РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) **BG**

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) **65734 B1**

(51) Int. Cl.

A 61 K 9/00 (2006.01)
A 61 K 9/08 (2006.01)
A 61 K 47/32 (2006.01)
A 61 K 47/34 (2006.01)
A 61 K 47/38 (2006.01)

(21) Заявителски № **106430**
(22) Заявено на **22.02.2002**
(24) Начало на действие на патента от:

Приоритетни данни

(31) (32) (33)

(41) Публикувана заявка в бюлетин № **8** на **29.08.2003**
(45) Отпечатано на **30.09.2009**
(46) Публикувано в бюлетин № **9** на **30.09.2009**
(56) Информационни източници:
US 6319513; US 5976573; US 5472704; US 5458879
(62) Разделена заявка от заяв. №

(73) Патентопритежател(и):
ФОРЧЪН АПЕКС ДИВЕЛЪПМЪНТ ЛИМИТИД, ТОРТОЛА, ТОРТОЛА, РОУД ТАУН, АБЪТ БИЛДИНГ, ЕТ. 2 (VG)

(72) Изобретател(и):
Христо Цачев Цачев
Тодор Александров Попов
София

(74) Представител по индустриална собственост:
Иванка Емилова Георгиева, 1111 София, ул. "Манастирска" 40, ет. 4, ап. 15

(86) № и дата на PCT заявка:

(87) № и дата на PCT публикация:

(54) ТЕЧЕН МУКОАДХЕЗИВЕН ФАРМАЦЕВТИЧЕН СЪСТАВ

(57) Изобретението се отнася до течен мукоадхезивен фармацевтичен състав за лечение на лигавицата и може да намери приложение в медицинската практика под формата на орални, окуларни, ректални, вагинални, назални и периодонтални лекарствени препарати. Течният мукоадхезивен състав съдържа в тегл. %: биологично активно вещество от 0.01 до 10.00, мукоадхезивно вещество от 0.01 до 10.00, консервант от 0.01 до 5.00, NaCl от 0.10 до 0.90 и фосфатен буфер с pH 5-7 до 100, а относителният вискозитет е 5.00-500.00 и относителният адхезивен капацитет е от 105.0 до 120.0%. Полученият мукоадхезивен състав осигурява лесна дифузия, добра резорбция и подобрена бионаличност. Съставът има удължен престой върху мукозата и позволява да се получи необходимият терапевтичен ефект с по-ниски дози. Освен това съставът има много добра течливост и мукоадхезивност.

8 претенции, 10 фигури

BG 65734 B1

(54) ТЕЧЕН МУКОАДХЕЗИВЕН ФАРМАЦЕВТИЧЕН СЪСТАВ

Област на техниката

Изобретението се отнася до течен мукоадхезивен фармацевтичен състав, който може лесно и точно да се прилага върху лигавици, като осигурява дълъг престой, и поради това може да намери приложение в медицинската практика под формата на орални, окуларни, ректални, вагинални, назални и периодонтални лекарствени препарати.

Предшестващо състояние на техниката

Мукоадхезията е технология, която придобива голямо значение за фармацевтичната практика във връзка с освобождаването на активната лекарствена съставка, и по-точно с адхезията на лекарствата при контролираното им освобождаване. Използваният тук термин адхезия се отнася до връзката между две тела - адхезив и субстрат. Адхезивът е субстанцията, която осъществява адхезивната връзка между повърхностите на два материала. Когато една от повърхностите е от биологичен произход, се осъществява биоадхезия. Процесът на биоадхезия върху тъкани, които са покрити с лигавица (мукоза) се определя като особен вид биоадхезия, по-точно мукоадхезия. Мукоадхезията представлява особен вариант на биоадхезия, но не е неин синоним. При използването на мукоадхезивни материали се получават фармацевтични мукоадхезивни състави, които осъществяват удължено и проектиращо действие върху лигавицата на третираната тъкан.

US 6319513 описва орален течен мукоадхезивен състав, суспензия, съдържащ от 2 до 50 тегл. % колоидални частици от итанов диоксид, силика, клей или техни смеси, и ефективно количество фармацевтично активно вещество, като съставът има седиментационно обемно съотношение не повече от 0,90, измерено 48 h и тригерното вискозитетно съотношение на състава е 1,2.

US 5976573 описва течен мукоадхезивен състав, включващ диспергиран във вода от 0,001 до 2 тегл. % противовъзпалителен стероид, като триамцинолон ацетонид, дексаметазон или преднизолон, и от 1 до 5 тегл. % суспендиращо вещество, избрано от микрокристална целулоза и карбоксиметил целулоза. Съставът може да включва и други ексципиенти като: кватернерни амониеви съединения, в качеството на диспергатор, ЕДТА, като противомикробно средство, декстроза, като изоосмотично средство, а също така и хелатиращи вещества. pH на състава е в граници от 4,7 до 5,3 и се регулира чрез добавяне на воден разтвор на натриева основа или солна киселина.

В US 5472704 е описан мукоадхезивен фармацевтичен състав с контролирано освобождаване във вид на мукоадхезивни гранули с размери от 300 до 500 микрона. Активното вещество е съсредоточено в ядрото на гранулите, а мукоадхезивното им покритие включва полиакрилни полимери, акрилни полимери или техни смеси. Непосредствено преди употреба мукоадхезивните гранули се разтварят в подходящ разтворител, като например изотоничен разтвор - когато са предназначени за очно приложение, или 2% воден разтвор на поливинилпиролидон - за назално прилагане.

US 5458879 описва течен мукоадхезивен състав, който включва поне едно фармакологично активно вещество, в количество от 0,05 до 20 тегл. %, водоразтворим мукоадхезивен полимер и от 0,5 до 5 тегл. % диспергиращ агент - натриева карбоксиметилцелулоза. Предпочитаният мукоадхезивен полимер е полиетиленов окис. Съставът може да включва и други обичайно използвани в практиката помощни вещества, като антиоксиданти и консерванти. Като разтворител в състава на течната лекарствена форма се използва вода и обикновено от 1 до около 70 об. % ко-разтворител, който може да бъде пропилен гликол, глицерин, сорбитол или друго вещество, подпомагащо разтворимостта и смесването на водонеразтворимите компоненти, включени в състава.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до течен мукоадхезивен фармацевтичен състав, който съдържа фармацевтично активно вещество, мукоадхезивен материал, консервант и хелатиращ агент и буферна система.

Течният мукоадхезивен състав, съгласно изобретението се характеризира с това, че като фармацевтично активно вещество в състава може да се използва ксилометазолин хидрохлорид или метоклопрамид хидрохлорид в количество от 0,01 до 10,00 тегл. %, за предпочитане от 0,01 до 5,00 тегл. %.

Освен това предлаганият състав съдържа ефективно количество мукоадхезивно вещество от групата, която включва целулозни производни, като хидроксипропилметил целулоза, натриева карбоксиметил целулоза или полиоксиалкилен блок ко-полимер полоксамер 407 в количество от 0,001 до 10,00 тегл. %. Като консервант и хелатообразувател в настоящия състав се използва етилен диамин тетраоцетна киселина /EDTA/ динатриева сол в количество от 0,01 до 5,00 тегл. %, за предпочитане от 0,1 до 1,00 тегл. %.

Течният фармацевтичен състав, съгласно изобретението, може да съдържа ксилометазолин хидрохлорид от 0,01 до 0,50 тегл. %, хидроксипропил метилцелулоза от 0,01 до 10,0 тегл. %, динатриева сол на етилендиамин тетраоцетна киселина от 0,01 до 10,00 тегл. %, фосфатен буфер с pH около 5-7 до 100 тегл. %, NaCl от 0,1 до 0,90 тегл. %, а относителният вискозитет на разтвора е от 50,00 до 500,00; и относителният адхезивен капацитет е от 105,0 до 120,0%.

