

**Descriere:**

Invenția se referă la complexii de incluziune a 3-morfolino-sidnoniminei sau a sărurilor ei, sau a izomerului ei tautomer cu ciclodextrină, sau derivații ei, la procedeul de obținere a lor, la compozițiile farmaceutice care îi conțin, la procedeul de obținere a lor și de tratare a stenocardiei sau a bolii ischemice.

Inelul deschis "A" joacă un rol important, formarea sa predomină la eliberarea radicalului NO (oxid nitric).

Molsidomina (N-etoxicarbonil-3-morfolino-sidnonimina, SIN-10) este o substanță antistenocardică bine cunoscută. În terapie ea este aplicată pe scară largă pentru tratarea și prevenirea stenocardiei în cazul insuficienței cardiace și în stare de infarct miocardic. Efectul terapeutic al Molsidominei poate fi atribuit, în special, primului său metabolit activ 3-morfolino-sidnoniminei, care se formează, în special, în ficat prin hidroliză enzimatică și prin efectul următor al enzimei decarboxilaza. Astfel SIN-1 posedă un avantaj terapeutic suplimentar în comparație cu Molsidomina, că eficacitatea sa este mai rapidă și mai definită.

Dezavantajul ei constă în faptul că ea poate fi aplicată numai sub formă de injecții intravenoase.

Derivații de sidnonimină sunt extrem de sensibili la lumină. Datorită iradierii cu lumină artificială sau naturală numai pentru un timp scurt ei se vor descompune rapid. În cursul fotolizei farmacologice înactive apar însă produse nevătămătoare de descompunere cum ar fi, de exemplu, morfolina, amoniacul, alcoolul etilic, bioxidul de carbon. Este cunoscută fotostabilizarea derivaților de sidnonimină prin adăugarea diferiților aditivi [1, 2].

Sensibilitatea la lumină poate fi ușor evitată în stare uscată și în soluție printr-o depozitare adecvată (într-o sticlă de culoare închisă, împachetată cu o hârtie neagră).

Se poate spune în general, că derivații de sidnonimină sunt sensibili la valorile extreme ale pH și că se descompun repede. Produsul final al descompunerii chimice și metabolice ale Molsidominei este SIN 1C (cianmetilen-aminomorfolina), un metabolit inactiv. Când se aplică SIN 1C ca medicament, apar în primul rând probleme legate de stabilitatea chimică. Substanța se descompune rapid într-o soluție apoasă neutră, ea este sensibilă la valori mari ale pH-ului și este stabilă numai într-un mediu puternic acid (pH 1-2). Deasupra valorii pH 2 ea se descompune rapid, transformându-se în metabolitul inactiv SIN 1C, ceea ce duce la pierderea activității terapeutice.

Transformarea din SIN 1 în SIN 1C este rezultatul descompunerii hidrolitice catalizate de o bază. Procesul este dependent în mod strict de valoarea pH, de exemplu, pentru a realiza o descompunere de 10% (sin 1C) sunt necesare 53 s la o valoare pH de 8; 15 ore la o valoare pH de 6; 67 de zile la o valoare pH de 4 și 13 ani la o valoare pH de 1-2 [3].

SIN 1 este de asemenea descompus într-o soluție apoasă diluată depozitată într-o încăpere cu iluminare difuză, deja în 1-3 zile. Descompunerea poate fi urmărită direct prin spectrul UV. Valoarea absorbției maxime este deplasată în mod gradat de la 291±1 nm la 278±1, pe când valoarea absorbției crește în mod continuu, ceea ce este în concordanță cu datele din literatură: valoarea l max. a SIN 1 este 291±1 nm, coeficientul specific de absorbție  $A^{1\%}_{1\text{cm}} = 520$ , pe când la SIN 1C l max. este 278±1 nm, coeficientul său molar de absorbție  $E = 17000 A^{1\%}_{1\text{cm}} = 1220$ .

