



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

265 785

(11) (B1)

(13)

(51) Int. Cl.⁴

A 61 K 31/245

(22) Prihlášené 04 12 87

(21) PV 8855-87

(40) Zverejnené 10 02 89

(45) Vydané 15 12 89

(75)

Autor vynálezu

ČIŽMÁRIK JOZEF doc. RNDr. CSc., MATEJEKOVÁ VIERA RNDr. CSc.,
BELEŠOVÁ MARIE RNDr. CSc., BENEŠ LUDĚK doc. RNDr. DrSc., BRATISLAVA,
NOVÁK LADISLAV ing. CSc., PRIEVIDZA, RAČANSKÁ EVA RNDr. CSc., BRATISLAVA

(54) Spôsob solubilizácie bázy pentakaínu vo vodnom prostredí

(57) Riešením sa dosahuje možnosť aplikácie nového lokálneho anestetika - bázy pentakaínu jeho solubilizáciou vhodnými netoxickými solubilizačnými činidlami vo vodnom prostredí. Podstata riešenia spočíva v tom, že sa k 1 hmot. dielu bázy pentakaínu pridá 12 až 20 hmot. dielov s výhodou 16 až 18 hmot. dielov kyseliny palmitovej s 25 oxiránovými jednotkami a/alebo zmesi organických kyselín s počtom uhlíkov v molekule 14 až 18 s 25 oxidánovými jednotkami a takto pripravený koncentrát sa následne zrieduje na aplikačnú koncentráciu s výhodou za intenzívneho miešania.

Vynález sa týka spôsobu solubilizácie bázy pentakaínu vo vodnom prostredí prídavkom solubilizačného činidla k báze pentakaínu, pričom takto pripravený koncentrát sa zrieduje na aplikačnú koncentráciu.

Solubilizácia je technologický postup, ktorým možno prostredníctvom do systému pridaného solubilizačného činidla pripraviť termodynamicky stály a izotrópny roztok látky veľmi málo, alebo prakticky nerozpustnej v danom najčastejšie vodnom prostredí.

Ako solubilizačné činidlá sa v praxi používajú látky rozličnej chemickej povahy. V posledných rokoch sa v tomto smere osvedčili najmä tenzidy, t. j. povrchovoaktívnej látky neiónového charakteru. Neiónové tenzidy sa vyznačujú v porovnaní s iónovými typmi stálosťou v celom rozsahu pH, ako i zníženou reaktivitou a ďalšími ingredientami v pripravenom systéme.

Z hľadiska farmaceutickej aplikácie predstavuje solubilizácia postup, ktorý umožňuje vyriešiť ťažkosti vyplývajúce zo stále častejšieho výskytu účinných liečiv, ktoré sú nedostatočné, prípadne vôbec nerozpustné v danom rozpúšťadle. Pretože transport liečiv v organizme je zabezpečený vodnou cestou, je voda z fyziologického hľadiska najvhodnejším rozpúšťadlom.

Báza pentakaínu [trans -2-/1-pyrrolidiny]-cyklonexylester kyseliny 3-pentoxyfenyl-karbámovej] je potenciálne miestne anestetikum s vysokou anestetickou aktivitou a relatívne nízkou toxicitou. Podľa stupnice Československého liekopisu, 4. vydanie, je báza pentakaínu prakticky látka nerozpustná vo vode, t. j. 1,0 g sa rozpúšťa vo viac ako 10 000 g rozpúšťadla. Rozumie sa rozpustnosť pri 20 °C.

U pentakaínu možno na základe jeho difilnej štruktúry predpokladať určitú povrchovú aktivitu. Pentakaín sa prakticky nerozpúšťa vo vode, takže prípadne zníženie hodnôt povrchového napätia oproti vode je také nízke, že sa nedá bežnými metódami postrehnúť. Údaje o povrchovej aktivite pentakaínu možno odvodiť len nepriamo, z porovnania povrchového napätia roztokov solubilizovaného pentakaínu a roztokov samotného solubilizéru. Pentakaín znižuje napätie svojich roztokov o 0,001 5 Nm⁻¹ oproti roztokom solubilizéru s rovnakou koncentráciou, aká bola použitá na solubilizáciu pentakaínu.

Podstata solubilizácie bázy pentakaínu vo vodnom prostredí podľa vynálezu spočíva v tom, že sa k 1 hmot. dielu bázy pentakaínu pridá 12 až 20 hmot. dielov s výhodou 16 až 18 hmot. dielov kyseliny palmitovej s 25 oxiránovými jednotkami a/alebo zmesi organických kyselín s počtom uhlíkov v molekule 14 až 18 s 25 oxiránovými jednotkami a takto pripravený koncentrát sa následne zrieduje na aplikačnú koncentráciu s výhodou za intenzívneho miešania.