Течният фармацевтичен състав, съгласно изобретението може да съдържа метоклопамид хидрохлорид от 0,01 до 0,50 тегл. %, хидроксипропил метил целулоза от 0,01 до 10,00 тегл. %, динатриева сол на етилендиамин тетраоцетна киселина от 0,01 до 10,00 тегл. %, фосфатен буфер с pH около 5-7 до 100,00 тегл. %, NaCl от 0,10 до 0,90 тегл. %, а относителния вискозитет на разтвора е 50,00 до 500,00, и относителният адхезивен капацитет е от 105,0 до 120,0%.

Предлаганият мукоадхезивен състав може да съдържа ефективно количество мукоадхезивно вещество от групата: хитозан; анионактивни полимери от групите на: ксантани, гелани, алгинати, хиалуронова киселина, карбоксиметилцелулоза, блок полимери от групата на кополимери на полоксамини, полоксамери и полиалкидполиоксаетилен; целулозни производни: метилцелулоза, етилцелулоза, хидроксипропилцелулоза, хидроксиетилцелулоза; хидроксипропилметилцелулоза; производни на полиетиленов окис с различна молекулна маса; природни гуми: акация, агар-агар, карайа, трагаканта, гуар. Концентрацията на мукоадхезивното вещество е от 0,1 до 10%.

Течният мукоадхезивен състав може да съдържа терапевтично ефективно количество от кое да е фармакологично активно вещество от групата на: аналгетици, деконгестанти, експекторанти, антитусивни, антихистамини, бронходилататори, локални анестетици, средства за орално третиране, локално действащи кортикостероиди, ЦНС-повлияващи вещества, вазоактивни вещества, хипофизарни хормони, имуномодулатори, ваксини, антиеметици и комбинации от тях. Концентрацията на активното вещество е от 0,01 до 10%.

Полученият съгласно изобретението течен фармацевтичен състав с мукоадхезивни свойства може лесно, бързо и точно да се прилага върху лигавицата, поради това, че няма дразнещо действие. Използваното мукоадхезивно вещество в течна лекарствена форма позволява да се получи оптимален контакт на формата с лигавицата, което осигурява лесна дифузия на активното лекарствено вещество до мястото на резорбция и по този начин се получава удължен престой на течната дозирана лекарствена форма върху лигавицата, което се изразява в подобрена бионаличност. Освен това полученият състав има добра способност да тече, бързо се разпространява върху площта, нуждаеща се от третиране и има отлична мукоадхезивност, което е доказано чрез резултатите, получени при изпитанията in vitro и in vivo.

Предимствата от терапевтична гледна точка на една такава мукоадхезивна система могат да се обобщят по следния начин.

Течният мукоадхезивен фармацевтичен състав дава възможност за точно дозиране, увеличена бионаличност (поради намаляване броя на приемите).

Течният мукоадхезивен фармацевтичен състав може да осигури системен ефект на приложеното лекарствено вещество благодарение на продължителния му престой върху назалната лигавица.

Течният мукоадхезивен фармацевтичен състав осигурява продължителен локален ефект на лекарствени вещества за локално приложение благодарение на удължения престой върху назалната лигавица.

Течният мукоадхезивен фармацевтичен състав притежава малък вискозитет и едновременно има значителна адхезивност. Малкият вискозитет позволява впръскване под налягане с дозираща механична помпа.

Течният мукоадхезивен фармацевтичен състав не затруднява дишането и се понася добре.

Течният мукоадхезивен фармацевтичен състав има удължен престой върху мукозата в сравнение с обикновените немукоадхезивни разтвори и така е възможно да се получи необходимия терапевтичен ефект при по-ниски дози.

Пояснение на приложените фигури

Фигура 1 представлява изглед на опитната установка, използвана в пример 8;

фигура 2 представя графично относителния мукоадхезивен капацитет на разтвори с концентрация 5 mg/g на известни от нивото на техниката мукоадхезивни вещества и на използваните в състава, съгласно изобретението, изследвани по метода в пример 8;

фигура 3 представя графично промяната в относителния адхезивен капацитет на разтвори на HPMC при промяна на температурата, изследван по метода в пример 8;

фигура 4 представя графично промяната в относителния адхезивен капацитет на разтвори на динатриева сол на натриева карбоксиметилцелулоза /CMC/ при промяна на температурата, изследван по метода в пример 8;

фигура 5 представя графично промяната в относителния адхезивен капацитет на разтвори на Полоксамер 407 /Lutrol® F127/ при промяна на температурата, изследван по метода в пример 8;

фигура 6 представя графично промяната в относителния адхезивен капацитет на мукоадхезивните разтвори при температура 20°C спрямо времето на контакт, изследван по метода в пример 8;

фигура 7 представя графично промяна във времето на микробното число на тестов разтвор на ксилометазолин 0,1%, съгласно пример 9;

фигура 8 представя графично сравнение на намаляването на носовото въздушно съпротивление (НВС) след прилагане на тестов разтвор (ТР) и референтен разтвор (РР) от пример 2 по метода, описан в пример 11.

Примери за изпълнение на изобретението

Изобретението се илюстрира със следните примери.

Пример 1. Мукоадхезивен състав на разтвор А

Компоненти	%(тегловен)
HPMC	0,75
EDTA-динатриева сол	0,50
Фосфатен буфер pH 6,6 (съгласно USP 23)	до 100,00

Метод за получаване

Посоченият състав се получава като се загряват 98,75 тегл. ч. фосфатен буфер с pH от 6,6 до 50°C. После се смесват 0,75 тегл. ч. хидроксипропилметил целулоза с 0,50 тегл. ч. EDTA динатриева сол. Получената смес се прибавя на порции към буфера при непрекъснато разбъркване с помощта на електромагнитна бъркалка (около 1000 об./min). Разбъркването продължава 10 min, след което при постепенно охлаждане до 20°C продължава 3 h. Сместа се оставя да престои 24 h при 18-20°C, след което отново се разбърква със скорост 1000 об./min за 2 h. Дегазира се чрез разбъркване (500 об./min) при понижено налягане (под понижено налягане). При анализ на получения разтвор се установяват следните показатели:

Относителен вискозитет ($ета_{ref}$ = 80.11 ± SD 0,61), вътрешен вискозитет ($ета_{intr}$ = 422.41 ± SD 0.98 ml/g), относителен адхезивен капацитет 113.8 ± 6.3%, измерени при 20°C.

Мукоадхезивен състав на разтвор В

Компоненти	% (тегловен)
NaCMC	0.60
EDTA — динатриева сол	0.50
Фосфатен буфер pH 6.6 (USP23)	до 100.00

Метод за получаване

Загряват се 98.9 тегл. ч. фосфатен буфер с pH 6.6 до 40°C. После се смесват 0.60 тегл. ч. Na карбоксиметил целулоза с 0.50 тегл. ч. EDTA-динатриева сол. Тази смес се прибавя на порции към буфера при непрекъснато разбъркване с помощта на електромагнитна бъркалка (около 1000 об/min.). Разбъркването продължава 3 h. Получената смес се оставя да престои 24 h при 18-20°C, след което отново се разбърква при 1000 об/min за 2 h при 20°C. Дегазира се при разбъркване (500 об/min) под понижено налягане (вакуум).

Разтворът има относителен вискозитет ($ета_{rel}$ = 53.71 ± SD 0.43), вътрешен вискозитет ($ета_{intr.}$ = 3703.30 ± SD 9.11 ml/g), относителен адхезивен капацитет 111.6 ± 2.2%, измерени при 20°C.

