

Descriere:

Invenția se referă la complexii de incluziune a N-etoxicarbonil-3-morfolino-sidoniminei (Molsidomină) sau la sărurile ei formate cu heptakis-2,6-O-dimetil- β -ciclodextrină(Dimeb), hidroxipropil- β -ciclodextrină cu β - sau γ - ciclodextrină, la prepararea acestora și la compoziții farmaceutice care le conțin.

Molsidomina este un compus antianginic și antiischemic care este aplicat pe scară largă pentru prevenirea și tratamentul anginei pectorale. Avantajul ei în comparație cu nitrații organici este efectul de durată mai lungă și reducerea efectelor secundare, astfel ea nu conduce la obișnuință și indică rar și dureri de cap care sunt mai puțin intense. Se remarcă, de asemenea, prin efectul ei antiaritmice, antifibrinolic și previne agregarea plăcuțelor de sânge și prin efectul ei de scădere a presiunii sângelui.

Molsidomina este pe piață sub formă de tablete conținând 2,4 mg de preparat (tradițional) și 8 mg (retard) din ingredientul activ denumit Corvaton. Compoziția retardului conține ingredientul activ într-o formă microcapsulată, folosind o ceară specială în raport de 1:4, care asigură o concentrație eficientă în plasmă pentru 12 ore.

Molsidomina este relativ suficient de solubilă în apă (18 mg/ml la temperatura de 25°C), ea este stabilă, când valoarea pH-ului este de 5-7 în apă. Treapta care determină rata de resorbție din stomac și din tractul intestinal este în mod aparent nedeterminată de solubilitate. Preparatul oral conținând 2 mg de ingredient activ este eficient timp de 3-5 ore. Nivelul maxim în sânge poate fi realizat în cadrul a 1/2-1 oră. Ea este absorbită ușor de-a lungul întregului tract GI, disponibilitatea sa biologică este satisfăcătoare. Preparatele antianginoase pentru scopuri preventive sunt formulate în modul cel mai avantajos cu punerea în libertate controlată a ingredientului activ. Aceasta asigură resorbția extinsă și controlată a medicamentului și menține timp îndelungat conținutul terapeutic eficient în plasma sângelui. Efectele secundare pot fi reduse în mod semnificativ prin eliminarea nivelului toxic prea ridicat în plasma sângelui. Este deosebit de avantajoasă formularea transdermală cu o eliberare controlată a agentului activ.

Resorbția ingredientului activ prin piele depinde de proprietățile fizico-chimice ale acestuia și solubilitatea sa lipoidică și mai ales de formularea aplicată.

Molsidomina propriu-zisă este resorbită încet și în mică măsură prin piele, asimilarea sa biologică este de numai 4%, din acest motiv se aplică agenți care intensifică resorbția.

Este descris un preparat, ușor reabsorbabil subcutanat de Molsidomină, care conține un agent special de intensificare a penetrației din 2 componente - un amestec de propilenglicol, conținând 10% de acid oleic [1].

Mecanismul asimilării biologice deosebite de 35% poate fi următorul: componentul de acid oleic modifică permeabilitatea stratului protector al pielii (stratum corneum) prin dizolvarea componentelor lipoidice de limitare al acestuia, astfel Molsidomina este ușor resorbită prin stratum corneum modificat.

S-a stabilit că resorbția Molsidominei și a propilen-glicolului are loc în aceeași măsură și în aceeași cantitate, ceea ce înseamnă că numai Molsidomina dizolvată în propilen-glicol va fi resorbită.

S-a constatat că efectul Molsidominei sau a sărurilor ei poate fi întârziat prin complexare cu heptakis-2,6-O-dimetil- β -ciclodextrină, hidroxipropil- β -ciclodextrină sau cu β - sau γ -ciclodextrină.

Invenția se referă la complexii de incluziune a N-etoxicarbonil-3-morfolino-sidoniminei sau a sărurilor ei formate cu heptakis-2,6-dimetil- β -ciclodextrină, hidroxipropil- β -ciclodextrină sau cu β - sau γ -ciclodextrină.

Complexii de incluziune, conform invenției, conțin 1-40 moli, în mod avantajos 2-4 moli de derivați de ciclodextrină menționați mai sus față de 1 mol de N-etoxicarbonil-3- morfolino-sidonimină.

Complexii de incluziune, conform invenției, pot fi preparați într-un mod prin care N-etoxicarbonil-3- morfolino-sidonimina sau sărurile ei sunt lăsate să reacționeze într-un solvent cu derivatul de ciclodextrină ales și complexul este recuperat din soluție prin deshidratare.

