



УКРАЇНА

(19) UA (11) 27242 (13) C2

(51) 6 C07D271/04, C07D295/30,  
A61K31/41, C08B37/16МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

## ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) КОМПЛЕКС ВКЛЮЧЕННЯ 3-МОРФОЛІНОСІДНОНІМІНУ, АБО ЙОГО СОЛЕЙ, АБО ЙОГО ТАУТОМЕРНОГО ІЗОМЕРУ, ЩО МАЄ АНТИШЕМІЧНИЙ ЕФЕКТ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ**

(21) 93060611/SU

(22) 28 03 1991

(24) 15 08 2000

(86) PCT/HU91/00013 (28 03 1991)

(31) 1869 /90, 1869/90

(32) 27 06 1990, 28 03 1990

(33) HU

(46) 15 08 2000, Бюл. №3, 2000 р.

(72) Вікмон Марія (HU), Сейтлі Йожеф (HU), Сенте Лайош (HU), Гаал Йожеф (HU), ХЕРМЕЦ Іштван (HU), Ховат Агнеш (HU), Мармарош Каталін (HU), Хорват Габор (HU), Мункачі Ірейн (HU)

(73) ТЕРЕЙБЛ ІНДАСТРІЗ С А (FR)

(56) 1 US, патент № А 3,312,690 (MASUDA)

04 04 67

2 EP патент № А2 0 295 476 (EDMOND) 21 12 88

(57) 1 Комплекс включення 3-морфолиносиднонимина или его солей, или его таутомерного изомера с циклодекстрином или его производным, обладающий антиишемическим эффектом

2 Комплекс включення по п 1, отличающийся тем, что циклодекстрином является ионный водорастворимый циклодекстрин с молекулярной массой менее 10000

3 Комплекс включення по п 1, отличающийся тем, что циклодекстрином является гидроксипропил-β-циклодекстрин

4 Комплекс включення по п 1, отличающийся тем, что циклодекстрином является гептакис-2,6-О,О-диметил-β-циклодекстрин

5 Комплекс включення по п 1, отличающийся тем, что циклодекстрином является гептакис-2,3,6-три-О-метил-β-циклодекстрин

6 Комплекс включення по п 1, отличающийся тем, что циклодекстрином является (β- или γ-циклодекстрин

7 Способ получения комплекса включення 3-морфолиносиднонимина или его соли, или его таутомерного изомера с циклодекстрином или его производными, отличающийся тем, что проводят а) взаимодействие 3-морфолиносиднонимина или его соли с циклодекстрином или его производными в водном растворе и выделение комплекса из раствора путем удаления воды, или проводят б) энергичное размалывание смеси 3-морфолиносиднонимина или его соли с циклодекстрином или его производными

8 Способ по п 7, отличающийся тем, что в качестве производного циклодекстрина используют ион-

ный водорастворимый циклодекстрин с молекулярной массой менее 10000, гептакис-2,6-О,О-диметил-β-циклодекстрин или гидроксипропил-β-циклодекстрин или гептакис-2,3,6-три-О-метил-β-циклодекстрин либо β- или γ-циклодекстрин

9 Способ по п 7 или 8, отличающийся тем, что стабильный комплекс включення 3-морфолиносиднонимина или его соли, или таутомерного изомера с циклодекстрином или его производными выделяют из раствора путем лиофилизации, сушки с распылением, вакуумным концентрированием при низких температурах или вакуумной сушки

10 Фармацевтическая композиция для лечения ишемической болезни сердца, содержащая активный ингредиент и фармацевтически приемлемые адъюванты, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента она содержит стабильный комплекс включення 3-морфолиносиднонимина или его соли, или таутомерного изомера с циклодекстрином, или его производным в эффективном количестве

11 Фармацевтическая композиция по п 10, отличающаяся тем, что в качестве циклодекстрина или его производного она содержит соединения, выбранные из ряда ионный водорастворимый циклодекстрин с молекулярным весом менее 10000, гептакис-2,6-О,О-диметил-β-циклодекстрин, гидроксипропил-β-циклодекстрин, гептакис-2,3,6-три-О-метил-β-циклодекстрин либо β- или γ-циклодекстрин