Мукоадхезивен състав на разтвор С

Компоненти	% (тегловен)
Poloxamer 407	1.00
EDTA — динатриева сол	0.50
фосфатен буфер pH 6.6 (USP23)	до 100.00

Метод за получаване

Загряват се 98.5 тегл. ч. фосфатен буфер с pH 6.6 до 40°C. При непрекъснато разбъркване с помощта на електромагнитна бъркалка (1000 об/min.) се прибавят 0.50 тегл. ч. EDTA динатриева сол. Разбъркването продължава 1 h при 40°C, след което разтвора се охлажда до 10°C. При непрекъснато разбъркване (1000 об/min) се прибавят на порции 0.60 тегл. ч. Poloxamer 407. Разбъркването продължава 3 h. Полученият разтвор се оставя да престои 24 h при 18-20°C, след което отново се разбърква при 1000 об/min за 2 h при 20°C. Дегазира се, като се разбърква (500 об/min) под понижено налягане.

Разтворът има относителен вискозитет ($ета_{rel}$ = 1.20 ± SD 0.01), вътрешен вискозитет ($ета_{intr.}$ = 12.49 ± SD 0.67 ml/g), относителен адхезивен капацитет 118.2 ± SD 3.1%, измерени при 20°C.

Пример 2. Състав на мукоадхезивен лекарствен разтвор на базата на мукоадхезивен носител, описан в пример 1А, съдържащ като активно вещество ксилометазолин хидрохлорид

Компоненти	% (тегловен)
HPMC	0.75
EDTA — динатриева сол	0.50
ксилометазолин хидрохлорид	0.10
NaCl	0.38
фосфатен буфер pH 6.6 (USP23)	до 100.00

Метод за получаване

Към 98.27 тегл. ч. фосфатен буфер с pH 6.6 при температура 20°C се прибавят 0.38 тегл. ч. NaCl при непрекъснато разбъркване с помощта на електромагнитна бъркалка (около 1000 об/min.) за 10 min, след което полученият разтвор се загрява до 50°C. Смесват се 0.75 тегл. ч. HPMC с 0.50 тегл. ч. EDTA динатриева сол. Сместа се прибавя на порции към буферния разтвор при непрекъснато разбъркване (1000 об/min.). Разбъркването продължава 10 min, след което при постепенно охлаждане до 20°C продължава още 3 h. Получената смес се оставя да престои 24 h при 18-20°C, след което отново се разбърква при 1000 об/min за 2 h. Дегазира се с разбъркване (500 об/min) под понижено налягане.

Пример 3. Състав за мукоадхезивен лекарствен разтвор на базата на мукоадхезивен носител, описан в пример 1B, съдържащ ксилометазолин хидрохлорид

Компоненти	% (тегловен)
NaCMC	0.60
EDTA — динатриева сол	0.50
ксилометазолин хидрохлорид	0.10
NaCl	0.35
фосфатен буфер pH 6.6 (USP23)	до 100.00

Метод за получаване

Към 98.45 тегл. ч. фосфатен буфер с pH 6.6 при температура 20°C се прибавят 0.38 тегл. ч. NaCl при непрекъснато разбъркване с помощта на електромагнитна бъркалка (около 1000 об/min.) за 10 min., след което полученият разтвор се загрява до 40°C. Смесват се 0.60 тегл. ч. NaCMC с 0.50 тегл. ч. EDTA динатриева сол. Сместа се прибавя на порции към буфера при непрекъснато разбъркване с помощта на електромагнитна бъркалка (около 1000 об/min). Разбъркването продължава 3 h. Лагерува 24 h при 18-20°C, след което отново се разбърква при 1000 об/min за 2 h при 20°C. Дегазира се с разбъркване (500 об/min) под понижено налягане.

Пример 4. Състав за мукоадхезивен лекарствен разтвор, на базата на мукоадхезивен носител, описан в пример 1C, съдържащ като активно вещество ксилометазолин хидрохлорид

Компоненти	% (тегловен)
Poloxamer 407	1.00
EDTA — динатриева сол	0.50
ксилометазолин хидрохлорид	0.10
NaCl	0.38
фосфатен буфер pH 6.6 (USP23)	до 100.00

Метод за получаване

Към 98.02 тегл. ч. фосфатен буфер с pH 6.6 при непрекъснато разбъркване (1000 об/min.) и загряване до 40°C се прибавят 0.50 тегл. ч. EDTA-динатриева сол. Разбъркването продължава 1 h, след което разтвора се охлажда до 10°C. Прибавят се 0.38 тегл. ч. NaCl при непрекъснато разбъркване (около 1000 об/min.), в продължение на 10 min, след което към получения разтвор се прибавят на порции 0.60 тегл. ч. Poloxamer 407. Разбъркването продължава 3 h. Получената смес се оставя да престои 24 h при 18-20°C, след което отново се разбърква при 1000 об/min за 2 h при 20°C. Дегазира се, като се разбърква (500 об/min) под понижено налягане.

Пример 5. Състав за мукоадхезивен лекарствен разтвор, на базата на мукоадхезивен носител, описан в пример 1A, съдържащ като активно вещество метоклопрамид хидрохлорид

Компоненти	% (тегловен)
HPMC	0.75
EDTA — динатриева сол	0.50
метоклопрамид хидрохлорид	5.00
фосфатен буфер pH 6.6 (USP23)	до 100.00

Метод за получаване

Към 95.00 тегл. ч. от разтвора, получен аналогично на пример 1А, се прибавят 5,00 тегл. ч. метоклопрамид хидрохлорид при непрекъснато разбъркване в продължение на 2 h (електромагнитна бъркалка, 1000 об/min.) и температура 20°С.

Пример 6. Състав за мукоадхезивен лекарствен разтвор, на базата на мукоадхезивен носител, описан в пример 1В, съдържащ като активно вещество метоклопрамид хидрохлорид

Компоненти	% (тегловен)
NaCMC	0.60
EDTA — динатриева сол	0.50
метоклопрамид хидрохлорид	5.00
фосфатен буфер pH 6.6 (USP23)	до 100.00

Метод за получаване

Към 95.00 тегл. ч. от разтвора, получен аналогично на пример 1В, се прибавят 5.00 тегл. ч. метоклопрамид хидрохлорид при непрекъснато разбъркване в продължение на 2 h (електромагнитна бъркалка, 1000 об/min.) и температура 20°С.

Пример 7. Мукоадхезивен фармацевтичен разтвор, на базата на мукоадхезивен носител, описан в пример 1С, съдържащ като активно вещество метоклопрамид хидрохлорид

Компоненти	% (тегловен)
Poloxamer 407	1.00
EDTA — динатриева сол	0.50
метоклопрамид хидрохлорид	5.00
фосфатен буфер pH 6.6 (USP23)	до 100.00

Метод за получаване

Към 95,00 тегл. ч. от разтвора, получен аналогично на Пример 1С се прибавят 5,00 тегл. ч. метоклопрамид хидрохлорид при непрекъснато разбъркване в продължение на 2 h (с електромагнитна бъркалка, скорост 1000 об/min) и температура 20°С.

Пример 8. Метод за изследване на относителния адхезивен капацитет на полимерни разтвори

За целта предлагаме метод, който се основава на тензионния принцип, чрез използване на микровезна. Използването на микровезна за измерване на адхезия е известно (напр. метода

на Smart и Kellaway), но се базира на друг модел, чрез който могат да се изследват твърди адхезиви и гелове, но не и разтвори. Чрез този модел, лесно и възпроизводимо може да се изследва адхезивния капацитет на разтвори.

1. Опитна установка.