Medzi hlavné výhody postupu podľa tohto vynálezu patrí tá skutočnosť, že je možné pripraviť účinné liečivo vo vodnom roztoku, pričom je možné aplikovať solubilizované liečivo s vysokou anestetickou aktivitou. Podľa postupu pripravený solubilizačný systém bol ihneď po príprave i po jednoročnom stáťi pri laboratórnej teplote izotopný. Pripravený solubilizačný systém je možné pre využitie miestne-anestetickej aktivity pentakaínu riediť neobmedzene vodou na akúkoľvek nižšiu koncentráciu, pričom použité solubilizátory sú zdravotne nezávadné.

Spôsob solubilizácie bázy pentakaínu podľa vynálezu je ilustrovaný na nasledujúcich príkladoch:

Pr í k l a d 1

K 0,1 g bázy pentakaínu sa pridá 1,2 g solubilizéru kyseliny palmitovej s 25 oxiránovými jednotkami. Pripravený roztok je ihneď po príprave izotrópnym a po 24 h je anizotrópnym.

Pr í k l a d 2

K 0,1 g bázy pentakaínu sa pridá 1,9 g solubilizéra pozostávajúceho zo zmesi 85 % hmot.

kyseliny palmitovej, 10 % hmot. kyseliny stearovej a 5 % hmot. kyseliny myristovej s 25 oxiránovými jednotkami. Pripravený roztok bol ihneď po príprave izotropným a po 3 mesiacoch anizotropným.

P r í k l a d 3

K 0,1 g bázy pentakaínu sa pridá 1,0 g solubilizéra kyseliny palmitovej s 25 oxiránovými jednotkami a 0,7 g solubilizéra podľa zloženia v príklade 2. Pripravený roztok bol ihneď po príprave i po 6 mesiacoch izotropným.

P r í k l a d 4

K 0,1 g bázy pentakaínu sa pridá 1,0 g solubilizéra kyseliny palmitovej s 25 oxiránovými jednotkami. Pripravený roztok bol ihneď po príprave anizotropný.

P r í k l a d 5

K 0,1 g bázy pentakaínu sa pridá 1,8 g solubilizéra kyseliny palmitovej s 25 oxiránovými jednotkami. Pripravený roztok bol počas 1 roka izotropný.

Pre hodnotenie solubilizácie mohutnosti bol použitý nasledovný pracovný postup: Čírost roztokov, pripravených miešaním konštantného množstva pentakaínu so solubilizérom 1 rôznej koncentrácie sa hodnotila vizuálne oproti čiernemu pozadiu pri elektrickom zdroji svetla. Ako optimálna sa hodnotila najnižšia koncentrácia solubilizéra v roztoku, pri ktorom uvedené množstvo látky, poskytovalo ešte čirý roztok. 0,1 g látky sa zmiešavalo s pridaným množstvom solubilizéra. Pripravená zmes sa doplnila do 10 ml vodou a znovu sa premiešala. Pripravené solubilizáčny systémy sa hodnotili v troch základných časových intervaloch: ihneď po príprave, po uplynutí 24 hodín od prípravy, po 7 dňoch státi a po jednom roku pri laboratórnej teplote.

Zo závislosti povrchového napätia na koncentrácii solubilizátora a pentakaínu sa graficky určila kritická koncentrácia pre tvorbu micel samotného solubilizéra a systému pentakaín-solubilizátor. Kritická koncentrácia pre tvorbu micel kyseliny palmitovej s 25 oxidánovými jednotkami je $0,58 \cdot 10^{-3}$ mol/l, kritická koncentrácia pre tvorbu micel solubilizáčného systému je $0,1 \cdot 10^{-3}$ mol/l pentakaínu a $0,86 \cdot 10^{-3}$ mol/l solubilizéra, pri pomere zložiek 1:10.

Rozdeľovací koeficient pentakaínu v solubilizovaných systémoch sa stanovil vytrepaním a ustálením rovnováhy v systéme chloroform-voda.

Pre stanovenie pentakaínu v oboch fázach bola zvolená extrakčná titrácia odmerným roztokom laurylsíranu sodného. Priemerná hodnota rozdeľovacieho koeficientu pentakaínu v solubilizáčnom systéme bola 10,84 pri pomere pentakaínu a solubilizéra 1:16 a 11,58 pri pomere 1:18. Do chloroformovej fázy prešlo približne 88 % pentakaínu. Pri pomere pentakaínu a solubilizéra 1:16 až 1:18 neovplyvňuje množstvo solubilizéra hodnoty rozdeľovacieho koeficienta pentakaínu v solubilizáčnych systémoch. Solubilizér, ktorý je prakticky neobmedzene rozpustný vo vode má tiež vyššiu afinitu k chloroformu ako k vode. Dokazuje to podstatne vyššia spotreba odmerného roztoku pri titracii chloroformovej fázy slepého pokusu oproti vodnej fázy slepého pokusu.

Za účelom sledovania čistoty pentakaínu a zistenia prípadných interakcií pentakaínu a solubilizéra bola vykonaná chromatografická analýza solubilizáčnych systémov. Pre chromatografiu na tenkej vrstve silikagelu vyhovovala vyvíjajúca sústava chloroform-toluén-dietylamin/6:6:1; v kyvete sýtenej napred 45 minút parami rozpúšťadla bola primeraná hodnota R_F pentakaínu 0,72. Pri chromatografii v tejto aj v ďalších sústavách došlo vždy k rozdeleniu solubilizáčného systému, solubilizér zostával pri štarte.