12 Фармацевтическая композиция по п 10 или 11, отличающаяся тем, что она предназначена для перорального приема

13 Способ получения фармацевтической композиции путем смешения эффективного количества активного ингредиента и фармацевтически приемлемых адъювантов, отличающийся тем, что в качестве активного ингредиента используют стабильный комплекс включення 3-морфолиносиднонимина или его соли, или его таутомерный изомер с циклодекстрином или его производным в эффективном количестве

14 Способ лечения ишемической болезни сердца, отличающийся тем, что пациенту назначают эффективное количество фармацевтической композиции, содержащей стабильный комплекс включення 3-морфолиносиднонимина или его соли, или

(19) UA (11) 27242 (13) C2

таутомерного изомера с циклодекстрином, или его производным в сочетании с фармацевтически приемлемыми адъювантами

Приоритет по признакам

28 03 90 - признаки, касающиеся комплекса включения 3-морфолиносиднонимина или его соли с циклодекстрином, или его производным, способа получения этого комплекса включения, фармацевтической композиции, включающей указанный комплекс, способа ее получения и способа лече-

ния с использованием указанного комплекса.

27 06 90 - признаки, касающиеся комплекса включения таутомерного изомера 3-морфолиносиднонимина или его соли с циклодекстрином или его производным, способа получения этого комплекса включения, фармацевтической композиции, включающей указанный комплекс, способа ее получения и способа лечения с использованием указанного комплекса

Данное изобретение относится к комплексам включения 3-морфо-лино-сиднонимина (SIN – 1) или его солей, или его таутомерная форма "А" с открытым кольцом (SIN – 1А N-нитрозо-N-морфолино-амино-ацетонитрил) с производными циклодекстрина, к способу их получения, а также к фармацевтическим композициям, содержащим их в качестве активного компонента

Форма с открытым кольцом "А" играет важную роль, ее образование преобладает при освобождении радикала NO (окись азота)

Молсидомин (N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимин, SIN – 10) является хорошо известным средством против стенокардии. В терапии он широко применяется для лечения и предупреждения ангиоспазмов в случае сердечной недостаточности в состоянии инфаркта сердца. Терапевтический эффект Молсидомина можно приписать его первому активному метаболиту, 3-морфолинсиднонимину, который генерируется в основном в печени в результате ферментативного гидролиза и последующего действия фермента декарбоксилазы. Таким образом, SIN – 1 обладает терапевтическими преимуществами по сравнению также с Молсидомин, то есть его эффект наступает быстрее и является более определенным.

Его недостатком является применение только в виде внутривенных инъекций.

Производные сиднонимина исключительно чувствительны к воздействию света. При облучении искусственным или естественным светом, даже в течение короткого промежутка времени, они быстро разлагаются. В процессе фотолиза образуются фармакологически неактивные, но безвредные продукты разложения, в частности, морфолин, аммиак, этиловый спирт, двуокись углерода. Целью некоторых патентов является фотостабилизация производных сиднонимина путем введения различных добавок (Описание изобретения к Европатенту № 206219 и к патенту GFP № 3 346 638).

Отрицательного эффекта фоточувствительности можно избежать при хранении в соответствующих условиях сухого вещества, а также растворов (в плотно закрытой темной колбе, обернутой черной бумагой).

Производные сиднонимина чувствительны к экстремальным значениям pH и быстро разлагаются. Конечным продуктом химического и метаболического разложения Молсидомина является SIN 1C (цианометилден-аминаморфолин), неактивный метаболит. При использовании SIN – 1 в качестве медикамента возникают проблемы химичес-

кой стабильности. Вещество быстро разлагается в нейтральном водном растворе, чувствительно к значению pH и стабильно только в сильноокислой среде (pH 1-2). При pH выше 2 оно быстро разлагается до неактивного метаболита SIN 1C, что связано с потерей терапевтической активности. Трансформация SIN 1 – SIN 1C является результатом катализируемого основаниями каталитического разложения. Процесс сильно зависит от величины pH, то есть для того, чтобы степень разложения достигла 10 % (SIN – 1C), необходимо 53 сек при pH 8, 15 часов при pH 6, 67 дней при pH 4 и 13 лет при pH 1-2 (Chem Pharm Bull 19/6, 1079, 1971).