На фиг. 1 е отразена опитна установка. В стъклена чашка от 15 ml 6, разположена във водна баня 7 се поставя разтвора на полимера за изпитване. Пластинката 5 е покрита с филм от мукус (или друг референтен полимер, имитиращ мукуса), спрямо който се изпитват за адхезия полимерните разтвори. Пластинката с размери 18x18 mm 5 е окачена на торзионна везна 1 чрез устройството за окачване 4 (WAGA TORSJJNA-WT, Techniprot, Poland). С помощта на винт 2 стъклената пластинка 5 се пуска в чашката 6, съдържаща изпитвания разтвор. След определено време за контакт (5 min) с помощта на винт 2 се издига постепенно. Отчита се силата за откъсване на пластинката от разтвора чрез скалата 8. Максималната сила, отчетена от микровезната е свързана с адхезивната сила между полимера и мукуса. Чистата пластинка (без полимерен филм), която служи за стандарт, се изпитва преди и след покриването с филм. Силата за откъсване на пластинката с филм се изразява като процент от силата за откъсване на чистата пластинка, т.е. резултатите, получени чрез прилагане на in vitro метода имат относителна стойност (фиг. 2).

2. Приготвяне на полимерния филм върху стъклената пластинка.

В предлагания от нас модел пластинката е покрита с филм само от едната страна. Покриването става с отпипетиране на 0,5 ml 1,00% (т/т) разтвор на желатина. Престоява 24 h при 22-22°C на нивелирана плоскост в покой до получаване на гладък филм, след което се суши в сушилня при 40°C до постоянно тегло.

3. Опитни условия

Опитите се провеждат при 20°, 25°, 30° и 37°C, контактно време 5 min и средно тегло на филмите 5.10 mg, стандартно отклонение sd ± 0,04. Всички тестови разтвори имат pH 6.6.

Мукоадхезивните разтвори се тестват последователно за адхезивен капацитет и вискозитет при 20, 25, 30 и 37°C, след което се охлаждат от 37 до 20°C. Стойностите за адхезия, както и за вискозитета след охлаждането, трябва да бъдат аналогични с резултатите от първоначалното тестване при 20°C. Това дава право да се счита, че промяната на вискозитета и на адхезивния капацитет при тези разтвори при висока температура е в резултат от увеличаване на молекулната флексибилност (т.е. на способността на молекулите на тези полимери да се огъват в пространството и да заемат най-подходящото положение), а не на молекулно разграждане. Това е важно, тъй като в условията на носната кухина температури от 32-36°C (най-често 33-34°C), полимерните системи ще придобият поголяма флексибилност (гъвкавост, подвижност), осигуряваща повишена пенетрация в муциновата мрежа и по-добра адхезия (фиг. от 3 до 6).

Резултатите от теста са показани в Таблица 1.

Таблица 1

Влияние на температурата върху относителния вискозитет					
Концентрация	20°C	25°C	30°C	37°C	При промяна на температурата от 37°C на 20°C
1	2	3	4	5	6
Резултати за разтвор на HPMC (n=6, ±sd)					
3 mg/g	6,820±0,032	6,160±0,002	5,580±0,179	4,540±0,008	6,81±0,047
5 mg/g	23,110±0,086	19,920±0,058	17,850±0,006	13,740±0,013	22,880±0,090
8 mg/g	97,780±0,613	83,120±0,489	72,100±0,437	54,580±0,278	96,960±0,895
Резултати за разтвор на Полоксамер 407(Lutrol F127) (n=6, ±sd)					
6 mg/g	1,090±0,004	1,050±0,011	1,030±0,002	1,010±0,006	1,090±0,007
10 mg/g	1,190±0,007	1,110±0,009	1,090±0,007	1,020±0,009	1,190±0,008
15 mg/g	1,320±0,008	1,220±0,005	1,190±0,004	1,040±0,005	1,320±0,008

1	2	3	4	5	6
Резултати с разтвор на натриева сол на CMC(n=6, ±sd)					
3 mg/g	11,250±0,068	10,360±0,057	10,080±0,007	8,630±0,018	11,250±0,057
6 mg/g	25,350±0,114	23,110±0,057	21,870±0,040	18,150±0,053	25,340±0,112
10 mg/g	78,470±0,026	68,100±0,152	62,080±0,055	49,980±0,051	78,890±0,041

и Таблица 2

Таблица 2

Влияние на температурата върху степента на адхезия в %				
Концен-трация	20°C	25°C	30°C	37°C
1	2	3	4	5
Резултати за разтвор на HPMC (n=6, ±sd)				
2 mg/g	104,0±3,0	118,9±6,2	93,5±1,4	87,8±1,9
3 mg/g	111,9±4,6	122,7±4,2	105,7±2,6	101,1±2,8
6 mg/g	114,3±3,5	125,0±7,0	108,2±4,2	101,2±2,8
8 mg/g	113,6±3,2	123,2±4,6	107,0±2,8	100,7±1,4
10 mg/g	111,4±2,9	120,4±4,2	102,0±3,2	93,2±2,3
15 mg/g	139,4±4,9	128,0±4,2	97,3±1,6	82,2±1,7
Резултати за разтвор на Полоксамер 407(Lutrol F127) (n=6, ±sd)				
2 mg/g	117,7±7,5	125,3±5,2	117,1±4,9	99,0±4,0
3 mg/g	118,5±6,5	126,6±4,6	134,3±4,0	99,2±3,2
6 mg/g	117,5±4,7	119,4±4,0	111,0±2,8	98,7±2,5
8 mg/g	117,6±4,2	120,4±4,9	115,0±3,5	99,0±2,8
10 mg/g	118,2±3,1	129,9±6,6	141,1±7,8	100,0±2,8
15 mg/g	108,0±3,8	118,6±3,5	113,2±3,0	100,0±2,8
Резултати с разтвор на натриева сол на CMC(n=6, ±sd)				
2 mg/g	105,4±2,3	101,2±2,6	95,9±1,1	93,5±1,3
3 mg/g	104,2±2,2	99,0±2,9	97,3±2,5	95,8±1,0
6 mg/g	107,5±2,6	103,54±2,1	100,7±2,7	97,1±1,5
8 mg/g	111,6±2,2	107,9±2,6	114,8±4,2	103,7±2,0
10 mg/g	96,9±3,2	96,0±3,1	100,0±3,9	98,3±3,2
15 mg/g	100,1±3,5	99,7±3,2	101,3±4,1	100,8±3,1

Пример 9. Използване на EDTA-динатриева сол като самостоятелен консервант за течни лекарствени форми за локално приложение

Използван е мукоадхезивен разтвор, съдържащ EDTA-динатриева сол 0,50% (т/т) като консервант.

1. Микробни щамове

Прясно приготвени суспензии от щамовете Staphylococcus aureaus, Pseudomonas euruginosa, Escherichia coli, Aspergillus niger и Candida albicans (според изискванията на Ph. Eur. и USP за лекарствени форми за локално приложение) в натриев хлорид-пептонна вода са стандартизирани по 1 x 10^x кл.ml^{-1} (100 000 000 в ml) чрез използване на турбидиметричен стандарт.

2. Разреждания

Определени количества от стандартизираните суспензии се добавят към оригиналните опаковки на моделните разтвори с цел да се получат USP-специфицираните 200 пъти разреждане на контаминиращите микроорганизми. Така "натоварените" разтвори се съхраняват на тъмно при 25°C.

Разтворите удовлетворяват фармакопейните изисквания за ефективно консервиране (фиг. 7).

In vivo методи

Пример 10. Изследване за очно дразнещо действие на мукоадхезивен разтвор съгласно БДС 15824-84.

Изследването е проведено върху 8 броя зайци чинчила с тегло 3.000-3.500 kg, отглеж-

дани при стандартни условия. В очния конюнктивален сак на дясното око се накапва от мукоадхезивния разтвор, описан в пример 5 с калибриран капкомер доза, равна на 30 mg метоклопрамид. На 24-ия час след прилагането в двете очи се накапва разтвор на флуоресцин натрий. Отчитането се извършва ежедневно за период от 7 дни съгласно бална система за отчитане на очното дразнещо действие при еднократна апликация на химически вещества, като се отчитат евентуалните промени в корнеата, ириса и конюнктивата.

