерозолю.

Відомий лікарський засіб "Coro-Nitro Spray" у формі аерозолю, одна доза якого містить 0,4 мг нітрогліцерину. Застосовується для лікування стенокардії, свіжого інфаркту міокарду, при схильності пацієнтів до набряку легенів [1].

Відомий лікарський засіб "Gillustenon-Spray" у формі аерозолю, що містить 0,154 г нітрогліцерину (одна доза містить 0,5 мг діючої речовини), 2,8 г діхлордиформетану, 4,2 г кріофлуоранту, 6,85 г мігліколю. Застосовується для профілактики і лікування стенокардії, ранніх інфарктів, набряків легенів [2].

Відомий лікарський засіб "Nitrolingual-Spray" у формі аерозолю, який містить 0,15 г нітрогліцерину (одна доза містить 0,4 мг діючої речовини) та допоміжні речовини. Застосовується для лікування набряку легенів, серцевої астми, коронаросклерозу, спастичної мігрені, спастичних колік жовчних шляхів [3].

Відомий лікарський засіб "Нітромінт" у формі аерозолю, який містить 8 г 1% розчину нітрогліцерину (одна доза містить 0,4 мг діючої речовини) та допоміжні речовини. Антиангінальний засіб застосовується при стенокардії, гострій лівошлунковій недостатності (серцевій астмі), гострому інфаркті міокарду. Побічними діями є пульсуюча головна біль, запаморочення, відчуття жару, почервоніння шкіри обличчя, пітливість, нудота, метгемоглобінемія, печіння ротової порожнини [4].

Відомий лікарський засіб - аерозоль нітрогліцерину, який містить в мас. %: нітрогліцерину - 1,0, пропіленгліколю - 3,0, етилового спирту - 15,0, діхлордиформетану - 65,0 [5].

Найбільш близьким до даного засобу є аерозольний препарат нітрогліцерину, який поряд з нітрогліцерином містить спирт етиловий і пропелент діфтордіхлорметан (хладон-12) [6].

До причин, які перешкоджають у прототипі та аналогах отриманню технічного результату, якого досягають у даному винаході, слід віднести те, що якісний та кількісний склад компонентів цих лікарських засобів не дозволяє посилити їх специфічну активність з одночасним усуненням побічних ефектів, які проявляються у ряді токсичних явищ, а саме, пригнічення кровотворення (зниження рівня гемоглобіну, еритроцитів), утворення в крові метгемоглобіну, у сильному пульсуючому головному болю, нудоті, запамороченні та інших негативних явищ.

В основу винаходу поставлене завдання створення антиангінального засобу в аерозольній формі на основі нітрогліцерину шляхом такого якісного та кількісного підбору компонентів, який би забезпечив підвищення специфічної активності з одночасним зменшенням та ліквідацією побічних ефектів та зниженням токсичності.

Поставлена задача вирішується тим, що антиангінальний засіб у формі аерозолю, що містить нітрогліцерин, спирт етиловий та хладон-12, відповідно з винаходом додатково містить ментол або олію м'яти перцевої при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

(19) UA (11) 32354 (13) A

нітрогліцерин	0,12-0,17
ментол або олія м'яти перцевої	0,40-3,50
спирт етиловий	41,00-55,00
хладон-12	решта.

Технічний результат, якого досягають при здійсненні винаходу, полягає у підвищенні специфічної активності з одночасним зменшенням та ліквідацією побічних ефектів та зниженням токсичності.

Даний лікарський засіб "Нітрогліцерин-аерозоль" рекомендовано застосовувати як антиангінальний спазмолітичний засіб при ішемічній хворобі серця, а також при гострому інфаркті міокарду, не ускладненому гіпотонією, для надання швидкої медичної допомоги з метою купірування нападів стенокардії.

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу.

Приклад 1. В ємності в частині спирту етилового при перемішуванні розчиняють ментол. В решту спирту етилового, завантаженого до реактору, додають підготовлені розчини ментолу і нітрогліцерину. Отриманий розчин перемішують до однорідності і передають на фасовку в аерозольні балони.