SIN – 1 также разлагается в разбавленном водном растворе при хранении в рассеянном свете уже через 1-3 дня. Разложение можно проследить непосредственно по УФ-спектру. Максимум поглощения сдвигается постепенно с 291 ± 1 нм до 273 ± 1 тогда как величина поглощения возрастает непрерывно, что согласуется с литературными данными. Величина  $\lambda_{\max}$  для SIN 1 составляет 291 ± 1 нм, удельный коэффициент поглощения  $A_{1\text{ см}}^{1\%} = 520$ , тогда как для SIN 1C 278 ± 1 нм, его молярный коэффициент поглощения  $\epsilon = 17000 A_{1\text{ см}}^{1\%} = 1220$ .

При пероральном введении SIN 1 неэффективен, при pH 1-2 находится в сильно ионизованном состоянии, которое предпочтительно в смысле химической стабильности, но, с другой стороны, не благоприятствует ресорбции из желудочно-кишечного тракта. В свете вышеизложенных факторов, SIN 1 при движении из кишечника при более высоких значениях pH быстро превращается в неактивный метаболит SIN 1C. Этому превращению благоприятствуют низкие дозы SIN 1, поскольку при низких концентрациях (порядка  $\mu$  /мл) гидролитическое разложение более явно выражено.

SIN 1 поступает на рынок в виде гидрохлорида, для внутривенного введения в виде ампул с лиофилизированным порошком, содержащих по 2 мг активного ингредиента и 40 мг сорбита. Содержимое ампулы нужно перед использованием растворить в 1 мл дистиллированной воды. Целью данного изобретения является получение такого нового агента, с помощью которого можно затруднить трансформацию SIN 1 → SIN 1C даже в нейтральном водном растворе и, соответственно, при физиологических значениях pH.

Известно, что образование комплекса с декстрином является подходящим способом стабилизации различных агентов по отношению к действию тепла, света и к основному или кислотному гидролизу (Srejtly Cyclodextrin Technology,

Kluner, 1988, pp 211-217)

По ходу исследований мы выяснили, что циклодекстрины сами по себе эффективно стабилизируют разбавленные водные растворы, полученные из композиций для инъекций, содержащих SIN 1

Наличие взаимодействия между SIN 1 и циклодекстринами было доказано с помощью следующей последовательности испытаний

из композиций для инъекций, содержащих SIN 1, готовят водный раствор концентрации около 10 мкг/мл, и растворяют в полученных растворах при перемешивании 20-40 мг циклодекстрина или производного циклодекстрина

Растворы хранили при комнатной температуре (20-22 °C) при рассеянном освещении и через определенные промежутки времени (ежедневно) снимали УФ-спектры растворов в интервале длин волн 220-350 нм. Для контроля применяли, соответственно, только водный раствор 0,05 н раствора хлористоводородной кислоты. Проверили pH растворов циклодекстринов – с целью определить, не изменяют ли существенно циклодекстрины и, соответственно, его производное, значения pH воды. Значения pH используемых растворов циклодекстринов большей концентрации отличались от pH дистиллированной воды только в пределах  $\pm 0,2$ . Нами обнаружено, что сдвиг спектра УФ подавляло добавление ЦДPS 1 растворимого ионного полимера  $\beta$ -циклодекстрина (средняя молекулярная масса 3500, содержание  $\beta$ -ЦД 54%, содержание COO- 4,2 %) (патент Венгрии № 181 101). Сдвиг спектра не выявлялся даже после хранения в течение 2 недель, тогда как сохранявшиеся в аналогичных условиях водные растворы превращались практически полностью в SIN 1C за 2-3 дня.