SIN 1 administrat oral nu este eficient, în interval pH 1-2 SIN 1 are probabil o stare de ionizare puternică, favorabilă stabilității chimice, care pe de altă parte nu este favorabilă resorbției din tractul GI. Deplasându-se în lungul tractului intestinal începând de la stomac, la un pH mai bazic, în sensul celor sus-menționate SIN 1 este transformat rapid în metabolitul inactiv SIN 1C. Doza redusă de SIN 1 folosită este favorabilă acestei descompuneri, fiindcă descompunerea hidrolitică în concentrații mici (de ordinul a m/ml) este și mai pronunțată.

SIN 1 există pe piață sub forma unei sări de clorhidrat, pentru aplicații intravenoase sub forma unei fiole de pulbere liofilizată conținând 2 mg de ingredient activ și 40 mg de sorbit. Conținutul fiolei trebuie dizolvat într-un ml de apă distilată înainte de utilizare.

Se cunoaște că complexii cu ciclodextrină sunt adecvați pentru stabilizarea diferitelor substanțe împotriva căldurii, luminii și hidrolizei bazice sau acide [4].

Scopul invenției constă în prepararea unui agent nou, cu ajutorul căruia transformarea SIN 1 în SIN 1C să fie încetinită chiar într-o soluție neutră-apoasă și, respectiv, la o valoare pH fiziologică.

Conform invenției se obțin complecși de incluziune a 3-morfolino-sidnoniminei sau a sărurilor ei, sau a izomerului ei tautomer cu ciclodextrină sau cu derivații ei cu activitate biologică, totodată ca derivat de ciclodextrină se utilizează polimerul ionic hidrosolubil de ciclodextrină cu greutatea moleculară <10000, anume hidroxipropil-b-ciclodextrină, heptakis-2,6-dimetil-ciclodextrină heptakis-2,3,6-tri-O-metil-b-ciclodextrină, b sau g-ciclodextrină.

Procedeul de obținere a complexilor de incluziune a 3-morfolino-sidnoniminei cu ciclodextrină sau cu derivații ei include interacțiunea compușilor menționați anterior cu separarea complexilor din soluție prin deshidratare sau măcinarea foarte energetică a amestecului din compuşii solicitați.

Compoziția farmaceutică pentru tratamentul stenocardiei și bolii ischemice se prepară prin fuzionarea agenților farmaceutici uzuali cu alte adaosuri.

Rezultatul tehnic constă în stabilizarea soluțiilor apoase diluate obținute din compozițiile injectabile de SIN 1.

Interacțiunea dintre SIN 1 și ciclodextrină a fost dovedită prin următoarea serie de teste:

Din compoziția injectabilă SIN 1 s-a preparat o soluție apoasă de cca 10 mg/ml și în soluție s-au dizolvat în timpul agitării 20-40 mg de ciclodextrină sau derivați de ciclodextrină.

Soluțiile au fost depozitate la temperatura camerei (20-22°C) sub o iluminare difuză și s-a înregistrat în anumite perioade (zilnic) spectrul UV al soluțiilor în intervalul dintre 220-350 nm. Drept control s-au folosit numai soluțiile apoase și soluția de acid clorhidric de 0,05 %. Valoarea pH a soluțiilor de ciclodextrină a fost încercată pentru a determina, dacă ciclodextrina și derivații folosiți nu modifică în mod semnificativ valoarea pH a apei. Valorile soluțiilor de ciclodextrină folosite au fost diferite de concentrația maximă numai până la ±0,2 unități față de valoarea pH a apei distilate. S-a determinat că deplasarea spectrului UV a fost în mod vizibil încetinit de CDPSI, un polimer ionic solubil de b-ciclodextrină (masa moleculară medie 3500, conținut de b-CD 54%, conținut de COO<sup>-</sup> 4,2%). Modificarea spectrului nu a fost vizibilă chiar după 2 săptămâni de depozitare, pe când soluția apoasă depozitată în mod similar a fost transformată practic în SIN 1C în 2-3 zile.