Даний засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

нітрогліцерин	0,12
ментол	0,40
спирт етиловий	41,00
хладон-12	решта.

Приклад 2. Даний засіб готують аналогічно прикладу 1 при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

нітрогліцерин	0,15
ментол	0,50
спирт етиловий	50,00
хладон-12	решта.

Приклад 3. Даний засіб готують аналогічно прикладу 1 при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

нітрогліцерин	0,17
ментол	0,60
спирт етиловий	55,00
хладон-12	решта.

Приклад 4. В ємності в частині спирту етилового розчиняють при перемішуванні олію м'яти перцевої. В решту спирту етилового, завантаженого до реактору, додають підготовлені розчини олії м'яти перцевої та нітрогліцерину. Отриманий розчин перемішують до однорідності і передають на фасовку в аерозольні балони.

Даний засіб має таке співвідношення компонентів мас. %:

нітрогліцерин	0,12
олія м'яти перцевої	2,50
спирт етиловий	41,00
хладон-12	решта.

Приклад 5. Даний засіб готують аналогічно прикладу 4 при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

нітрогліцерин	0,15
олія м'яти перцевої	3,00
спирт етиловий	50,00
хладон-12	решта.

Приклад 6. Даний засіб готують аналогічно прикладу 4 при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

нітрогліцерин	0,17
олія м'яти перцевої	3,50
спирт етиловий	55,00
хладон-12	решта.

Нітрогліцерин - тринітрат гліцерину, особливостю фармакологічної дії якого є швидке досягнення антиангінального ефекту за рахунок швидкості всмоктування шкірою та слизовими оболонками організму. Всмоктовуючись слизовою оболонкою рота, препарат проникає безпосередньо у кров без первинного проходження крізь печінку, при цьому його активність не зменшується.

Ментол (2-ізопропіл-5-метилциклогексанол-1, гідроароматичний спирт). При нанесенні на слизові оболонки викликає подразнення "холодових" рецепторів, яке супроводжується відчуттям холоду, зменшенням набряку і болю, має слабкі антисептичні властивості. При прийомі внутрішньо проявляє заспокійливу та судинорозширювальну дію: розширює рефлекторно венечні судини внаслідок подразнення рецепторів слизової оболонки ротової порожнини.

Олія м'яти перцевої - ефірна олія, яку отримують з листя та інших частин м'яти перцевої. Містить близько 50% ментолу, до 9% ефірів ментолу з оцтовою і валеріановою кислотами та інші речовини.

Додаткове введення до даного антиангінального засобу ментолу або олії м'яти перцевої забезпечує вибіркове розширення коронарних судин за рахунок збудження "холодових" рецепторів в ротовій порожнині, рефлекторна дуга яких пов'язана з коронарними судинами і, як наслідок, посилює спазмолітичну дію даного засобу в цілому. Одночасно ці компоненти виявляють властивості антагоніста нітрогліцерину відносно вен мозку, звужуючи їх і забезпечуючи тим самим нормалізуючий вплив на функціональний стал головного мозку, що сприяє зменшенню головного болю. Крім того, введення ментолу або олії м'яти перцевої нормалізує обмінні процеси не тільки в мозковій, але й в кровотвірній тканині, тим самим покращуючи показники крові.

З метою доказу й обґрунтування даних якісних та кількісних значень компонентів засобу були приготовлені склади, кожний з яких містить нітрогліцерин, ментол або олію м'яти перцевої, етиловий спирт та хладон-12 і які відрізняються один від одного кількісним їх вмістом. Склади засобу, що наведені в прикладах 1-6, відповідають мінімальним, середнім та максимальним значенням, а решта містить кількісні значення компонентів, що виходили за межові значення засобу.

Вищевказані склади були випробувані на чотирьох видах тварин: мишах, щурах, кроликах та кішках. Дослідження антиангінального засобу "Нітрогліцерин-аерозоль" проведені у порівнянні з засобом-прототипом.

Рівень спазмолітичної дії оцінювали по зміні гемодинаміки експериментальних тварин, зокрема, по зміні артеріального тиску.