Въз основа на класификацията на очните химични дразнители по БДС 15824-84, метоклопрамид назален разтвор принадлежи към клас 1, който включва отсъствие или незначително очно дразнене. В случая въобще няма иритативен ефект; не се отчита оцветяване на корнеата с флуоресцин. Незначителните промени в конюнктивата (бал 1) се възстановяват до 24-ия час. Ирисът е нормален, без промени.

Пример 11. Клинично изпитване на мукоадхезивен разтвор, съдържащ ксилометазолин хидрохлорид 0.1%

Използван е разтворът, описан в пример 2.

1. Доброволци

В изследването са включени 13 жени и 7 мъже от Кавказката раса на възраст от 18 до 69 години, с диагноза Rhinitis allergica, 5 с атопия, 3 пушачи, всички с водещ симптом назална конгестия.

2. Дизайн

Клиничното изпитване се провежда по рандомизиран, двойно сляп дизайн с последователно прилагане на две назални форми, тестов разтвор (ТР) и референтен разтвор (РР), съдържащи като активно вещество ксилометазолин. Първоначално се прилага единия разтвор в продължение на 5 дни, после следва отмивен период от 7 дена и след това се прилага алтернативния препарат в продължение на още 5 дни. На първия и петия ден от всеки период се изследва носовата проходимост чрез измерване на носовото съпротивление (НС) (Rhinoscreen/Jeger) - преди прилагане (Т0) и след това на 15, 30 и 60 min интервали до 6-ия час (Т15, Т30, Т60, Т90, Т120, Т180, Т240 и Т360). Освен инструментално, състоянието на носа се оценява и симптоматично: оценяват се основните симптоми, свързани с ринита - сърбеж, запушване, кихане и секреция, чрез използване на шестобална скала от 1 до 6 (1 означава, че липсва симптом, 6 означава пълна експресия на симптома). Освен това се отчитат продължителността на ефекта и броя капки, необходими за отпушване и честота на приложението им. Страничните ефекти се съобщават спонтанно от пациентите или се отчитат от провеждащия изследването на 5-ия ден и от двата периода 5-дневни на лечението.

3. Резултати от назалната риноманометрия

Резултатите са представени като $НВС_0$-$НВС_i$ (НВС = носово въздушно съпротивление) спрямо времето и показват значително намаляване на съпротивлението с пик между $Т_{15}$ и $Т_{90}$ и бавно връщане до базовите нива ($НВС_0$). ТР има по-силно изразен и по-дълготраен ефект: след 258 min НВС на РР достига базовата линия (0) и след това продължава да се увеличава ($НВС_0$ - $НВС_{360}$ = - 0,16 Pa/l/s), докато то остава над 0 след 360 min (края на измерването) от прилагането на ТР. Площта под кривата съпротивление/време (AUC) е 558.0 ± 89.7 квадратни единици за ТР и 156.9 ± 104.7 квадратни единици за РР ($p < 0.001$) (фиг. 8) За по-пълна картина на разпределението на стойностите $НВС_{ТР} – НВС_{РР}$ на scater graphs (a, b, c и d) са представени резултатите от $Т_{15}$, $Т_{90}$, $Т_{180}$ и $Т_{360}$ (фиг. 9).

От графиките се вижда, че в разпределението на резултатите най-малка разлика между двата разтвора има в $Т_{15}$ и най-голяма - в $Т_{360}$, което е очаквано, като се има предвид хода на кривите на носовото съпротивление. Данните показват по-силно изразен и по-продължителен ефект след прилагане на ТР.

Стойностите на НВС от двата периода се сравняват на 1-ия и 5-ия ден от лечението.

Измерванията се правят сутрин преди прилагане на лекарството. На 1-ия ден няма значителна разлика между двата разтвора, но на 5-ия ден от прилагането на ТР сутрешното НВС намалява с 34,2% в сравнение с 1-ия ден ($p < 0.005$), докато за РР същия показател има слабо увеличаване (фиг. 10).

4. Субективни оценки

Дискомфортът, дължащ се на назалните симптоми и особено продължителността на ефекта на приложените препарати се оказват твърде индивидуални и не корелират с обективното измерване на НВС. Въпреки това, пациентите да-

ват определено предпочитание на ТР.

4.1. Назална конгестия

Назалната конгестия е главния симптом, от който страдат пациентите, въз основа на която е направен първоначалния им подбор. На 5-ия ден от лечението с ТР назалната конгестия значително намалява в сравнение с РР.

4.2. Продължителност на ефекта

Независимо от индивидуалните различия, пациентите отбелязват в анкетните карти значително по-дълготраен ефект на ТР (4.88 ± 0.12 h) в сравнение с РР (2.52 ± 0.08 h).

4.3. Честотата на приложение /Необходимост от медикация/

Пациентите прилагат по-рядко ТР /2,87 ± 0,22 пъти дневно/, отколкото РР /3,97 ± 0,25 пъти на ден, $p < 0,05$/.

4.4. Симптомни скали за другите назални симптоми

Ефектът на двата разтвора върху ринореята, сърбежа и кихането е незначителен и подобен.

5. Нежелани ефекти

Основните нежелани ефекти, спонтанно съобщавани от пациентите са горчив вкус и щипене.

Резултатите от изследването за отразени в Таблица 3.

Таблица 3

Нежелани ефекти			
Ефект	Тестов разтвор	Референтен разтвор	p
Горчив вкус	0	6	0,014
Щипене	2	6	0,046

Не са установени промени в сърдечния ритъм и кръвното налягане при никой от пациентите.

Патентни претенции

1. Течен мукоадхезивен фармацевтичен състав, включващ фармацевтично активно вещество и водоразтворим мукоадхезив, характеризиращ се с това, че фармацевтично активното вещество е в количество от 0,01 до 10 тегл. %, водоразтворимият мукоадхезив може да бъде хидроксипропилметил целулоза, натриева сол на карбоксиметил целулоза или полоксамер 407 в количество от 0,01 до 10 тегл. %, а съставът включва и от 0,01 до 5 тегл. % EDTA-динатриева сол и до 100 тегл. % фосфатен буфер с pH от 5 до 7.

2. Течен мукоадхезивен фармацевтичен състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че фармацевтично активното вещество е ксилометазолин или негови фармацевтично приемливи соли.

3. Течен мукоадхезивен фармацевтичен състав съгласно претенции 1 и 2, характеризиращ се с това, че ксилометазолина или неговите фармацевтично приемливи соли са в количество от 0,01 до 0,5 тегл. %.

4. Течен мукоадхезивен фармацевтичен състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че фармацевтично активното вещество е метоклопрамид или негови фармацевтично приемливи соли.

5. Течен мукоадхезивен фармацевтичен състав съгласно претенции 1 и 4, характеризиращ се с това, че метоклопрамида или неговите фармацевтично приемливи соли са в количество от 0,01 до 5 тегл. %.