Încetinirea descompunerii, efectuată de DIMEB (2,6-di-O-metil-b-ciclodextrină) este de asemenea bine definită. În prezența a 20 mg/ml DIMEB spectrul soluției a arătat numai o deplasare în cadrul a 1 nm după o depozitare de 6 zile. S-a testat de asemenea efectul stabilizator al TRIMEB (2,3,6-tri-O-metil-b-ciclodextrină) a g-CD, b-CD și a hidroxipropil-b-CD. Secvența de eficiență rezultată din deplasarea spectrului UV a fost după cum urmează:

COPSI>>DIMEB>>TRIMEB>>b-CD>>HP b-CD.

Din efectul exercitat asupra descompunerii hidrolitice a SIN 1 de către diferitele ciclodextrine și în mod deosebit de către COPSI se poate deduce concluzia unei interacțiuni complexe.

În seria de teste de mai sus ciclodextrina, respectiv derivații ei, a fost aplicată într-un exces extrem de mare (10 mg/ml de SIN 1 față de 20 mg/ml de ciclodextrină).

Seria de teste a fost repetată într-un mod în care CDPSI a fost folosit într-un exces de 10 ori, de 20 ori, care corespunde unei proporții în greutate SIN 1:CDPSI într-un complex conținând 10% respectiv 5% din ingredientul activ. Doza terapeutică mică a SIN 1 permite aplicarea unui complex conținând mai puțin decât 5% din ingredientul activ, care corespunde unui raport molar de cca 1:2 SIN 1:CDPSI. Într-un astfel de interval de concentrație măsurarea spectrofotometrică nu dă un tablou concludent, din acest motiv gradul de descompunere a fost determinat prin cromatografie în strat subțire în modul următor:

Din soluții s-au adăugat picătură cu picătură 10 ml la o placă Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (cu gel de silice)(10x10 cm, Merck). Amestecul folosit - ciclohexan:acetat de etil într-un raport de 1:1. Tubul folosit a fost lăsat 30 min pentru saturare. Pe placă s-au adăugat picătură cu picătură SIN 1C ca soluție de referință. Pe locul de stropire placa a fost uscată într-un flux de aer rece și protejată față de lumină și a fost lăsată să se deplaseze la o înălțime de 15 cm, în timpul perioadei de deplasare tubul folosit a fost pus într-un loc întunecos. După evaporarea solventului placa a fost evaluată vizual în lumină UV la 254 nm. SIN 1 se prezintă la 0,05 R<sub>f</sub> iar SIN 1C la 0,36 R<sub>f</sub>. S-a constatat în fiecare caz că în soluțiile ce conțin CDPSI intensitatea SIN 1C pe pată este vizibil mai mică decât în soluțiile apoase.

Transformarea SIN 1 într-un metabolit inactiv este în mod considerabil dependentă de pH, măsurările au fost realizate în tampon de fosfat cu pH 6,4, 7,0 și 7,6, conform farmacopeei. În fiecare caz s-au comparat tamponul și soluțiile cu 20 mg/ml CDPSI conținând tamponul, toate prin măsurare spectrofotometrică UV după o diluare adecvată apoasă alcoolică, examinând intensitatea produsului de descompunere SIN 1 prin cromatografie în strat subțire.

Rezultatele măsurării spectrofotometrice sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Modificarea valorii maxime I ca funcție a timpului (1 mg/ml SIN 1 + 20 mg/ml CDPSI)

| timp (zile)    | I max.                   |       |                          |       |                          |       |
|----------------|--------------------------|-------|--------------------------|-------|--------------------------|-------|
|                | pH 6,4<br>tampon + CDPSI |       | pH 7,0<br>tampon + CDPSI |       | pH 7,6<br>tampon + CDPSI |       |
| după preparare |                          |       |                          |       |                          |       |
| 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 |

Micșorarea lungimii maxime a undei UV de cca 13 nm (de la 291 nm până la 278 nm) reprezintă descompunerea totală a SIN 1 până la SIN 1C.