Крім того, в цілях обґрунтування синергічного ефекту відносно спазмолітичної дії ментолу або олії м'яти перцевої і нітрогліцерину, додатково бу-

ла проведена серія дослідів по визначенню артеріального тиску при інгаляціях аерозолем чистого ментолу.

Порівняння даних оцінки рівня спазмолітичної дії та швидкості її досягнення під впливом засобу, прототипу та аерозолу чистого ментолу приводять до такого висновку.

Даний склад у межах кількісних значень компонентів викликає оптимальне зниження артеріального тиску. При цьому найбільший ефект спостерігається на третій хвилині після інгаляції тваринам цих складів. У ці строки при застосуванні складу з мінімальною кількістю компонентів артеріальний тиск знижується у середньому на 26 мм рт.ст. (21,4%), а склад з оптимальною кількістю активних компонентів забезпечує зниження тиску на 32 мм рт.ст. (24,6%) порівняно з початковим рівнем, що відповідно на 8 і 14 мм рт.ст. нижче рівня артеріального тиску, який спостерігався у випадку використання засобу-прототипу (40 мм рт.ст.). Щодо складу, який відповідає максимальним значенням компонентів, то він забезпечує зниження артеріального тиску на 34,6 мм рт.ст. порівняно з початковим рівнем, однак таке зниження артеріального тиску наближається до критичного рівня, що може погіршити кровопостачання міокарду. Очевидно, що подальше зниження тиску, яке спостерігалось при інгаляції тваринам складу з кількісними значеннями, що виходять за верхню межу, небажане внаслідок виникнення гіпотонії. У випадку використання складу з кількісними значеннями компонентів, що виходять за нижню межу даного співвідношення, гіпотензивний ефект поступався по силі засобу-прототипу.

Таким чином, зменшення або збільшення кількісного вмісту компонентів за межами значень не забезпечує досягнення необхідного терапевтичного ефекту.

Результати дослідів свідчать, що гіпотензивний ефект, який спостерігається при використанні даного засобу, має синергічний характер, а не є сумарним ефектом, який спостерігався при використанні засобу-прототипу разом з аерозолем чистого ментолу. Наявність синергізму, що має місце в даному засобі, підтверджується тим, що вміст разової дози нітрогліцерину в ньому у три рази менший, ніж в прототипі та аналогах.

Паралельно у серії дослідів на щурах та кроликах оцінювалась можливість зниження побічних явищ при інгаляції даного засобу у порівнянні з засобом-прототипом при використанні методу кон'юнктивальної біомікроскопії ока кролика. Результати дослідів показали, що даний засіб на відміну від прототипу нормалізує тонус черепних вен.

Була проведена серія дослідів по вивченню гострої та хронічної токсичності даного засобу та засобу-прототипу. Гостру токсичність оцінювали в умовах однократного введення групі мишей засобу та засобу-прототипу в дозах, що не викликають загибелі тварин і в дозах, що викликають загибель тварин у 25, 30, 75 і 100% випадків.

Оскільки найбільш характерним показником гострої токсичності речовин є середньосмерельна доза (ЛД₅₀) цей показник був обраний як критерій оцінки гострої токсичності складів, що досліджуються. Результати дослідів свідчать, що токсичність даного засобу з оптимальним значенням

компонентів при внутрішньочеревинному введенні та введенні в шлунок відповідно у 1,4 і 1,1 раз нижче у порівнянні з токсичністю засобу-прототипу. А токсичність складу, що відповідає максимальним значенням компонентів, дещо вище у порівнянні з оптимальним складом, але нижче токсичності засобу-прототипу при внутрішньочеревинному введенні та введенні в шлунок відповідно в 1,1 і 1,5 разів. Щодо складу з кількістю компонентів вище максимальних значень, то при внутрішньочеревинному введенні його токсичність практично не відрізняється від токсичності засобу-прототипу і в цьому випадку не забезпечує порівняно з ним яких-небудь переваг.