Явно выражен также замедляющий, затрудняющий разложение эффект Димеба (DIMEB = 2,6-ди-О-метил- $\beta$ -циклодекстрин). В присутствии 20 мг/мл Димеба на спектре раствора после хранения в продолжении 6 дней был выявлен сдвиг всего лишь около 1 нм. Исследован также стабилизирующий эффект Тримеба (TRIMEB = 2,3,6-три-О-метил- $\beta$ -циклодекстрин),  $\gamma$ -ЦД,  $\beta$ -ЦД и гидроксипропил- $\beta$ -ЦД. Ряд эффективности, выведенный из величин сдвигов УФ-спектра, выглядит следующим образом

ЦДPS 1 >> Димеб > Тримеб >  $\beta$ -CO<sub>2</sub> HP  $\beta$  CO

Из оценки влияния, которое оказывают различные циклодекстрины на гидролитическое разложение SIN 1 и, в частности ЦДPS 1, можно сделать вывод о наличии комплексного взаимодействия

В вышеописанной серии испытаний циклодекстрины и, соответственно, их производные использовались в очень большом избытке (10 мкг/мл SIN 1 против ~ 20 мг/мл циклодекстрина)

Последовательность испытаний повторили в том же порядке, но ЦДPS 1 вводили только в 10-кратном, 20-кратном избытке, что соответствует весовому соотношению SIN 1 : ЦДPS 1 в комплексе, содержащем, соответственно, 10 %, 5 % активного ингредиента. Низкая терапевтическая доза SIN 1 позволяет использовать комплекс, содержащий менее 5 % активного ингредиента, что соответствует молярному соотношению SIN 1 : ЦДPS 1 = 1 : 2. В таком диапазоне концентраций стехиометрическое измерение не дает описательной картины, по этой причине степень разложения определяли тонкослойной хроматографией следующим образом

Порцию раствора 10 л добавили по каплям на силикагелевую пластинку Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (10x10 см, Merck). Подвижная смесь циклогексан : этилацетат в отношении 1 : 1. Ванну со смесью растворителей выдерживали в течение 30 минут для насыщения. На пластинку добавили также по каплям эталонный раствор. После нанесения пятна пластинку высушили в токе холодного воздуха, защищая от света, и оставили до подъема подвижной фазы на высоту 15 см. В это время ванна с растворителями находилась в темном месте. После испарения растворителя пластинку визуально исследовали в УФ-свете с длиной волны 254 нм. SIN 1 проявился при R<sub>f</sub> 0,05, а SIN 1C – при R<sub>f</sub> 0,36. В каждом случае нами обнаружено, что в растворах, содержащих ЦДPS 1, интенсивность пятна SIN 1C визуально меньше, чем в водных растворах.

Поскольку превращение SIN 1 в неактивный метаболит в значительной степени зависит от величины pH, измерения проводились в фосфатных буферах с pH 6,4, 7,0 и 7,6 согласно фармакопее. В каждом случае сравнивали буфер и буферные растворы, содержащие 20 мг/мл ЦДPS 1, все они подвергались УФ-спектрофотометрии после соответствующего разбавления водноспиртовой смесью, исследовалась интенсивность продукта разложения SIN 1 с помощью тонкослойной хроматографии.

Результаты спектрофотометрических измерений сведены в табл. 1

Таблица 1. Изменение  $\lambda_{\max}$  в зависимости от времени (1 мг/мл SIN 1 + 20 мг/мл ЦДPS 1)

Время (дни)	$\lambda_{\max}$		
	pH 6,4 буфер + ЦДPS 1	pH 7,0 буфер + ЦДPS 1	pH 7,6 буфер + ЦДPS 1
После приготовления			
0	291,5 291,9	290,6 291,0	291,2 290,9
1	289,0 290,5	280,4 285,5	276,4 278,8
4	284,9 288,5	– –	– –
6	279,8 283,9	277,3 278,8	277,6 277,9

Уменьшение максимального значения длины волны примерно на 13 нм (с 291 нм по 278 нм) соответствует полному разложению SIN 1 до SIN 1C

В буфере с pH 6,4 в присутствии ЦДПС 1 даже через 6 дней  $\Delta\lambda = 7$  нм, в противоположность контрольной величине  $\Delta\lambda = 12$  нм. Воспроизводимость УФ-максимума в данных условиях находилась в пределах  $\pm 0,5$  нм, и, таким образом, разницу можно считать значительной. Через 1 день хранения разницу  $\Delta\lambda$  все еще можно было измерить, напротив, при pH 7,6 стабилизирующий эффект ЦДПС 1 едва ли превалирует более длительный период времени.

