



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

213 167
(11) (B1)

(51) Int. Cl. C 07 D 295/00

(61)

(23) Výstavná priorita

(22) Prihlášené 31 10 80

(21) (PV 7366-80)

(40) Zverejnené 31 08 81

(45) Vydané 01 02 84

(75)

Autor vynálezu

ČIŽMÁRIK JOSEF doc.RNDr.CSc., MATEJEKOVÁ VIERA RNDr.CSc.,
BLEŠOVÁ MARIE RNDr. CSc., KŇAŽKO LADISLAV doc. dr. PhMR.CSc., BRATISLAVA
BOROVANSKÝ ALOIS doc. RNDr.PhMR.CSc., BRNO, NOVÁK LADISLAV ing.CSc.,
PRIEVIDZA, ŠVEC PAVOL MUDr.CSc. BRATISLAVA

(54)

Spôsob solubilizácie bázy heptakainu vo vodnom prostredí

Predmetom vynálezu o názve " Spôsob solubilizácie bázy heptakainu vo vodnom prostredí" je riešenie možnosti aplikácie nového lokálneho anestetika - bázy heptakainu, tým že tato báza sa solubilizuje vhodnými netoxickými solubilizačnými činidlami ve vodnom prostredí.

Vynález stanovuje podrobný postup solubilizácie bázy heptakainu s presným vymedzením solubilizačných činidiel a to ako z hľadiska ich chemickej štruktúry, tak aj z hľadiska kvantitatívneho vymedzenia.

Solubilizáciou pripravený systém možno následne riediť na požadovanú aplikačnú koncentráciu.

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

Solubilizácia je technologický postup, ktorým možno prostredníctvom do systému pridaného solubilizačného činidla pripraviť termodynamicky stály a izotropný 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. povrchovoaktívne látky neiónového charakteru. Neiónové tenzidy sa vyznačujú v porovnaní s iónovými typmi stálosťou v celom rozsahu pH, ako i zníženou reaktivitou s ďalšími ingredientami v pripravenom systéme.

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

Báza heptakainu /- 2(2-heptyloxyfenylkarbamoyloxy) etyl - piperidín/ je potenciálne miestne anestetikum s vysokou anestetickou aktivitou a relatívne nízkou toxicitou. Podľa stupnice Československého liekopisu, 3. vydanie, je báza heptakainu prakticky nerozpustná látka, t.j. 1,0 g sa rozpúšťa vo viac ako 10,000 ml rozpúšťadla. Rozumie sa rozpustnosť pri 20 °C.

Podľa tohto vynálezu sa spôsob solubilizácie bázy heptakainu vo vodnom prostredí, uskutočňuje tak, že sa k 1 hmot.dielu bázy heptakainu pridá 8 až 10 hmot.dielov, s výhodou 8 hmot. dielov, dekaetoxaméru kyseliny palmitovej a/alebo hexaetoxaméru-metylhexaetoxaméru kyseliny olejovej a takto pripravený koncentrát sa následne zrieduje na aplikačnú koncentraciu, s výhodou intenzívneho miešania.

Medzi hlavné výhody postupu podľa tohto vynálezu patrí tá skutočnosť, že je možné pripraviť účinné liečivo vo vodnom roztoku, čo je zvlášť výhodné, pretože voda je z fyziologického hľadiska najvhodnejším rozpúšťadlom, pričom je možné aplikovať solubilizované liečivo s vysokou anestetickou aktivitou. Podľa postupu pripravený solubilizačný systém bo ihneď po príprave i po jednoročnom státi pri laboratornej teplote izotropným. Pripravený solubilizovaný systém je možné pre využitie miestne-anestetickej aktivity heptakainu riediť neobmedzene vodou (na akúkoľvek nižšiu koncentraciu), pričom použité solubilizačné činidlá sú zdravotne nezávadné.

U heptakainu možno na základe jeho amfipatickej štruktúry predpokladať určitú povrchovú aktivitu. Heptakain sa prakticky nerozpúšťa vo vode, takže prípadné zníženie hodnôt povrchového napätia oproti vode je také nízke, že sa nedá bežnými metódami postrehnúť. Údaje o povrchovej aktivite heptakainu možno odvodiť len nepriamo, z porovnania povrchového napätia roztokov solubilizovaného heptakainu a roztokov samotného solubilizačného činidla. Heptakain znižuje napätie svojich roztokov o 0,0046 Nm⁻¹ oproti roztokom solubilizačného činidla s rovnakou koncentraciou, aké bola použitá na solubilizáciu heptakainu.

Z grafickej závislosti povrchového napätia na koncentrácii solubilizačného činidla a heptakainu sa určila kritická koncentrácia pre tvorbu micel solubilizačného činidla a systému heptakainu solubilizačného činidla. Kritická koncentrácia pre tvorbu micel dekaetoxaméru kyseliny palmitovej je 0,053 %, kritická koncentrácia pre tvorbu micel zmesi heptakainu a solubilizačného činidla v pomere 1 : 8 je 0,066 %.