În tamponul cu 6,4 = pH în prezența CDPSI, chiar după 6 zile valoarea DI a fost egală cu 7 spre deosebire de controlul în care valoarea DI = 12 nm.

Reproductibilitatea UV maximă în condițiile date a fost în cadrul a ±0,5 nm, deci diferența poate fi considerată ca semnificativă. După o zi de depozitare diferența DI a putut să mai fie măsurată, dimpotrivă la pH 7,6 efectul de stabilizare a CDPSI nu mai predomină aproape deloc.

În soluțiile testate raportul molar SIN 1:CDPSI a fost de cca 1:2, ceea ce constituie minimumul necesar pentru complexarea soluției. Efectul stabilizator în soluția cu un exces de 10 ori (10 mg/ml) - corespunzând unui complex de raport molar 1:1 - de CDPSI nu a predominat aproape deloc. Gradul de descompunere a putut fi urmărit și prin cromatografie în strat subțire. Intensitatea picăturii de SIN 1C prezentând o valoare de 0,36 R<sub>f</sub> într-un tampon cu pH 6,4 a fost diferită chiar după o săptămână de depozitare într-un tampon de 7 și 7,6, după o zi de depozitare s-a putut stabili o diferență vizibilă în ceea ce privește intensitatea picăturii de SIN 1 la 0,04 R<sub>f</sub>. În tamponul cu pH 7 SIN 1 neschimbat era încă vizibil, în cel cu pH 7,6 era practic nedetectabil.

În soluție echilibrul disocierii complexului poate fi deplasat, aplicând ciclodextrina într-un exces. Folosind un exces extrem de mare de CDPSI (de 1000, 2000 de ori), compoziția injectabilă a arătat numai o deplasare a spectrului de DI ±1 nm în apă distilată după o săptămână, pe când soluția de control a fost practic descompusă.

Măsurarea cantitativă a gradului de descompunere a fost realizată și prin metoda HPLC.

Condiții de măsurare HPLC pentru separarea SIN 1 - Sin 1C

Echipament: Modul de debitare a solventului Bechman 114 M detector de lungime a undei variabile 165, Hewlett-Packard integrator 3396 A.

Coloana: coloană analitică Ultrasphere ODS 4,6x150 nm, 5 m.

Eluent: acetat de sodiu 0,05 M: 700 ml

acetonitril: 300 ml

tetrahidrofur: 2 ml

debitul de curgere: 1,0 ml/min

presiunea: 120 bar

lungimea de măsurare a undei: 278, 290 nm

volumul probei: 20 ml

sensibilitatea: 0,1 AU

viteza diagramei: 0,5 cm/min

timpul de reținere: t<sub>R</sub> SIN 1: 2,9 min

t<sub>R</sub> SIN 1C: 4,2 min.

Rezultate:

1. S-au depozitat soluții de 0,5 mg/ml SIN 1 preparate în tampon de fosfat cu pH 6,3 protejate față de lumină la temperatura camerei. Pentru formarea complexului s-au administrat 50 mg/ml (cantitatea însoțită) de CDPSI. După o depozitare de 5 săptămâni s-au evaluat cromatogramele HPLC.

*Evaluare*

| Ingredient activ<br>conținut: | control* | complex CDPSI |
|-------------------------------|----------|---------------|
| SIN 1                         | 0,016    | 0,17          |
| SIN 1C                        | 0,23     | 0,16          |

\* Notă: Datele măsurărilor de control se referă la apa distilată, și nu la tampon.

CDPSI aplicat într-un exces de 100 ori în greutate (cca într-un raport molar de 10:1) încetinește în mod semnificativ descompunerea SIN 1. Rezultatul obținut este în concordanță cu testul de cromatografie în strat subțire.

2. Testul a fost realizat și într-un tampon de fosfat, alegând condiții similare de concentrație (0,5 mg/ml SIN 1 50 mg/ml CDPSI). Evaluarea cromatogramelor obținute s-a efectuat după o depozitare de 4 zile.