В подвергавшихся тестам растворах молярное отношение SIN 1 ЦДПС 1 составляло около 1:2, что является необходимым минимумом для комплексообразования в растворе. Стабилизирующий эффект в растворе 10-кратного избытка (10 мг/мл), соответствующего молярному отношению 1:1, ЦДПС 1 едва имеет место. Степень разложения можно также проследить с помощью тонкослойной хроматографии. Интенсивность пятна SIN 10, выявленного при  $R_f$  0,36 в буфере с pH 6,4, отличалась заметно даже после хранения в продолжение недели, в буфере с pH 7 и 7,6 после хранения в течение 1 дня наблюдалось ощутимое различие в интенсивности пятна SIN 1 при  $R_f$  0,04. В буфере с pH 7 все еще заметен был неизмененный SIN 1, тогда как при pH 7,6 он практически не определялся.

Равновесие диссоциации комплекса в растворе можно сместить за счет добавления избытка циклодокстрина. При введении предельно большого избытка (1000, 2000-кратного) на спектре композиции для инъекций был выявлен сдвиг всего  $\Delta\lambda + 1$  нм – в дистиллированной воде после хранения в течение 1 недели, в то время как контрольный раствор практически разложился.

Количественные изменения степени разложения проводились также методом ЖХВР.

Условия разделения SIN 1 – SIN 1C методом ЖХВР

Оборудование: модуль подачи растворителя Bichman 114 M, детектор переменной длины волны 165, интегратор Hewlett – Packard 3396A.

Колонка: колонка для аналитических целей Uelrasphere ODS 4,6x150 мм 5  $\mu$

Элюент	0,05 М ацетат натрия	700 мл
ацетонитрил		300 мл
тетрагидрофуран		2 мл
скорость течения		1,0 мл/мин
давление		120 бар
длина волны измерения		278, 290 нм
объем образца		20 $\mu$ л
чувствительность		0,1 А
скорость движения бумаги		0,5 см/мин
время удерживания $t_R$ SIN 1		2,9 мин
$t_R$ SIN 1C		4,2 мин

Результаты

1 Растворы SIN 1 концентрации 0,5 мг/мл в фосфатном буфере хранили, защищая от света, при комнатной температуре. Для образования комплекса вводили 50 мг/мл (100-кратное количество) ЦДПС 1. После хранения в течение 5 недель снимали хроматограммы ЖХВР.

#### Анализ хроматограммы

Активный ингредиент, содержание	контроль*	ЦДПС 1-комплекс
SIN 1	0,016	0,17
SIN 1C	0,23	0,16

\*Примечание: Данные контрольных измерений относятся к дистиллированной воде, а не к буферу.

ЦДПС 1, вводимый в 100-кратном весовом избытке (в молярном отношении около 10:1), в значительной степени затрудняет разложение SIN 1.

1 Полученный результат находится в соответствии с результатами тонкослойной хроматографии.

2 Испытания проводились также в фосфатном буфере с pH 7, с аналогичными концентрациями (0,5 мг/мл SIN 1 и 50 мг/мл ЦДПС 1).

Исследовали хроматограммы, полученные после хранения в течение 4 дней.

#### Анализ хроматограммы

Активный ингредиент, содержание мг/мл	Контроль	ЦДПС 1-комплекс
SIN 1	0,041	0,23
SIN 1C	0,125	0,064

Значения pH растворов после хранения

контроль – 6,57,

ЦДПС 1 – 6,2

Можно считать доказанным, что в пределах применяемых концентраций, ЦДПС 1 затрудняет, даже при pH 7, превращение SIN 1 в SIN 1C, которое представляет собой неактивный метаболит.

Далее мы провели испытания на стабильность инъекций SIN 1 в разбавленном водном растворе.

Из ампулы, в которой содержался лиофилизированный порошок SIN 1, был приготовлен водный раствор концентрации 50 г/мл, после чего было добавлено 20 мг/мл ЦДПС 1. Растворы хранились при комнатной температуре и время от времени в них определялось количество продукта разложения SIN 1C.

Анализировали хроматограммы, снятые через 1, 4, 11 дней.