Rozdeľovací koeficient heptakainu v solubilizačných systémoch sa stanovil vytrepáním solubilizovaného heptakainu do systému chloroform - voda a stanovením koncentrácie heptakainu vo vodnej chloroformovej fáze. Ako organická fáza sa zvolil chloroform, pretože umožňoval stanovenie heptakainu v oboch fázach extrakčnou titráciou odmerným roztokom laurylsíranu sodného. Priemerná hodnota rozdeľovacieho koeficientu heptakainu v solubilizačnom systéme bola 20,67 pri pomere heptakainu a solubilizačného činidla 1 : 8, 21,75 pri pomere 1 : 9 a 20,34 pri pomere 1 : 10. Do chloroformovej fázy prešlo vo všetkých troch prípadoch približne 95 % heptakainu. Rovnako aj solubilizačné činidlo, ktoré je prakticky neobmedzene rozpustné vo vode, má oveľa vyššiu afinitu k chloroformu ako k vode. Dokazuje to podstatne vyššia spotreba odmerného roztoku pri titrácii chloroformovej fázy slepého pokusu oproti vodnej fáze slepého pokusu. Pri pomere heptakainu a solubilizačného činidla 1 : 8 až 1 : 10 neovplyvňuje množstvo solubilizačného činidla hodnoty rozdeľovacieho koeficientu heptakainu v solubilizačných systémoch.

Pri farmakologickom hodnotení sa použil solubilizačný systém heptakainu, ktorý obsahoval heptakain a solubilizačné činidlo v pomere 1 : 8.

Miestneanestetická aktivita heptakainu sa stanovila vo vzťahu k štandardom metódou podľa Sekeru a Vrhu. Povrchová 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, 30 minút. Ako štandard sa použil pre infiltračnú anestézu prokain, pre povrchovú anestézu kokain. Miestneanestetická aktivita solubilizovanej bázy heptakainu je pri infiltračnej anestéze rovnaká ako aktivita roztoku prokainu o koncentrácii $c = 0,02$ mol/l pri 14-krát nižšej molárnej koncentrácii, aktivita pri povrchovej anestéze je rovnaká ako u roztoku kokainu o $c = 0,01$ mol/l pri 158-krát nižšej molárnej koncentrácii. Hodnota indexu účinnosti pri infiltračnej anestéze je teda 14, pri povrchovej anestéze 158. Index účinnosti chloridu heptakainia pri infiltračnej anestéze je 171, pri povrchovej anestéze 98. Miestneanestetická aktivita bázy heptakainu v solubilizačných systémoch klesla pri infiltračnej anestéze 12-krát, pri povrchovej anestéze sa zvýšila 1,6-krát oproti chloridu heptakainia. Chlorid heptakainia sa pri povrchovej a infiltračnej anestéze aplikuje v koncentráciách nižších ako je jeho kritická koncentrácia pre tvorbu micel. Heptakain v solubilizačných systémoch sa pri povrchovej anestéze aplikuje v nižších koncentráciách ako je jeho kritická koncentrácia pre tvorbu micel. Solubilizačné činidlo v tomto prípade spôsobuje relatívne zvýšenie anestetického účinku oproti chloridu heptakainia. Pri infiltračnej anestéze sú účinné koncentrácie rádovo vyššie ako kritická koncentrácia pre tvorbu micel solubilizovaného heptakainu. Vytvorenie micel zjavne zhoršuje prechod heptakainu biologickými membránami, čím možno vysvetliť aj pokles miestneanestetického účinku heptakainu v solubilizačných systémoch pri infiltračnej anestéze oproti chloridu heptakainia. Priemerný obsah heptakainu stanovený v prítom-

mosti solubilizačného činidla acidimetricky titráciou odmerným roztokom kyseliny chlo-
ristej $c_{\text{HClO}_4} = 0,01 \text{ mol/l}$ bol 97,75 % pri pomere heptakainu a solubilizačného činidla
1 : 8, 96,00 % pri pomere 1 : 9 a 98,01 % pri pomere 1 : 10. Priemerný obsah pri stanove-
ní samotného heptakainu bol 99,87 %.

Vo všetkých solubilizačných systémoch bol stanovený obsah heptakainu približne o 2 %
nižší ako obsah heptakainu stanovený za neprítomnosti solubilizačného činidla. Výsledky
boli matematicko-štatisticky vyhodnotené.

Bolo vykonané extrakčno-fotometrické stanovenie heptakainu v solubilizačnom systéme,
v ktorom pomer heptakainu a solubilizačného činidla bol 1 : 8. Pri vodnej fázy 4,2 možno
stanoviť touto metódou $5,52 \cdot 10^{-6}$ až $3,31 \cdot 10^{-7}$ mólu heptakainu. Z hodnôt molárnej absorban-
cie boli vypočítané koeficient korelácie a regresné koeficienty pre kalibračnú krivku.