Хронічну токсичність антиангінального засобу вивчали на 40 щурах протягом 30 діб. Тварини були розділені на чотири рівні групи. Першій, другій та третій групі у ротову порожнину інгалювали відповідно складу з оптимальним, мінімальним та максимальним вмістом компонентів, а четвертій групі тварин інгалювали склад засобу-прототипу. Токсичність препаратів оцінювали по зміні картини крові після закінчення 30 діб. Отримані дані свідчать про те, що оптимальний склад засобу практично не впливав на показники червоної крові. При застосуванні складу з максимальним вмістом діючих компонентів було відмічено незначне зниження гемоглобіну і числа еритроцитів порівняно з початковими даними (відповідно 1,4 та 5,0%). В той же час у групі тварин, які отримували засіб-прототип, спостерігалось більш виражене зниження рівня гемоглобіну та числа еритроцитів (відповідно на 7,0 та 11,3%). Щодо складу з вмістом компонентів більше максимального, то при інгаляції його тваринам в картині крові з'являлися зміни, які спостерігалися при інгаляції засобу-прототипу (зменшення рівня гемоглобіну на 6%, зменшення числа еритроцитів на 12,1%).

Клінічна апробація засобу проводилась на хворих з ішемічною хворобою серця. Вік обстежених пацієнтів - від 35 до 70 років. Динамічне спостереження проводилось протягом 20 днів перебування у стаціонарі. Було обстежено 50 хворих чоловічої статі: 19 - із стенокардією напруження II ФК, 16 - із стенокардією напруження ФК II-III і спокою, 7 хворих з ішемічною хворобою серця і 8 - з постінфарктною стенокардією і періодично виникаючими явищами гострої лівошлункової недостатності. Препаратами порівняння були вибрані таблетки нітрогліцерину (ОАО "Фармацевтична фірма "Дарниця"), "Нітромінт-аерозоль" фірми "EGIS", "Ізо Мак" - фірми "HEINRICH MACK", "Глітрин" - фірми "БІОПЛАН". Необхідно мати на увазі, що середня разова оральна доза нітрогліцерину в даному лікарському засобі становить 0,15 мг, а в "Нітроміні" та деяких інших аерозольних препаратах - 0,4-0,5 мг, що приблизно в 3 рази більше у порівнянні з даним засобом.

В процесі клінічних досліджень порівнювали вплив вищезазначених препаратів нітрогліцерину на швидкість купірування больового синдрому. Аналіз отриманих даних свідчить, що даний засіб і препарати порівняння проявляють однаковий антиангінальний ефект у 85% хворих, незважаючи на вміст нітрогліцерину в засобі у 3 рази менший, ніж в препаратах порівняння. При цьому переносимість засобу значно більша, ніж препаратів порівняння,

які мають побічні ефекти. Так, наприклад, при застосуванні препарату "Нітромінт" 52,1% хворих відчували почуття наповнення в голові, головну біль, запаморочення, прискорене серцебиття. А при застосуванні засобу - тільки у 25,6% і у послабленому вигляді. Одержані результати свідчать також, що засіб починає діяти раніше, ніж препарати порівняння і може застосовуватися як для купірування ангінозних нападів, так і при нападах кардіальної астми.

Таким чином, антиангінальний засіб "Нітрогліцерин-аерозоль" забезпечує швидке і ефективне досягнення спазмолітичної дії при ішемії міокарду, нормалізує тонус мозкових вен, знижуючи тим са-

мим побічну дію, характерну для препаратів нітрогліцерину.

Джерела інформації.

1. Rote Liste. Editio Cantor, Aulendorf/Wuurt, 1990, 54009.
2. Rote Liste. Editio Cantor, Aulendorf/Wuurt, 1990, 54014.
3. Rote Liste. Editio Cantor, Aulendorf/Wuurt, 1990, 54030.
4. Регистр лекарственных средств России (РЛС), изд. 5. - М.: Ремако, 1997-1998. - С. 480.
5. J. Pharm. Sci, 1974. - V. 63. - N 6. - P. 907.
6. J. Cardiology, 1982. - V. 69. - N 2. - P. 84-90 (прототип).

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

Підписано до друку _____ 2002 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