#### Анализ хроматограммы

##### Содержание SIN 1C, $\mu$ г/мл

Время (дни)	Контроль	Комплекс с ЦДПС 1
Исходный	0,1	0,1
1 день	0,8	0,6
4 дня	3,9	0,94
11 дней	5,8	1,8

Таким образом, целью данного изобре-

ния является комплекс SIN 1 с производным циклодекстрина и его получение, комплекс, стабильный в водной системе даже при pH организма, у которого превращение в неактивный метаболит SIN 1C затруднено введением производного циклодекстрина

Причем комплексы SIN 1 с циклодекстринами, в частности с ЦДPS 1, комплекс после приготовления содержит значительные количества действия обусловлены замедленным выделением окиси азота из связанного в комплекс SIN 1

В таблице II приводится содержание комплексов SIN 1 с различными декстринами, полученных согласно примеру 2, которое измерялось непосредственно после получения с помощью ЖХВР. Как стандарт использовали физическую смесь SIN 1 того же состава, приготовленную таким же способом с лактозой

Таблица II

(Образец) Комплекс Содержание SIN 1A, % (приводится в эквиваленте SIN 1C)	
SIN 1 – ЦДPS 1	1,27
SIN 1 – $\beta$ – ЦД	0,08
SIN 1 – Димеб	0,6
SIN 1 – HP	0,115
SIN 1 – лактоза = контроль	–

#### Результаты и выводы

Релаксирующие эффекты комплексов SIN 1-циклодекстринов и нормального SIN 1 исследовали при концентрации 1 и 2 М

Все четыре комплекса релаксировали длительное сокращение деполяризованных калиевых скоплений с максимальным эффектом 43-53 % SIN 1 (1  $\mu$  М) оказался несколько более эффективным – релаксация 58 %

Максимальная релаксация зарегистрирована для комплексов SIN 1 в интервале от 23 до 32 минут после употребления, тогда как  $T_{max}$  для SIN 1 наступала через 18 минут. Эта разница статистически значительна. Продолжительность действия, измеренная как  $T/2$ , оказалась больше в случае комплексов с циклодекстрином (от 62 до 83 мин), чем для SIN 1 (47 мин). Эта разница также оказалась статистически заметной. Таким образом, комплексы SIN 1-циклодекстринов продемонстрировали более мягкое начало и большую продолжительность действия, чем нормальный SIN 1

В связи с тем, что, как предполагают, релаксирующий эффект SIN 1 обусловлен выделением окиси азота в результате процесса окислительного разложения, можно сделать вывод о замедлении процесса разложения в результате образования комплексов SIN 1 с циклодекстринами. Таким образом, более мягкое начало и большая продолжительность действия обусловлены, по-видимому, замедленным выделением окиси азота из комплексов SIN 1-циклодекстринов

В соответствии с вышеприведенными фактами, изобретение относится к комплексам включения 3-морфолино-сиднонимина или его солей, или его таутомерного изомера формы "А" с открытым кольцом, с производными циклодекстрина

В качестве производного циклодекстрина комплексы включения по данному изобретению содержат преимущественно ионный водорастворимый полимер циклодекстрина (ЦДPS 1) (молекулярный вес < 10000), гептакис-2,6-диметил- $\beta$ -циклодекстрин (Димеб), гептакис-2,3,6-три-О-метил- $\beta$ -циклодекстрин (Тримеб) и  $\beta$ - или  $\gamma$ -циклодекстри

Для получения твердого комплекса включения можно использовать также гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин

Комплексы включения по данному изобретению получают по реакции взаимодействия 3-морфолино-сиднонимина или его солей в растворителе с производным циклодекстрина, и при желании комплекс выделяют из раствора путем удаления воды либо очень энергичным размыванием смеси 3-морфолино-сиднонимина или его солей и производного циклодекстрина

Выделять комплекс из раствора можно путем лиофилизации, сушкой с распылением, выпариванием под вакуумом при низких температурах и вакуумной сушкой

Растворяют SIN 1 вместе с 1-40 молями ЦДPS 1 или Димеба в 1-500 мл дистиллированной воды, что рассчитывается на 1 моль активного ингредиента, после чего осуществляют обезвоживание, как указывалось выше. Молярное отношение полимера ЦДPS 1 вычисляется на  $\beta$ -ЦД. Таким образом, при введении полимера с содержанием  $\beta$ -ЦД 50 % и средней молекулярной массой 3500 состав комплекса с соотношением 1:1 соответствует примерно 8 %, а молярное отношение 2:1 – примерно 4,5 %

