



ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДМОВСТВО

(11)

<5i>5 A 6t K 9/12

(13)

C1

НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ НІТРОГЛІЦЕРИНУ В ФОРМІ АЕРОЗОЛЮ

1

(20)95320157, 17.09.93

(21)J4614800/SU (22)

07.07.89 (24)25.12.96

(31)3585/88

(32) 08.07.88

(33) HU

(4G) 25.12.96 Бюл №4

(56) Патент ДЕ №3246081. кл А 61 К 9/12, опубл. 1983

(72) Маргіт Надь(Ні), Йожеф Кендерфі (НУ), Фрід'єш ГьоргеньТ(Ні), Маргіт Чьорго(Ні), Лідія Федіна (iIU), Антал МошоньТ (НУ), Шандор Вэйаш (НУ), Аттіла Манді (НУ)

(73)Егіш РТ(НУ)

(57) Способ получения нитроглицерина в форме аэрозоля путем смешения его с вспомогательными веществами, о т л и ч а ю щ и й с я

тем, что 0,1 - 4 мае % нитроглицерина смешивают с алифатическим спиртом с 2 - 4 С-атомами, а именно, этанолом, Н-пропанолом, изопропанолом, линейным или разветвленным бутиловым спиртом а количестве 51 - 90 мае % - компонента А и к полученному раствору добавляют вещество, содержащее две или три гидроксильные группы спиртов с 2 - 3 С-атомами, такими как глицерин, или пропиленгликоль, или бутиленгликоль - компонентов Вг. или нитроглицерин смешивают с подизтиленгликолем и/или пропиленгликолем - компонента Вт а количестве 10 - 49 мзс.% и растворяют в компоненте А, или нитроглицерин растворяют е компоненте Аи добавляют компоненты £Н и В2. при необходимости добавляют вспомогательные вещества.

Изобретение относится к содержащим нитроглицерин аэрозольным препаратам и их получению

Содержащие нитроглицерин лекарственные препараты уже примерно 100 лет применяются против сужения сосудов. На практике изготавливают многочисленные типы препзратоо.

Целью изобретения является повышение степени чистоты при приготовлении содержащего нитроглицерин лекарственного препарата, который не обладает недостатками известных препаратов, не содержит никаких рабочих газов и обеспечивает терапевтически эффективный уровень крови за короткое время.

Для этого нитроглицерин содержит лекарственный препарат, который состоит из

0,1 -Л мае % нитроглицерина, 51 -90мас.% алифатических спиртов с 2-4 С-атомами (компонента А) и 10 - 49 мае % содержащих в алкиленовой единице 2 или 3 атома углерода полиалкиленгликолей с м м 200-4000 (компонента Вi) и/или содержащих две или три гидроксильные группы спиртов с 2 - 8 С-атомами (компонента Вг) и при известных> условиях обычных вспомогательных веществ.

Для данного способа отличительным является то, что в любой последовательности смешивают друг с другом 0,1 - 0,4 мае % нитроглицерина, 51 - 90 мае % алифатических спиртов с 2 - 4 С-атомами (компонента А) и 10 - 49 мас.% содержащих в алкиленовом звене 2 или 3 С-атома полиалкиленгликолей с м м. 200 - 4000 (компонента Вi)

УС

Г0

Н4

W

О

и/или содержащих 2 или 3 гидроксильные группы спиртов с 2 - 8 С-атомами (компонента В г) и при известных условиях обычные вспомогательные вещества, и полученным раствором заполняют флаконы.

Изобретение основано на знании того, что путем смешения компонентов в указанных количествах также без применения рабочих газов можно получать препарат, который вследствие своих физико-химических и биологических свойств при чрезвычайном или подъязычном применении или при резорбции через слизистую оболочку рта очень быстро вызывает о крови оысокий уровень нитроглицерина, поэтому отлично пригоден для устранения боли до время приступа стенокардии.