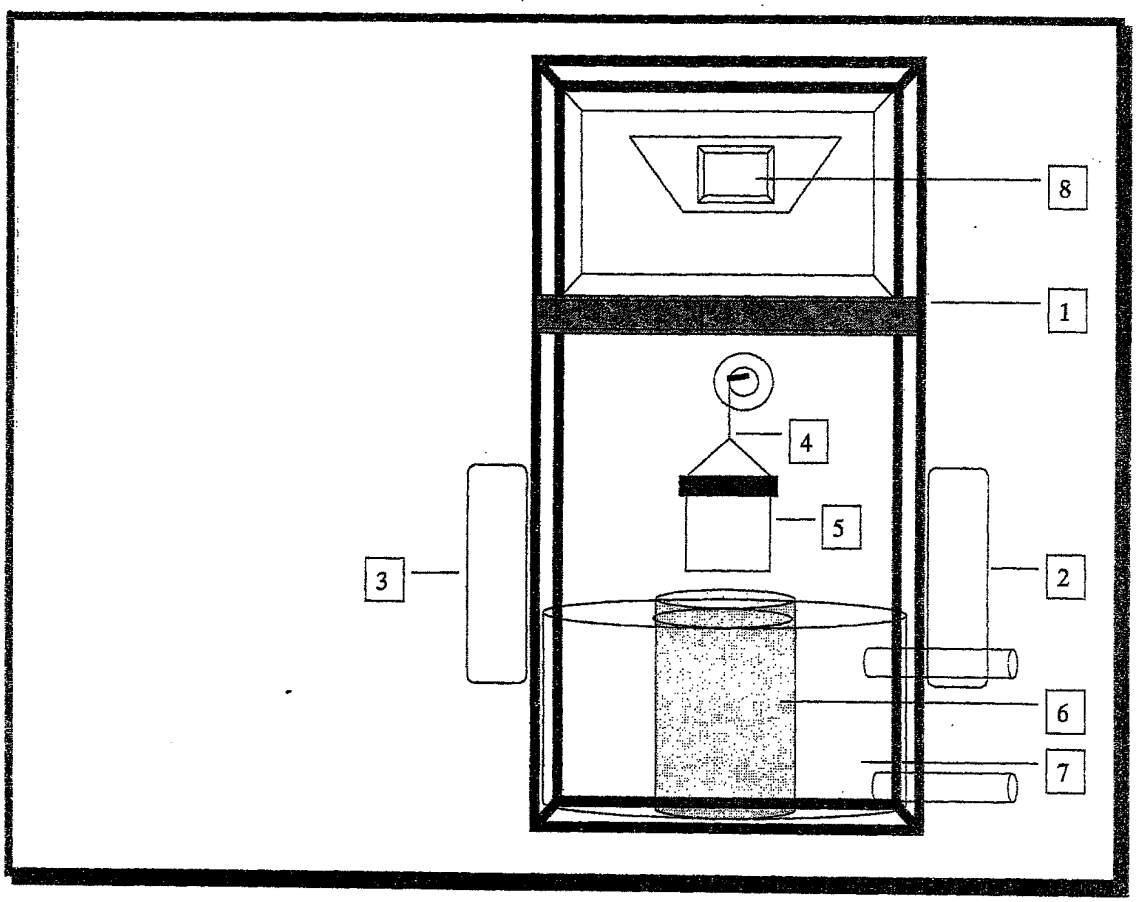
6. Течен мукоадхезивен фармацевтичен състав съгласно всяка една от претенциите от 1 до 5, характеризиращ се с това, че съставът включва EDTA-динатриевата сол в количество от 0,10 до 1,0 тегл. %.

7. Течен мукоадхезивен фармацевтичен състав съгласно всяка една от претенциите от 1 до 6, характеризиращ се с това, че фосфатният буфер е с pH 6,6.

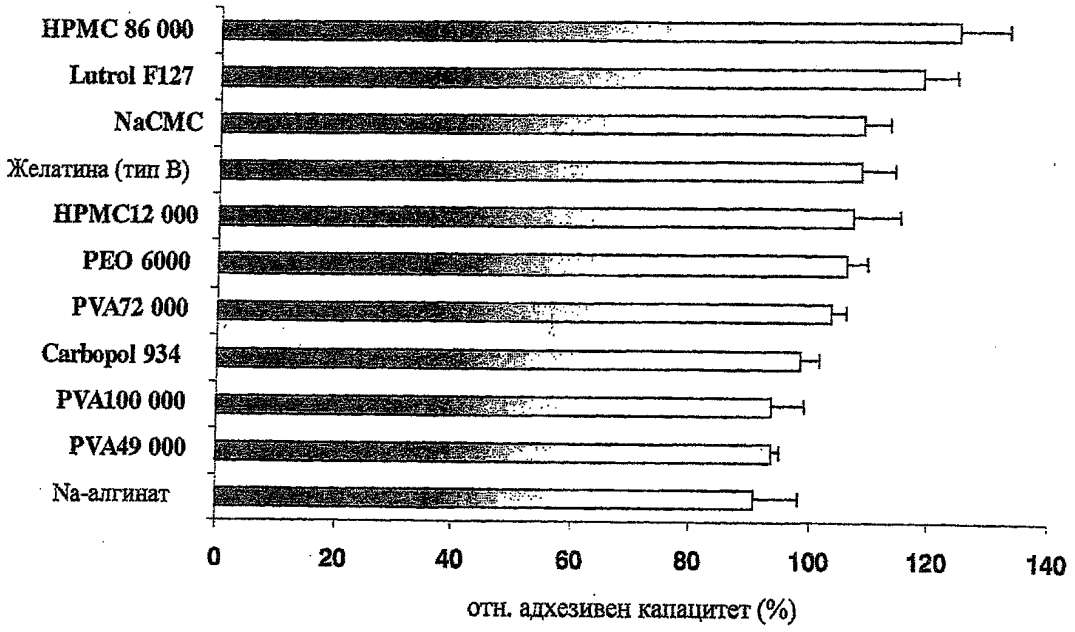
8. Течен мукоадхезивен фармацевтичен състав съгласно всяка една от претенциите от 1 до 7, характеризиращ се с това, че съставът съдържа и натриев хлорид в количество от 0,1 до 0,9 тегл. %.

Приложение: 10 фигури

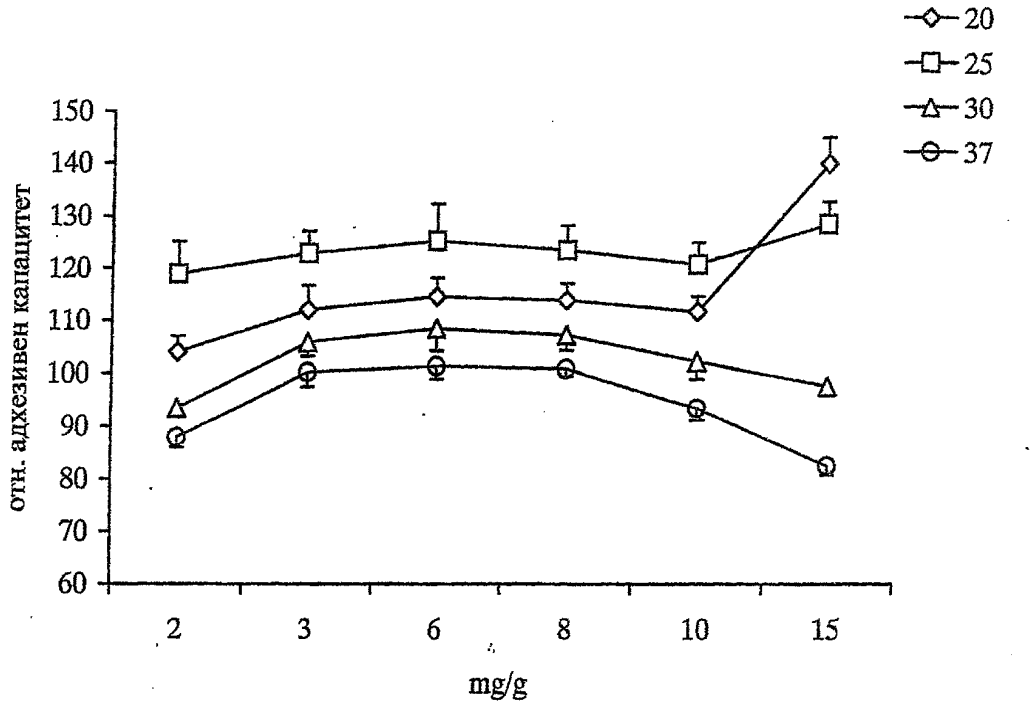
Фигура 1.