Взаимодействие комплекса в растворе иллюстрировалось тестом на проникновение через мембрану

Использовали целлофановую мембрану visking – типа (средний диаметр пор 24Å). В donorную ячейку поместили водный раствор SIN 1 концентрации 1 мг/мл, тогда как в приемное отделение аппарата с мембраной находилась дистиллированная вода. Растворы перемешивали магнитной мешалкой и выдерживали при  $37 \pm 1^\circ \text{C}$ . Через соответствующие промежутки времени отбирали пробы приемного раствора и измеряли концентрацию SIN 1, проникшего из donorной ячейки, с помощью УФ-спектрального анализа

Испытания повторили в присутствии различных циклодекстринов при различных концентрациях в donorном отделении элемента

Промежутки времени, необходимые для диффузии 50 % SIN 1 в присутствии ЦДPS 1 при различных концентрациях, перечислены в таблице

Полупериод диффузии SIN 1 в присутствии  
ЦДПС 1,  $T_{50\%}$ (час)

SIN 1	отдельно	0,9
+ ЦДПС 1	25 мл	3,5
	50 мл	5,0

Комплексы включения, полученные согласно данному изобретению, могут использоваться в производстве фармацевтических композиций, соответственно, для стабильного применения в виде инъекций, перорально или местно

Дозы комплексов включения согласно данному изобретению могут меняться в зависимости от возраста, веса тела и состояния субъекта, способа применения, количества приемов и т.п., но колеблются от 6 до 800 мг в день, предпочтительно составляют 10-400 мг в день

Эффект замедленного выделения преобладает, в частности, в случае использования фармацевтической композиции в виде таблеток, предназначенных для приема один раз в день, микрокапсул и мазей, очень подходящих, соответственно, для введения через кожу. Фармацевтические композиции согласно данному изобретению готовят обычным способом. Используют адъюванты и носители, применяемые обычно для изготовления фармацевтических препаратов

Подробности предлагаемого изобретения иллюстрируют приведенные ниже примеры, которыми не ограничивается изобретение

#### Примеры

1 Получение комплекса SIN 1 – ЦДПС 1 в результате лиофилизации

Растворили в 200 мл дистиллированной воды 15 г (6,6 молей) полимера ЦДПС 1, после чего к раствору добавили 1,1 г (5,3 моля) SIN 1 – HCl. Материалы растворяются почти мгновенно, получается чистый, прозрачный раствор, который немедленно замораживают и удаляют воду путем лиофилизации, следя, чтобы по ходу всех процессов вещество подвергалось минимальному по возможности воздействию света

Рекомендуется, следовательно, заворачивать перегонный куб в черную бумагу. Полученный продукт представляет собой очень светлый, рыхлый порошок с содержанием активного ингредиента, по данным спектрофотометрии  $6,5 \pm 0,5\%$ , что соответствует молярному отношению около 1:1

Тест, доказывающий факт комплексобразования, термогравиметрия (ТГ), дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) и термический анализ (ТА) показали наличие характерных различий между SIN 1 в составе физических смесей SIN 1 – ЦДПС 1 и в комплексе SIN 1 – ЦДПС 1. При температурах 60-110°C из активного агента SIN 1 удаляется около 8% неорганического вещества, возможно, что это вода. Разложение при плавлении вещества начинается при температуре 170-180°C, носит

взрывной характер, и в очень узком температурном интервале из системы удаляется 70% введенного агента

В интервале температур 220-230°C разложение замедляется, до 350°C можно зарегистрировать 87% потерю веса. Для идентификации активного ингредиента, не входящего в состав комплекса, можно использовать пик на кривой ДСК в интервале температур 190-200°C и пик на кривой подъема температуры при 190°C, вызывающий даже в атмосфере аргона экзотермическое изменение энтальпии

Кривые термического анализа физической смеси SIN 1 – ЦДПС 1, приготовленных непосредственно перед измерением, можно рассматривать как наложение кривых исходных веществ

Кривые комплекса демонстрируют значительные расхождения по сравнению с вышеописанными, указанные пики разложения SIN 1 не проявляются, что означает, что действительно, SIN 1 образует комплекс включения с ЦДПС 1