Priemerný obsah heptakainu bol 99,22 % pri pomere heptakainu a solubilizačného činid-
la 1 : 8, 98,83 % pri pomere 1 : 9 a 98,75 % pri pomere 1 : 10. Namerané hodnoty boli ma-
tematicko-štatisticky vyhodnotené. Rozdiely v stanovenom obsahu heptakainu v jednotlivých
solubilizačných systémoch sú vzhľadom na mimoriadnu citlivosť metódy zanedbateľné. Pri
pomere heptakainu a solubilizačného činidla 1 : 8 až 1 : 10 neovplyvňuje množstvo solubili-
začného činidla stanovené hodnoty obsahu heptakainu v solubilizačných systémoch.

Priemerný obsah heptakainu stanovený v prítomnosti solubilizačného činidla extrakčnou
titráciou odmerným roztokom laurylsíranu sodného s $c = 0,01 \text{ mol/l}$ bol 100,25 % pri pomere
heptakainu a solubilizačného činidla 1 : 8, 100,12 % pri pomere 1 : 9 a 99,98 % pri pomere
1 : 10. Priemerný obsah pri stanovení samotného heptakainu bol 99,37 %. V solubilizačných
systémoch bol stanovený obsah heptakainu o 0,6 % až 0,9 % vyšší ako obsah heptakainu sta-
novený za neprítomnosti solubilizačného činidla. Výsledky boli matematicko-štatisticky
vyhodnotené. Prítomnosť solubilizačného činidla zvyšovala spotrebu odmerného roztoku na
slepý pokus. Farebný prechod indikátora v konečnom bode titrácie bol menej ostrý ako pri
titrácii heptakainu. Solubilizačné činidlo zvyšuje stanovený obsah heptakainu v solubili-
začných systémoch oproti stanoveniu samotného heptakainu. Rozdiely v stanovenom obsahu
heptakainu v jednotlivých solubilizačných systémoch neboli výrazné. Možno teda predpokla-
dať, že množstvo solubilizačného činidla v solubilizačnom systéme, ako pomer heptakainu
a solubilizačného činidla je 1 : 8 až 1 : 10, neovplyvňuje stanovené hodnoty heptakainu.

Pre hodnotenie solubilizačnej mohutnosti bol použitý nasledovný pracovný postup:
Čirosť roztokov pripravených miešaním konštantného množstva heptakainu so solubilizačným
činidlom o rôznej koncentrácii sa hodnotila vizuálne oproti čiernemu pozadiu pri elekt-
rickom zdroji svetla. Ako optimálna sa hodnotila najnižšia koncentrácia solubilizačného
činidla v roztoku, pri ktorej uvedené množstvo látky poskytovalo ešte číry roztok. 0,05 g
látky sa miešalo s pridaným množstvom solubilizačného činidla. Pripravená zmes sa do-
plnila do 10 ml vodou a znovu sa premiešala. Pripravené solubilizačné systémy sa hodno-
tili v troch základných časových intervaloch: ihneď po príprave, po uplynutí 24 hodín
od prípravy, po 7 dňoch státia a po jednom roku pri laboratórnej teplote.

Príklad 1

K 0,05 bázy heptakainu sa pridá 0,2 g solubilizačného činidla dekaetoxaméru kyseliny

213 187

palmitovej. Uvedeným postupom pripravený roztok ihneď po príprave je anizotropný.

Príklad 2

K 0,05 g bázy heptakainu sa pridá 0,35 g solubilizačného činidla dekaetoxaméru kyseliny palmitovej. Uvedeným postupom pripravený solubilizačný systém je ihneď po príprave izotropný a po uplynutí 24 hodín od prípravy sa stáva anizotropným.

Príklad 3

K 0,05 g bázy heptakainu sa pridá 0,40 g solubilizačného činidla dekaetoxaméru kyseliny palmitovej. Uvedeným postupom pripravený solubilizačný systém je ihneď po príprave i po jednoročnom státi pri laboratornej teplote izotropným.

Príklad 4

K 0,05 g bázy heptakainu sa pridá 0,40 g solubilizačného činidla, pozostávajúceho z 0,30 g dekaetoxaméru kyseliny palmitovej a 0,10 g hexaetoxaméru - metylhexaetoxaméru kyseliny olejovej. Uvedeným postupom pripravený solubilizačný systém je ihneď po príprave i po uplynutí 24 hodín od prípravy pri laboratornej teplote izotropným.

Príklad 5

K 0,05 g bázy heptakainu sa pridá 0,40 g solubilizačného činidla hexaetoxaméru - metylhexaetoxaméru kyseliny olejovej. Uvedeným postupom pripravený solubilizačný systém je ihneď po príprave i po uplynutí troch mesiacov pri laboratornej teplote izotropným.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Spôsob solubilizácie bázy heptakainu vo vodnom prostredí, vyznačujúci sa tým, že sa k 1 hmot. dielu bázy heptakainu pridá 8 až 10 hmot. dielov, s výhodou 8 hmot. dielov, dekaetoxaméru kyseliny palmitovej a/alebo hexaetoxaméru-metylhexaetoxaméru kyseliny olejovej a takto pripravený koncentrát sa následne zrieduje na aplikačnú koncentráciu, s výhodou za intenzívneho miešania.