Предлагаемые содержащие нитроглицерин препараты предпочтительно применяют подъязычно, однако также возможно и чрезвычайное применение. Они могут также попадать в организм путем резорбции через слизистую оболочку рта или путем наружного (трансдермального) применения и путем резорбции через кожу.

Предлагаемые лекарственные препараты содержат 0,1 - 4 мас.%, предпочтительно 0,5 - 2,0, особенно предпочтительно 0,8 - 1,0 нитроглицерина. Компонента А содержится в среднем в количестве 51 - 90 мас.%, предпочтительно 55 - 85, компонента В i и/или В2 - о количестве 10 - 49 мас.%, предпочтительно 15-45.

В качестве компоненты Л предлагаемого согласно изобретению средства принимают во внимание этанол, н-пропанол, изопропанол, линейный или разветвленный бутиловый спирт. Предпочтителен этиловый спирт.

В качестве компоненты Вi средство содержат полиэтиленгликоли и/или полипропиленгликоли со ередиегi м.м. 200 - 4000. Предпочтительно применяют имеющиеся в продаже под названием Carbowax® полиэтиленгликоли, особенно предпочтительно Carbowax 300, который имеет м.м. 300.

В качестве компоненты Вг применяют содержащие две или три гидроксильные группы спирты с 2 - 8 С-атомами, предпочтительно глицерин, пропиленгликоль или бутиленгликоль.

Предлагаемые согласно изобретению средства наряду с нитроглицерином и компонентой А могут содержать компоненты Вi или Вг, но также одновременно компоненты Вi и Вг.

Особенно предпочтительный вариант предлагаемого в изобретении средства содержит 0,8 - 1,0 мас.% нитроглицерин*, 65 - 85 мас.% глицерина и о целом 15 - 45 мас.%

полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля и/или бутиленгликоля.

Предлагаемые согласно изобретению препараты могут содержать обычные добавки, из которых в качестве примеров следует назвать следующие: улучшающие вкус добавки (например, подслащивающие вещества, как сорбит, сахарин, патрийсахарин и т.д.) и/или ароматизирующие вещества (например, метанол, масло перечной мяты, ванилин, анисол, лимонное масло и т.д.) и/или антиоксиданты соответственно светозащитные вещества, когда аэрозольный флакон прозрачный, и/или пленкообразующие полимеры.

Пленкообразующие полимеры служат для того, чтобы в случае трансдермального применения упрочнять препарат на коже или по крайней мере предотвращать стекание или скапывание его. В случае применяемых в полости рта препаратов задачей полимеров является благодаря незначительному повышению вязкости уменьшение тонкости аэрозоля и угла конуса распыления. В качестве пленкообразующих полимеров принимают во внимание поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу, оксипропил метил целлюлозу, метил целлюлозу, отилцеллюлозу, альгиновую кислоту, сложные полипропиленгликолевые эфиры, поливиниловый спирт, карбоксивиниловые полимеры и т.д.

Препараты готовят с помощью обычных при приготовлении лекарств методов и технологий. Целесообразно нитроглицерин растворяют в компоненте А, а именно при температурах около или несколько ниже 20°C. Затем добавляют компоненты Вi и/или Вг, а также обычные добавки. Раствор через мешочный фильтр, фильтровальную бумагу, стеклянный фильтр или фильтровальную свечу фильтруют и после этого заполняют им аэрозольные флаконы. Флаконы состоят из металла, стекла, снабженного покрытием стекла при пригодных пластмасс.

Также можно нитроглицерин растворять в компонентах Вt и/или Вг и затем этот раствор смешивать со спиртовой компонентой. Наконец, также можно смешивать компоненту А с компонентами В и/или В и в этой смеси растворять нитроглицерин. Фильтрацию и заполнение емкостей полученным раствором осуществляют описанным образом.

Нитроглицерин можно также адсорбировать на физиологически безопасном веществе с пригодной удельной поверхностью, например на молочном сахаре, и в этом виде применять. С жидкими компонентами нитроглицерин вымывается из молочного Саха-

ра, а нерастворимый остаток молочного сахара отфильтровывается.