#### Рентгенограммы порошков

Согласно данным рентгеновской дифрактометрии, структура комплекса SIN 1 – ЦДПС 1 аморфна. Характерные рефлексы SIN 1 исчезают. Известна аморфная структура ЦДПС 1. Степень кристалличности SIN 1, подвергнутого аналогичной обработке, но без ЦДПС 1, хотя и снижается, но переход к полностью аморфной структуре невозможен только в результате лиофилизации. В дифрактограмме комплекса отсутствуют пики отражения 2, относящиеся к слабо кристаллизованной форме и характерные для свободного (не связанного в комплекс) SIN 1

2 Получение комплекса SIN 1 – ЦДПС 1 путем лиофилизации. Растворили в 200 мл дистиллированной воды 15 г полимера ЦДПС 1 (6,6 молей) (содержание  $\beta$ -СД 53%, содержание СОО 4,2%). В полученном растворе растворили 0,7 г (3,3 моля) SIN 1, после чего раствор подвергли обработке согласно методике примера 1

Содержание активного ингредиента в полученном продукте составляло  $4,5 \pm 0,2\%$ , что соответствует молярному отношению приблизительно 1:2

3 Получение комплекса SIN 1 – ЦДПС 1с высоким и контролируемым содержанием SIN 1А

Полученный продукт подвергли второй сушке по методике, описанной в примере 2, с целью удаления связанной в комплекс вода. Продукт сушили при 60°C под вакуумом в течение 3 часов (до постоянного веса). Потери при сушке  $4,5 \pm 0,2\%$

В процессе нагрева содержание SIN 1А возросло примерно в пять раз, оно увеличилось с 1,08% до 5,1%, причем отношение SIN 1А/SIN 1С также изменилось благоприятно (с 10 до 17). Хранение высушенных комплексов

при комнатной температуре в защищенном от света месте в течение более, чем 3 месяцев не привело практически к изменению содержания SIN 1A и отношения SIN 1A/ SIN 1C

В контрольном (не подвергнутом тепловой обработке) образце при хранении содержание SIN 1A также возросло с 1,08 % до 1,9 % в то же время соотношение SIN 1A/SIN 1C упало (изменилось от 10 до 3)

Получение комплекса SIN 1 – ЦДПС 1 с высоким содержанием SIN 1A и контролируемым составом возможно при кратковременной тепловой обработке лиофилизированного комплекса SIN 1 – ЦДПС 1

#### 4 Получение комплекса SIN 1 - Димеб

Растворили в 100 мл дистиллированной воды 14 г Димеба (10,3 молей) (содержание влаги 2%) При перемешивании к раствору добавили 1,03 г (5 молей) SIN 1 Полученный прозрачный раствор, защищенный от действия света, подвергли обработке, описанной в примере 1 Продукт представлял собой рыхлый белый порошок с содержанием активного ингредиента  $6,5 \pm 0,2$  %, что соответствует молярному отношению SIN 1 Димеб = 1 2

5 Получение мази для применения через кожу с содержанием SIN 1-10 мг и мази - 1/2 г

В 20 мл дистиллированной воды растворили 151 мг комплекса SIN 1- Димеб, полученного по методике примера 3 (содержание активного ингредиента 6,5 %) К раствору, защищенному от действия света, добавили при интенсивном перемешивании 50 мг KLUCHEL HF (гидроксипропилцеллюлозы) Таким образом получили вязкий, с трудом перемешиваемый раствор, который выдерживали при комнатной температуре в течение одного дня

В результате образовался, прозрачный гель, в 2 г которого содержалось 10 мг SIN 1

6 Таблетки SIN 1 с содержанием активного ингредиента 2 мг на таблетку

80 мг комплекса SIN 1 – ЦДПС 1, содержание активного ингредиента 2,5 %, 40 мг кукурузного крахмала,

128 мг молочного сахара,

2 мг стеарата магния

Общий вес таблетки - 250 мг

Таблетки изготовили обычным способом, а именно непосредственным прессованием

---

Тираж 50 экз

ДП « Украинський інститут промислової власності » (Укрпатент)

Україна , 01133, м Київ-133, бул Л Українки, 26

(044) 295-81 42 (044) 295-61-97

---