*Evaluare*

| Ingredient activ<br>conținut mg/ml | control* | complex CDPSI |
|------------------------------------|----------|---------------|
| SIN 1                              | 0,041    | 0,23          |
| SIN 1C                             | 0,125    | 0,064         |

Valoarea pH a soluțiilor după depozitare:

Control: 6,57

CDPSI: 6,2

Se poate considera ca fiind dovedit, că în concentrațiile folosite CDPSI împiedică chiar la pH 7 transformarea SIN 1 în SIN 1C, care este un metabolit inactiv.

Apoi s-a testat stabilitatea injecției SIN 1 într-o soluție apoasă diluată.

Din pulberea liofilizată de SIN 1 din fiolă s-a preparat o soluție apoasă de 50 mg/ml concentrație, după aceea s-au adăugat 20 mg/ml de CDPSI. Soluțiile au fost depozitate la temperatura camerei și din timp în timp s-a determinat cantitatea de produs de descompunere SIN 1C.

Cromatogramele obținute după 1-a, a 4-a, și a 11-ea zile au evaluat:

*Evaluare*

Conținut de SIN 1C mg/ml

| timp (zile) | control | complex CDPSI |
|-------------|---------|---------------|
| pornire     | 0,1     | 0,1           |
| 1 zi        | 0,8     | 0,6           |
| 4 zile      | 3,9     | 0,94          |
| 11 zile     | 5,6     | 1,8           |

Astfel, se obține complexul de ciclodextrină SIN 1 care este stabil într-un sistem apos chiar la valoarea pH fiziologică și în care transformarea în metabolit inactiv de SIN 1C este încetinită prin derivatul de ciclodextrină aplicată.

În mod surprinzător s-a atestat că SIN 1 complexat cu ciclodextrină, mai ales cu CDPSI, conține o cantitate considerabilă de SIN 1A, un intermediar pentru prepararea complexului. Procesul de transformare SIN 1 în SIN 1A în SIN 1C în prezența ciclodextrinelor a fost examinată de asemenea în tampon de acetat 0,02 M la o valoare pH de 5,5. În mod surprinzător efectul b-CD- a fost cel mai pronunțat, mai mult de 7 ori de SIN 1A a fost găsit în prezența lui b-CD decât în control (SIN 1A a fost detectat prin HPLC).

Testând efectul biologic al compozițiilor în conformitate cu invenția, s-a atestat că pe când SIN 1 aplicat peroral într-o doză de 1 mg/kg nu exercită o activitate (activitatea cardioprotectoare la șobolani este de 11%), activitatea cardioprotectoare a SIN - 1 CDPSI aplicată peroral pe lângă același ingredient activ este de 42,2%.

Eficiența biologică bună a complexului SIN 1 - CDPSI în testul cardioprotector după administrarea orală poate fi atribuită lui SIN 1A prezentă în complexul solid. Forma 'A' care joacă un rol cheie în efectul biologic nu poate fi formată în condițiile de pH din mediul gastric, ea poate fi generată *in vitro* din substanța SIN 1 prin incubația sa în mediu de pH alcalin, în timp ce dizolvând complexul CDPSI în apă distilată se poate atesta o cantitate considerabilă de SIN 1A în soluția apoasă.

Se pare că tranziția SIN 1 în SIN 1A este sprijinită de ciclodextrină și, simultan, SIN 1A - foarte instabilă, sensibilă la oxigen este stabilizată prin complexare, care duce la o transformare mai încetă a SIN 1A în SIN 1C. Astfel, începutul mai lin și durata de acțiune mai lungă se datoresc eliberării întârziate a oxidului azotic din SIN 1 complexat.

Tabelul care urmează prezintă conținutul de SIN 1A al complexelor de SIN 1 cu diferite ciclodextrine în conformitate cu exemplul 2 în care măsurările au fost făcute cu HPLC imediat după preparare. Ca referință s-a folosit amestecul fazic de SIN 1 cu aceeași compoziție preparată în același mod cu lactoză.