Pri sledovaní priebehu spektra solubilizovaného systému v ultrafialovej oblasti sa ukázalo, že nedochádza k takým zmenám, ktoré by mali za následok posun maxim absorpcie pentakaínu, alebo ich vymiznutie. Absorpčné spektrum solubilizačného systému s pentakaínom o koncentrácii pentakaínu $c = 5,341 \cdot 10^{-5}$ mol/l vykazuje 4 absorpčné maximá pri 212 ± 2 nm, 238 ± 1 nm, 279 ± 1 nm, 285 ± 1 nm. Prítomnosť solubilizéru nepôsobí rušivo ani pri kvantitatívnej analýze bázy pentakaínu.

Pre stanovenie bázy pentakaínu v solubilizovanej forme vo vodnom roztoku bola použitá titrácia odmerným roztokom laurylsíranu sodného v dvojfázovom systéme voda-chloroform. Postup je založený na tvorbe ionových párov vo vodnom roztoku a ich extrahovateľnosti do organického rozpúšťadla. Priemerný obsah stanovený odmerným roztokom laurylsíranu sodného o $c = 0,01$ mol/l za vizuálnej indikácie konečného bodu titrácie na dimetylovú žlt bol 100, 25 % pri pomere pentakaínu a solubilizéra 1:16, pri pomere 1:18 nebol stanovený rozdiel priemerného obsahu štatisticky významný.

Pri farmakologickom hodnotení sa použil solubilizačný systém, ktorý obsahoval pentakaín a solubilizér v pomere 1:16. Miestna anestetická aktivita pentakaínu sa stanovila vo vzťahu k štandardom metódou podľa Vrba a Sekeru. Povrchovú účinnosť sa skúšala na rohovke králičieho oka, infiltračná aktivita na koži morčiat. Zisťovali sa tri koncentrácie látky, u ktorých znecitlivujúci účinok trval približne 10, 20 a 30 minút. Ako štandard sa použil prokaín pre infiltračnú, kokaín pre povrchovú anestéziu. Miestne anestetická aktivita solubilizovanej bázy pentakaínu je pri infiltračnej anestéze rovnaká ako aktivita roztoku prokaínu o $c = 0,02$ mol/l pri 36,5-krát nižšej molárnej koncentrácii. Aktivita pri povrchovej anestéze je rovnaká ako u roztoku kokaínu o $c = 0,01$ mol/l pri 185-krát nižšej molárnej koncentrácii. Hodnota indexu účinnosti pri infiltračnej anestéze je 36,5 pri povrchovej anestéze 185. Index účinnosti pentakaíniumchloridu je pri infiltračnej anestéze 76, pri povrchovej anestéze 135. Miestne anestetická aktivita bázy pentakaínu v solubilizačnom systéme klesla pri infiltračnej anestéze 0,5-krát, pri povrchovej anestéze sa zvýšila 1,4-krát oproti pentakaíniumchloridu. Pentakaín v solubilizačných systémoch sa pri povrchovej anestéze aplikuje v koncentráciách nižších ako je jeho koncentrácia pre tvorbu micel. Solubilizátor v tomto prípade spôsobuje relatívne zvýšenie anestetického účinku oproti pentakaíniumchloridu. Pri infiltračnej anestéze sú účinné koncentrácie rádovo vyššie ako kritická koncentrácia pre tvorbu micel solubilizovaného pentakaínu. Vytvorenie micel zjavne zhoršuje prechod pentakaínu biologickými membránami, čím možno vysvetliť aj pokles účinnosti pentakaínu v solubilizačných systémoch pri infiltračnej anestéze oproti pentakaíniumchloridu. Akútna toxicita pentakaínu v solubilizačnom systéme (LD_{50}) bola stanovená na bielych myšiach o hmotnosti 26 až 32 g. Aplikovaná koncentrácia solubilizovanej bázy pentakaínu. Spôsob aplikácie s.c. Stanovené hodnoty LD_{50} pre pentakaín bázu v solubilizačnom systéme je 110 ± 25 mg.kg⁻¹ a pre pentakaín chlorid 135 ± 41 mg.kg⁻¹. Pentakaín báza v solubilizačnom systéme je 1,2 razy toxickejší ako roztok chloridu pentakaínu. Rozdiely v toxicite sú však štatisticky nevýznamné.

P R E D M E T V Ý N Á L E Z U

Spôsob solubilizácie bázy pentakaínu vo vodnom prostredí, vyznačujúci sa tým, že sa k 1 hmot. dielu bázy pentakaínu pridá 12 až 20 hmot. dielov s výhodou 16 až 18 hmot. dielov kyseliny palmitovej s 25 oxiránovými jednotkami a/alebo zmesi organických kyselín s počtom uhlíkov v molekule 14 až 18 s 25 oxiránovými jednotkami a takto pripravený koncentrát sa následne zrieduje na aplikačnú koncentráciu s výhodou za intenzívneho miešania.