Ca solvent se folosește apa și/sau solvenții organici miscibili cu apa, de ex. C₁₋₃ alcanoli, de exemplu alcool etilic. Complexii, conform invenției, pot fi recuperați din soluție prin liofilizare, prin uscare în vid.

Complexii, conform invenției, pot fi preparați și prin măcinarea foarte energetică (activarea mecanică) a componentelor [2].

Complexii din invenție pot fi utilizați în terapie, de exemplu sub formă de tablete, pilule, microcapsule, unguente, injecții, picături, infuzii, de preferință sub forma unor tablete sau microcapsule administrate zilnic.

Dozele complexilor de incluziune ai invenției de față pot varia în dependență de vârsta, greutatea corpului și starea subiectului, modul de administrare, numărul de administrări, cantitatea fiind de la 6 până la 800 mg/zi, de preferință de la 10 până la 400 mg/zi.

Efectul retardului prevalează mai ales în cazul aplicării compoziției farmaceutice sub forma unor tablete, câte una pe zi, sau microcapsule și unguente foarte adecvate pentru administrarea prin piele. Compozițiile farmaceutice ale invenției se prepară într-un mod obișnuit. Adjuvanțele și substanțele de suport sunt cele care se utilizează în mod obișnuit în domeniul preparatelor farmaceutice. Interacțiunea complexă în soluție poate fi ilustrată prin testul de trecere prin membrană.

S-a folosit membrana de celofan de tip Visking (cu diametrul mediu al porilor de 24A°). Soluțiile apoase de Molsidomină cu concentrația de 1 și 2 mg/ml au fost puse în celula donorului, pe când apa distilată a fost în compartimentul de recepție al aparatului celulei de penetrație a membranei. Soluțiile au fost agitate cu agitatoare magnetice și au fost menținute la temperatura de 37±1°C. La intervale de timp adecvate s-au pipetat probele din soluțiile receptorului și s-a măsurat concentrația Molsidominei penetrate din celula de donor cu ajutorul spectrofotometriei UV. Testul a fost repetat în prezența diferitelor ciclodextrine cu diferite concentrații în compartimentul celulei donorului.

Timpul necesar pentru difuziunea Molsidominei de 50% (T 50%) este arătat în tabelul 1.

Tabelul 1

Difuziunea unei jumătăți de porție (T 50%) de Molsidomină în prezența ciclodextrinelor.

T 50% (ore)

Molsidomina singură	1,0
+ β CD 20 mg/ml	1,5
+ Dimeb 25 mg/ml	1,3
50 mg/ml	1,8
100 mg/ml	2,4
+ HP β CD 50 mg/ml	1,5

100 mg/ml

2,0

Rata de penetrare a Molsidominei poate fi micșorată în mod semnificativ, ceea ce subliniază prezența unei interacțiuni considerabile dintre Molsidomină și ciclodextrinele examinate.

Numai medicamentul liber (necomplex) poate să pătrundă liber prin membrana folosită.

Concentrația medicamentului liber depinde de constanta de stabilitate a complexului. Cu cât stabilitatea este mai mică, cu atât mai mare este concentrația medicamentului disponibil pentru penetrare. Dimpotrivă, dacă complexul este foarte stabil sau dacă concentrația ciclodextrinei este suficient de ridicată (este prezentă într-un exces mare), echilibrul de disociere este adus spre complexare, iar difuziunea este împiedicată în mod considerabil. Rezultatele obținute prevăd un principiu pentru controlul (susținerea, modificarea) profilului de eliberare a Molsidominei printr-un polimer, ce formează complexe cu ciclodextrina în conformitate cu invenția.

Invenția este ilustrată prin exemplele ce urmează.

Exemplul 1. Complexul Molsidomină-Dimeb preparat prin liofilizare.

7 g de Dimeb (5 mmoli, conținutul de umiditate este de 2%) se dizolvă în 100 ml de apă distilată, după care în soluția obținută se dizolvă 0,4 g de Molsidomină. Soluția omogenă obținută se îngheață și se supune deshidratării prin liofilizare, având grijă ca în cursul procesului de lucru soluția să fie supusă unei influențe cât mai reduse a luminii. Produsul obținut prezintă o pulbere ușoară, afănată, conținutul ei de ingredient activ determinat spectrofotometric este de $5\pm 0,4\%$. El corespunde raportului molar de cca 1:3 Molsidomină-Dimeb.