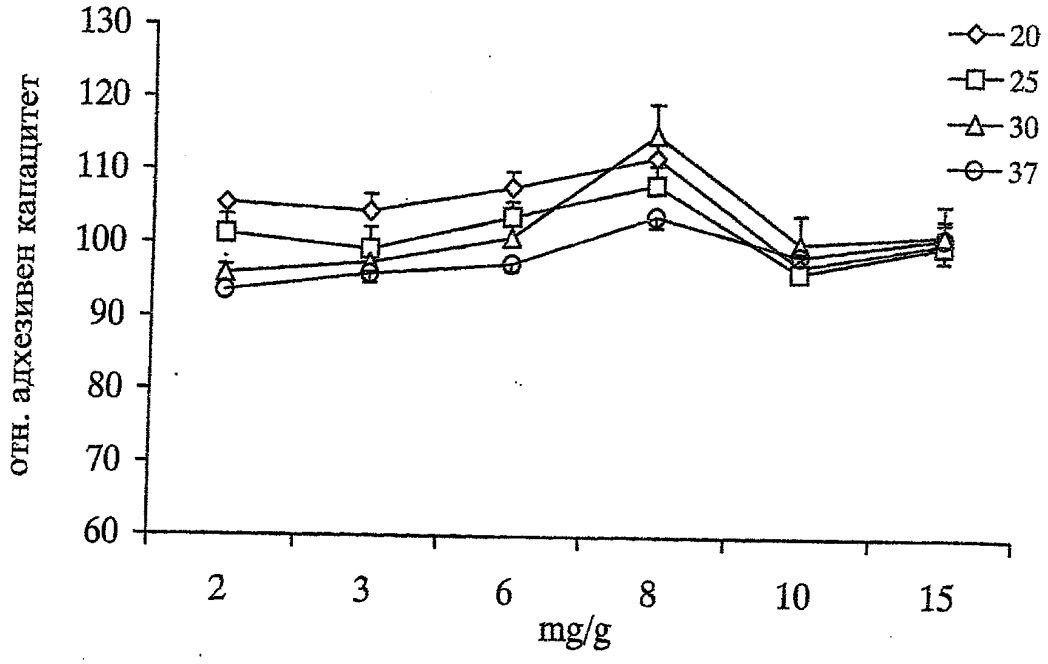
Фиг.2



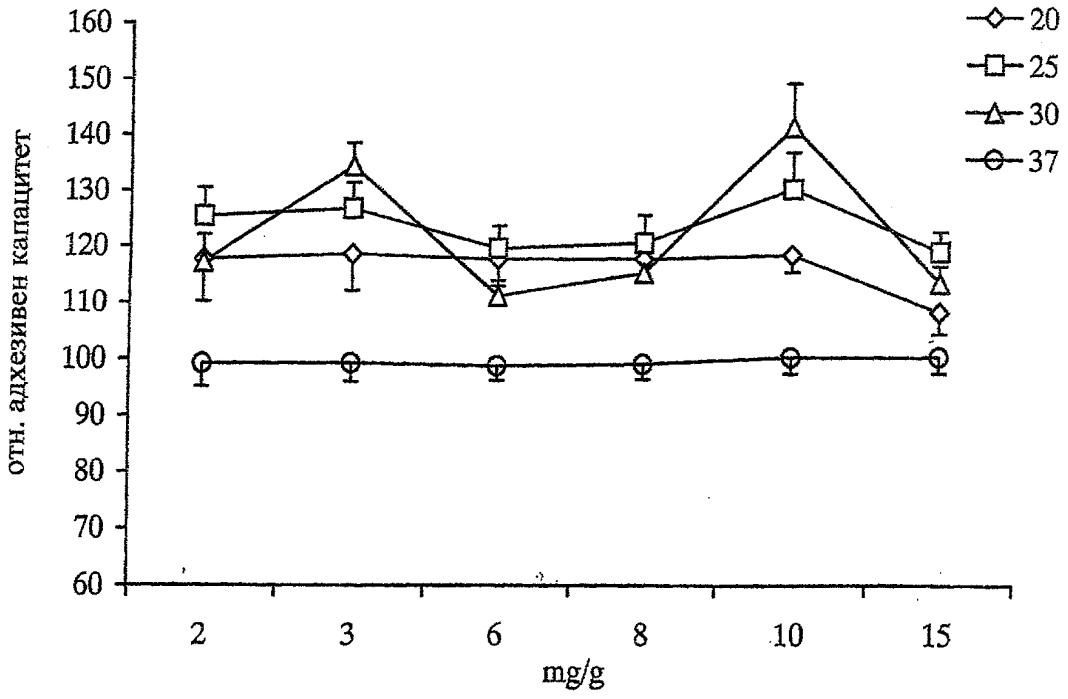
Фиг.3


20
25
30
37
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
отн. адхезивен капацитет
2
3
6
8
10
15
mg/g

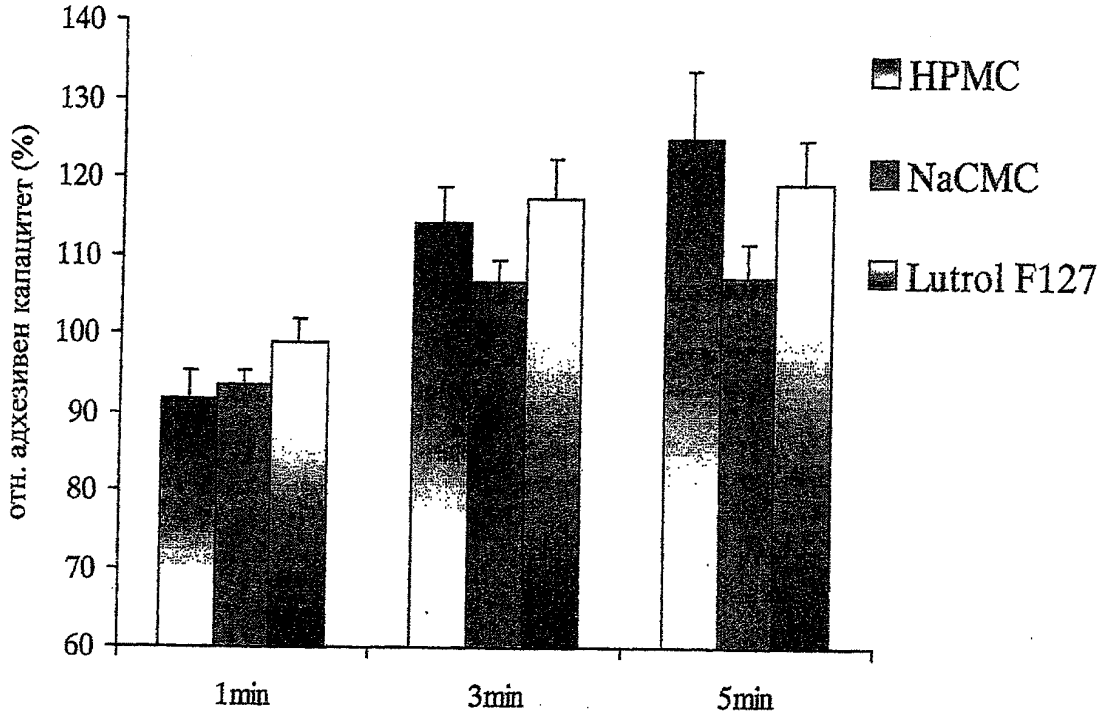
Фиг.4


20
25
30
37
130
120
110
100
90
80
70
60
отн. адхезивен капацитет
2
3
6
8
10
15
mg/g