Предлагаемые препараты заливают во флаконы, которые имеют пригодное для использования устройство. Однократная доза составляет 20 - 300 мг, предпочтительно АО ~ 100 мг. Эта доза содержит в общем 0,1 - 12 мг, предпочтительно 0,3 - 0,6 мг, нитроглицерина.

Предлагаемый согласно изобретению препарат имеет следующие преимущества:

он безопасен для окружающей среды, т.к. не содержит никакого рабочего газа;

спиртовой раствор, содержащий спирт и высокой концентрации в противоположность носителям на основе масла и жира непосредственно смешивается со слюной и благодаря этому быстрее резорбируется;

высокое содержание спирта вызывает локально интенсивный кровоток, что также способствует быстрой резорбции;

препарат можно легко ароматизировать, точная дозировка проста.

Положительные свойства предлагаемых препаратов подтверждены клиническими исследованиями, их результаты показывают хорошее совпадение с параллельно осуществленными измерениями уровня крови.

1. Измерение уровня крови.

Измерение концентрации плазмы осуществляется на больных. После впрыскивания дозы спустя 1-ю, 5-ю, 10-ю и 15-ю минуту отбирают пробу. Содержание нитроглицерина в плазме крови измеряют с помощью жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC), в качестве эталона служит изосорбидимитрат. Для опытов применяют следующие препараты,

А) полученный согласно примеру 1 настоящего описания раствор;

В) нитроглицериновый аэрозоль, приготовленный согласно примеру 1 патента ФРГ №3240081;

С) пропранололовый препарат, который содержит 0,9 мас.% нитроглицерина, 27 мас.% индифферентного масла, 12,4 мас.% жидкого парафина, 2,2 мас.% эфира, 0,5 мас.% придающего вкус вещества и 57 мас.% рабочего газа.

Полученные результаты представлены в следующей таблице

Из результатов видно, что предлагаемый согласно изобретению препарат уже спустя 20 - 30 с обеспечивает необходимую для эффективного подавления интенсивности ангины терапевтическую концентрацию примерно 1 мкг/мл, в то время как препарат Q вызывает эту концентрацию спустя при-

мерно 2,5 - 3 мин. Желательная концентрация плазмы достигается не только быстрее, но и благодаря предлагаемому препарату также устанавливается значительно более высокий уровень плазмы в крови. 2.

Клинические результаты. Клинические исследования осуществлялись в 8 клиниках Венгрии и институтах, оценку осуществляли с помощью кардиоло-

гических (объективных) методов исследования и путем суммирования субъективных ощущений пациентов.

Благодаря действию приготовленного согласно изобретению (пример 1), не содержащего никакого рабочего газа нитроглицеринового аэрозоля, снижается соотношение а/Д, т.е. оцененного давления в конце диастолы в левом желудочке сердца, в течение 30 с от первоначального значения 17,83% до нормальной величины, даже еще примерно на 10% ниже ее. Болезненно высокое в начале исследования соотношение а/Д уже спустя 30 с значительно снижается.

В индексе амплитуды диастолы (DAT!) уже спустя 30 с обнаруживается значительный подъем.

Время эжекции левого желудочка спустя минуту после введения предлагаемого согласно изобретению аэрозоля значительно снижается.

При специальных исследованиях функций желудочков найдено, что уже спустя минуту после введения аэрозоля значительно падает LDT - соотношение давления заполнения левого желудочка

На основании кардиологических исследований можно обобщающе установить, что предлагаемый нитроглицериновый аэрозольный препарат очень быстро снижает давление наполнения левого желудочка и конечное давление диастол, в большинстве случаев в течение минуты. Действие препарата начинается уже спустя 30 с и сохраняется в течение минимально 10 мин.