Test care demonstrează formarea complexului. Curbele de calorimetrie diferențială prin scanare (DSC) arată diferențele caracteristice dintre amestecul fizic și complexul liofilizat cu Dimeb. Curbele DSC ale amestecului mecanic și ale complexului decurg diferit, în cazul amestecului un vârf endotermic ascuțit la temperatura de 140-142°C indică topirea Molsidominei, pe când curba complexului arată la acest interval de temperatură un vârf exotermic ascuțit. Aceasta din urmă poate fi explicată prin descompunerea chimică a complexului la încălzire.

Difracție cu raze X

Modelul difracției cu raze X a complexului dezvăluie o structură amorfă a complexului, pe când ambele substanțe inițiale au structură cristalină. Deci un nou fel de structură în stare solidă poate fi un rezultat al formării complexului de incluziune. Studiile Cał NMR au demonstrat că partea de etoxicarbonil din molecula de Molsidomină este plasată în interiorul cavității moleculei Dimeb.

Acest lucru este ilustrat prin comutațiile chimice (Dd) din cauză, că gradul de modificare chimică indică modul de incluziune în soluție. Valorile cele mai importante se referă la partea din molecula-oaspete, care este inclusă în cavitatea moleculei ciclodextrinei.

Dd= $-2,2\pm 1,3$ ppm poate fi măsurat referindu-se la partea de etoxicarbonil, pe când în mod practic nici un fel de modificări chimice nu pot fi măsurate pentru partea de morfolină a moleculei-oaspete.

Exemplul 2. Prepararea complexului Molsidomină-Dimeb prin uscare cu pulverizare.

14 g de Dimeb (10 mmoli, conținutul de umiditate este de 2%) și 1,2 g de Molsidomină (5 mmoli) se dizolvă în 180 ml de apă distilată prin agitare ultrasonoră. Soluția omogenă obținută este uscată prin pulverizare, temperatura aerului intrat este de 125°C și cea a aerului ieșit este de 92°C. În timpul prelucrării soluției și vasul și soluția care conțin produsul sunt protejate de lumină și se agită continuu. Randamentul este de 10 g.

Produsul obținut este o pulbere albă fărămicioasă, conținutul ei de ingredient activ este de cca $7,8\pm 0,2\%$, determinat printr-o metodă spectrofotometrică, el corespunde unui raport molar de cca 1:2. Curbele termoanalitice (DSC) ale produsului uscat prin pulverizare și diagrama difracției Rtg. în pulbere ale acestuia sunt identice cu cele ale complexului preparat prin liofilizare.

Exemplul 3. Prepararea complexului Molsidomină-β-CD prin malaxare.

6,6 g de β-ciclodextrină (5 mmoli, conținutul de umiditate 14%) și 0,6 g (2,5 mmoli) de Molsidomină se omogenizează într-un malaxor de fricțiune protejat de lumină, dacă este posibil. Se adaugă 3 ml de alcool etilic de 50% și suspensia densă este amestecată încă 30 min, după împrăștierea produsului de consistență uleioasă, ca pasta pe o sticlă de ceas, el este uscat până la greutate constantă în prezența pentaoxidului de fosfor într-un excicator. Produsul obținut este pulverizat, conținutul său de ingredient activ este de $9\pm 0,5\%$, determinat prin metoda spectrofotometrică, care corespunde unui raport molar de cca 1:2. Curbele DSC ale Molsidominei, amestecul mecanic al acesteia și complexul acesteia cu β-CD sunt în mod semnificativ diferite. Maximumul endotermic la temperatura de 140-142°C de pe curba DSC dispare complet în cazul complexelor cu β-CD preparate atât prin malaxare, cât și prin liofilizare. Aceasta demonstrează că Molsidomina este complexată și la temperatura de 130-160°C, nici chiar la amplificarea de 50 ori nu se manifestă pe curbă, în acest interval de temperatură, un vârf endotermic de topire în cazul complexului preparat prin liofilizare.

Luând curba DSC în atmosferă de argon, descompunerea Molsidominei este puternic inhibată prin încălzire, ceea ce dă posibilitatea stabilirii cantității de Molsidomină liberă și complexată, pe baza comparației zonelor din apropierea vârfului de topire.

Topirea Molsidominei pure este legată de o entalpie de DH=140 mJ/mg.

În cazul complexului uscat cu înghețare întreaga cantitate de Molsidomină se dovedește a fi legată în complex, iar în complexul preparat prin malaxare conținutul total de Molsidomină este mai mic decât 10%.

Exemplul 4. Prepararea complexului de Molsidomină HP-β-CD prin liofilizare.