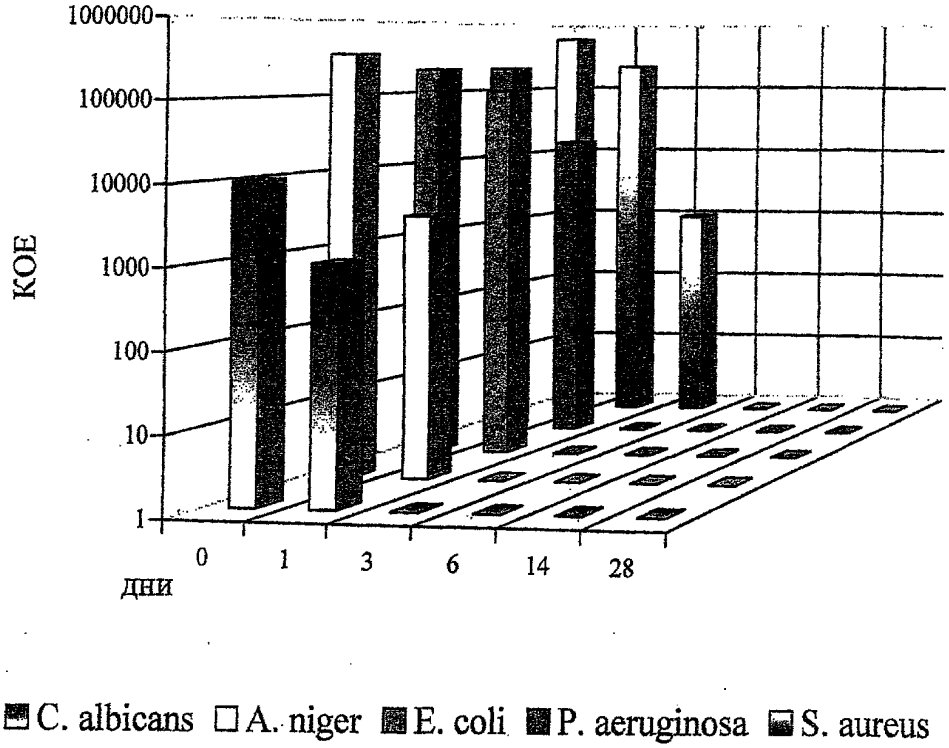
Фиг.5


160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
отн. адхезивен капацитет
2
3
6
8
10
15
mg/g
20
25
30
37

Фиг.6

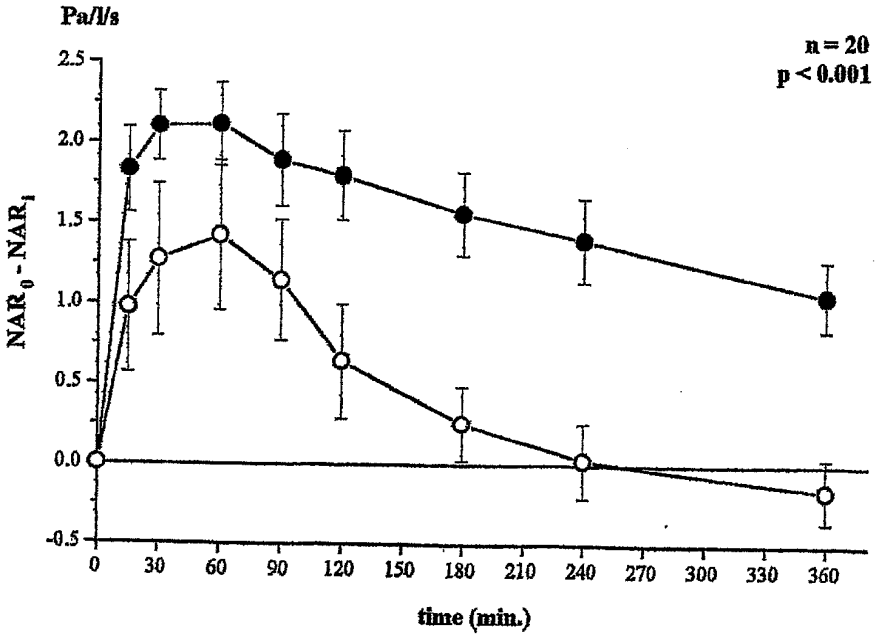

140
130
120
110
100
90
80
70
60
отн. адхезивен капацитет (%)
1min
3min
5min
HPMC
NaCMC
Lutrol F127

Фиг.7

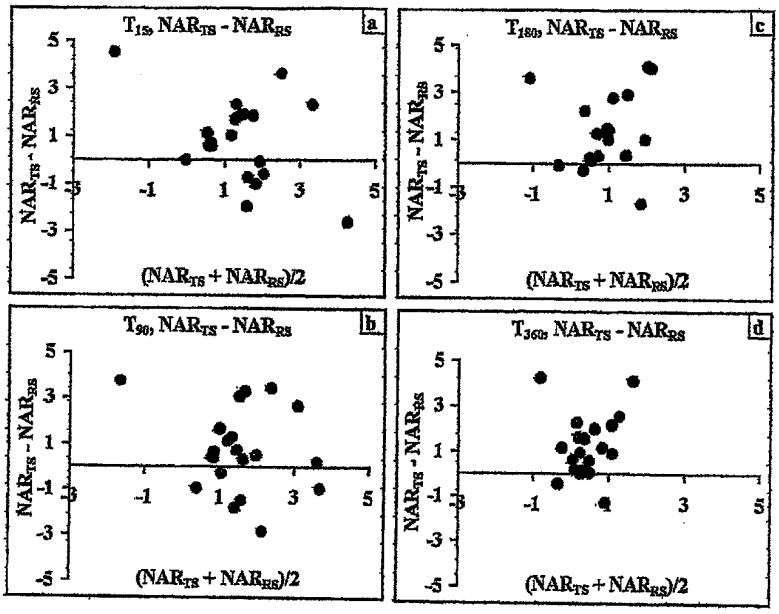


КОЕ - колония образуващи единици

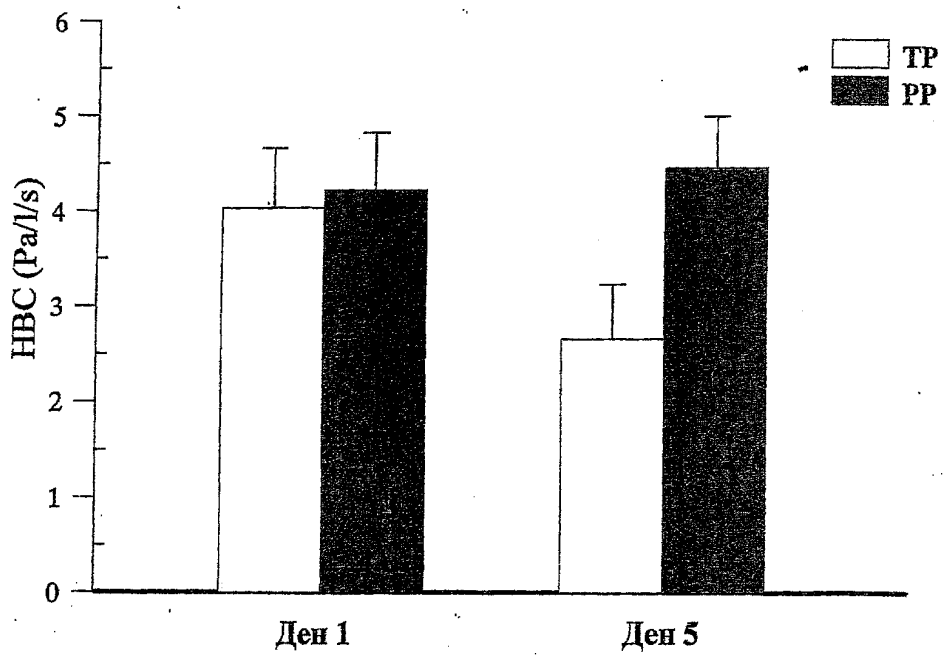
Фиг.8



Фиг.9



Фиг.10



Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р. Йовович

Пор. № 65625

Тираж: 40 ВК