На 173-х страдающих Angina pectoris пациентах осуществляли сравнительные клинические исследования в которых сравнивали приготовленный согласно примеру 1 настоящего описания аэрозольный препарат с

подъязычно применяемыми таблетками нитроглицерина. Аэрозольный препарат согласно изобретению действует значительно быстрее, продолжительность его действия незначительно отличается от продолжительности действия таблеток. Частота побочных действий практически такая же как и у таблеток. Согласно опытам действие предлагаемого аэрозольного препарата устанавливается в среднем спустя 1 мин 24 с (самая короткая индивидуальная

продолжительность составляет 30 с. самая длительная - 3 мин 2 с). В противоположность этому в случае таблеток вплоть до наступления действия проходит в среднем 1 мин 2 с (минимум 1 мин 32 с, максимум 5 мин 57 с). Преобладающее большинство опрошенных отдает предпочтение предлагаемому согласно изобретению аэрозольному препарату.

Пример 1. Согласно следующей рецептуре готовят раствор, г:

Нитроглицерин	0,08	
Этанол (98%-ный)	7,92	
Пропилен гликоль	2,00	
В целом	10	15

Нитроглицерин чистоты лекарственного препарата растворяют в этаноле при 20°C и распыляют, затем смешивают с пропиленгликолем. Готовый раствор через металлический фильтрующий аппарат типа 20 Милли пор при применении фильтровального листа с размером пор 0,22 мкм фильтруют с помощью вакуума и затем заполняют им аэрозольные флаконы.

Пример 2. Согласно следующей рецептуре готовят раствор, г:

Нитроглицерин	0,00	
Этанол	5,50	
Carbowax 300 (полиоксипропилен 300)	4,37	30
Поли(винилпирролидон)	0,05	
В целом	10	

Нитроглицерин качества лечебного средства при 20°C растворяют в Carbowax 300 и раствор смешивают с этанолом. Готовый раствор фильтруют описанным в примере 1 образом и затем заполняют им аэрозольные флаконы.

Пример 3. Согласно следующей рецептуре готовят раствор, г:

Нитроглицерин	0,20	
Бутилен гликоль	1,50	
Ароматизирующее вещество	0,02	
Оксипропилметилцеллюлоза	0,02	45
Этанол	8,16	
В целом	10	

Нитроглицерин растворяют в этаноле и раствор смешивают с Сутиленгликолем. В полученной смеси растворяют оксипропил-

метилцеллюлозу. Раствор фильтруют описанным в примере 1 образом. В небольшом количестве этанола растворяют ароматизирующее вещество и этот раствор объединяют с профильтрованным раствором. Готовое средство помещают в аэрозольные флаконы.

Пример 4. Согласно следующей рецептуре готовят раствор, г:

Нитроглицерин	0,10
Этанол	5,50
Глицерин	0,50
Ароматизирующее вещество	0,20
Carbowax (полиоксипропилен 300)	2,70
В целом	10

Нитроглицерин растворяют в этаноле и раствор смешивают с Carbowax 300. Ароматизирующее вещество растворяют в небольшом количестве спирта и затем смешивают с предварительно профильтрованным раствором. Раствором заполняют аэрозольные флаконы.

Пример 5. Согласно следующей рецептуре готовят раствор, г:

Нитроглицерин	0,01
Этанол	5,50
Полиэтиленгликоль 400	0,60
Этиленгликоль	0,40
Ароматизирующее вещество	0,04
В целом:	10

Пример 6. Описанным в примере 1 образом готовят раствор следующего состава, г:

Нитроглицерин	0,40
Н-бутанол	5,10
Полиэтиленгликоль 200	4,00
Сорбит	0,45
Ароматизирующее вещество	0,05
В целом:	10

Пример 7. Описанным в примере 1 образом готовят раствор следующего состава, г:

Нитроглицерин	0,01
Этанол	9,00
Пропиленгликоль	0,99
В целом:	10

Время, мин	Уровень плазмы (нг/мл)		
	A	B	C
1	3.4	0,39	0
2	3.9	0.66	0
S	4,4	1,88	0,4 0,37
10	3,2	1,99	

Упорядник

Техред М.Моргентал

Коректор А. Обручар

Замовлення 4054

Тираж

Підписне

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

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