13 g de HP-β-CD (0,01 moli) (DS=2,7, DS reprezintă gradul de substituie mediu prin molecula de ciclodextrină) sunt dizolvate în 100 ml de apă distilată. Se adaugă 0,7 g de Molsidomină și dizolvarea este intensificată prin agitare, soluția fiind protejată de lumină. Soluția omogenă obținută este deshidratată prin metodele menționate în exemplele precedente. Produsul este o pulbere albă fărămicioasă, conținutul de Molsidomină este de $5\pm 0,2\%$, determinat prin metoda spectrofotometrică, care corespunde unui raport molar de cca 1:3 Molsidomină: HP-β-CD.

Exemplul 5. Prepararea granulelor de complex Molsidomină-β-CD prin malaxare.

1 g (4,1 mmoli) de Molsidomină și 11 g de β-CD (8,3 mmoli, conținutul de umiditate este de 14%) se amestecă într-un malaxor de mortar, se adaugă 4 ml de alcool etilic de 30%, suspensia densă este malaxată timp de 30 min. Produsul obținut cu consistență de

pastă a fost împrăștiat pe o tavă și uscat la temperatura de 40°C timp de 2 ore. Apoi produsul semiuscăat a fost frecat printr-o sită cu mărimea ochiurilor de 1 mm. Granulele obținute au fost uscate la temperatura de 60°C până la greutate constantă și au fost cernute în mod repetat printr-o sită, obținându-se granule de mărimea dorită.

Conținutul de ingredient activ de $10 \pm 0,5\%$, determinat prin spectrofotometrie UV, corespunde aproximativ unui raport molar de 1:2 de Molsidomină- β -CD.

Granulele obținute au proprietăți de curgere adecvate cu o fracțiune redusă de pulbere și sunt aplicabile pentru prepararea unui miez de tablete, conținând medicamentul cu doza dorită, prin compresiune directă, sau prepararea formulărilor cu eliberarea controlată prin comprimarea directă cu ajutorul matricei cunoscute, formând componente de polimeri, sau aplicând tehnica fluidizării pentru obținerea unor tablete acoperite cu o peliculă care acționează ca o membrană semipermeabilă în timpul procesului de dizolvare. Miezul de tabletă obținut prin cea mai simplă tehnologie de compresiune directă este aplicabil pentru prepararea dozei de eliberare controlată prin acoperirea acestuia cu polimer sau amestec de polimeri cunoscuți în specialitate.

Test de penetrație prin membrană.

Profilul de dializă al granulelor de Molsidomină- β -CD a fost examinat, utilizând aceeași celulă de penetrație ca cea descrisă mai sus.

S-a utilizat în experimentare Molsidomina cu concentrația de 1 mg/ml și o cantitate echivalentă de granule de complex.

Concentrațiile determinabile de Molsidomină în celula receptoare la diferite intervale de timp sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2
Concentrația Molsidominei în celula receptoare

Timp (ore)	Molsidomină pură	Granule de Molsidomină - β -CD
1	0,20	0,16
2	0,29	0,24
3	0,32	0,27
4	0,34	0,31

100% de difuziune corespunde unei concentrații de Molsidomină în celula receptoare de 0,33 mg/ml.

Exemplul 6. Tablete de Molsidomină cu un conținut de 2 mg de ingredient activ pentru o tabletă.

Compoziție:

40 mg de complex Molsidomină-Dimeb conținând 5% de ingredient activ, preparat în conformitate cu exemplul 1

40 mg de amidon de porumb

78 mg de lactoză

2 mg de stearat de magneziu

Greutatea totală a tabletei: 160 mg.

Exemplul 7. Prepararea unui unguent pentru utilizare prin piele conținând 10 mg de Molsidomină, ca agent activ, și 2 g de gel.

Complex Molsidomină-Dimeb (conținut de ingredient activ 5%)

2 g se dizolvă în 20 ml de apă distilată. La soluție se adaugă 50 mg de KLUCEL-HF (hidroxipropil-celuloză) cu agitare puternică. Se obține o soluție vâscoasă greu de agitat, care este lăsată să stea timp de 1 zi la temperatura camerei, protejând-o de lumină. Astfel se formează un unguent transparent, în 2 g ale căruia se conțin 10 mg de Molsidomină.

Exemplul 8. Formulări fără eliberare susținută:

a)

Complex Molsidomină- β -CD (conține 1-15% de Molsidomină)	100 mg	50	150	300	200	250
Glicolat de amidon și sodiu	10 mg	10	15	20	20	20
Zaharoză	90 mg	125	133	140	13	145
Amidon de porumb	5 mg	5	7	12	10	12
Glucoză	14 mg	29	20	14	21	23
Bioxid de siliciu	8 mg	8	12	10	10	11
Stearat de magneziu	3 mg	3	3	4	4	4
Pentru o tabletă:	230 mg	230	340	500	400	465

b)

Complex Molsidomină- β -CD-complex (conține 1-15% de Molsidomină)	50 mg	100	150	200	250	300
Bioxid de siliciu	0,1 mg	0,2	0,3	0,4	0,4	0,5
Etilceluloză 20 cps	1,5 mg	3	4	5	5	5
Amidon de porumb	45 mg	60	65	70	70	70
Stearat de magneziu	1 mg	2	3	4	4	5
Polividonă	4 mg	6	7	8	8	8
Talc	3 mg	5	7	8	8	8
Lactoză	125,4 mg	123,8	133,7	104,6	104,6	103,5
Pentru o tabletă:	230 mg	300	370	400	450	500

c)

Complex Molsidomină- β -CD (conține 1-15% de Molsidomină)	50 mg	100	150	200	250	300
Lactoză	25 mg	30	35	35	35	30
Polividonă	10 mg	12	15	15	15	15

Amidon de porumb	37 mg	50	50	50	50	50
Talc	10 mg	12	12	15	15	15
Stearat de magneziu	3 mg	4	4	4	5	5
Zaharoză	166 mg	112	114	101	90	85
Pentru o tabletă:	300 mg	320	380	420	460	500
d)						
Complex Molsidomină-β-CD (conține 1-15% de Molsidomină)	50 mg	100	150	200	250	300
Lacca depurata	8 mg	10	12	14	15	15
Zaharoză	127 mg	111	103	93	85	80
Amidon de porumb	40 mg	50	50	50	50	50
Talc	3 mg	4	5	8	10	10
Polividonă	22 mg	25	30	35	40	45
Pentru o tabletă:	250 mg	300	350	400	450	500
e)						
Complex Molsidomină-β-CD (conține 1-15% de Molsidomină)	50 mg	100	150	200	250	
Manitol	160 mg	129	105,5	102	92	
Amidon de porumb	92 mg	80	70	70	60	
Lactoză	50 mg	60	70	70	80	
Hipromeloză	4 mg	6	8	10	10	
Stearat de magneziu	2,5 mg	3	3,5	4	4	
Bioxid de siliciu	1,5 mg	2	3	4	4	
Pentru o tabletă:	360 mg	380	410	460	500	
f)						
Complex Molsidomină-β-CD (conține 1-15% de Molsidomină)	50 mg	100	150	200		
Lactoză anhidră	225 mg	187	186	176		
Celuloză microcristalină	72 mg	90	100	120		
Stearat de magneziu	3 mg	3	4	4		
Pentru o tabletă:	350 mg	380	440	500		
9. Formulări cu eliberare susținută:						
a)						
Complex Molsidomină-β-CD (conține 1-15% de Molsidomină)	150 mg	200	250	300	350	
Zaharoză	41 mg	55	68	82	95	
Amidon de porumb	13 mg	17	22	26	31	
Polividonă	6 mg	8	10	12	14	
Pentru preparatul microîncapsulat:	210 mg	280	350	420	490	
b)						
Complex Molsidomină-β-CD (conține 1-15% de Molsidomină)	150 mg	200	250	300		
Carboximetilceluloză 15000	115 mg	156	150	130		
Lactoză 1 H ₂ O	62 mg	60	56	65		
Stearat de magneziu	3 mg	4	4	5		
Pentru o tabletă:	330 mg	420	460	500		
c)						
Complex Molsidomină-β-CD (conține 1-15% de Molsidomină)	50 mg	200	250			
Parafină de Carnauba	215 mg	220	245			
Acid stearic	66 mg	82	100			
Stearat de magneziu	2 mg	3	3			
Pentru o tabletă:	333 mg	405	500			
d)						
Complex Molsidomină-β-CD (conține 1-15% de Molsidomină)	150 mg	200	250			
P.V.C.	111 mg	120	122			
P.V.A.	111 mg	120	122			
Stearat de magneziu	3 mg	5	6			
Pentru o tabletă:	375 mg	445	500			
e)						
Complex Molsidomină-β-CD (conține 1-15% de Molsidomină)	150 mg					
Etilceluloză 300 mPa.s.	300 mg					
Etilceluloză 30 mPa.s.	48 mg					
Stearat de magneziu	2 mg					
Pentru o tabletă:	500 mg					

f)

Complex Molsidomină- β -CD (conține 1-15% de Molsidomină)	150 mg	200	250	300	350
Difosfat de calciu	39 mg	52	66	78	80
Eudragit Ne 400	34 mg	45	57	68	70
Stearat de magneziu	3 mg	4	5	5	6
Talc	4 mg	5	7	9	9
Pentru o tabletă:	230 mg	316	385	460	515