Tabelul 2  
(Eșantion)  
Complex

Conținut de SIN 1A %  
(dat în echivalenți de SIN 1C)

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| SIN 1-CDPSI             | 1,27  |
| SIN 1-b-CD              | 0,08  |
| SIN 1-DIMEB             | 0,06  |
| SIN 1-HP                | 0,115 |
| SIN 1-lactoză referință | -     |

#### Rezultate și concluzii

Efectele relaxante ale complexelor de SIN 1-ciclodextrină și ale SIN 1 normal au fost studiate în concentrații de 1 sau 2 M.

Toți cei patru complecși relaxează contractia susținută de potasiu cu un efect maxim de la 43% până la 53%. SIN 1 (1 M) a fost întrucâtva mai eficient cu o relaxare de 58%.

Relaxarea maximă a apărut cu complecșii de SIN 1 de la 23 min până la 32 min după administrare, pe când T/max SIN 1 a fost la 18 min.

Această diferență a fost semnificativă din punct de vedere statistic. Durata acțiunii măsurate cu T/2 a fost mai lungă la complecșii de ciclodextrină (62 min până la 88 min) decât la SIN 1 (47 min). Această diferență a fost de asemenea semnificativă statistic. Astfel complecșii de SIN 1 – ciclodextrină au arătat o pornire a acțiunii mai lină și o durată a acțiunii mai lungă decât SIN 1 normal.

Dat fiind că efectul de relaxare al SIN 1 se crede că s-ar datora oxidului azotic eliberat printr-un proces de descompunere oxidantă, se poate concluziona că complexarea lui SIN 1 cu ciclodextrine încetinește acest proces de descompunere. Astfel, pornirea mai lină a acțiunii și durata mai lungă a acesteia se datorează probabil unei eliberări întârziate a oxidului acetic din complecșii de SIN 1-ciclodextrină.

În conformitate cu cele arătate mai sus, invenția se referă la complecșii de incluziune a 3-morfolino-sidoniminei sau a sărurilor ei sau a izomerilor tautomeri ca formă cu inel deschis "A", folosiți cu derivați ai ciclodextrinei.

Conform invenției, ca derivat de ciclodextrină complecșii conțin în mod avantajos un polimer de ciclodextrină (CDPSI) ionic, solubil în apă cu greutate moleculară sub 10000, heptakis-2,6-dimetil-b-ciclodextrină (DIMEB), heptakis-2,3,6-tri-C-metil-b-ciclodextrină (Trimeb) și b sau g-ciclodextrină.

La prepararea complexului de incluziune solid se poate folosi și hidroxipropil- b-ciclodextrină.

Complecșii de incluziune, conform invenției, se prepară prin reacția 3-morfolino-sidoniminei sau a sărurilor ei într-un mediu de solvent cu ciclodextrină (un derivat de ciclodextrină) și, dacă este necesar, complexul este obținut din soluție prin deshidratare sau prin măcinarea cu multă energie a 3-morfolino-sidoniminei sau a sărurilor ei și derivatului de ciclodextrină.

Complexul poate fi izolat în mod avantajos din soluție prin liofilizare, uscarea cu pulverizare, evaporare în vid la temperatură joasă și prin uscarea în vid.

SIN 1 este dizolvat cu 1-40 mmoli de CDPSI sau DIMEB în 1-500 ml de apă distilată calculată pentru 1 mmol de ingredient activ, apoi se realizează deshidratarea așa cum se menționează mai sus. Raportul molar de polimer CDPSI este calculat în b-CD. Astfel, aplicând polimerul cu un conținut de cca 50% b-CD și cu masa moleculară de 3500, compoziția complexului cu raportul 1:1 corespunde la cca 8% și cel cu raport molar 2:1 la cca 4,5%.

Interacțiunea complexă în soluție a fost ilustrată prin testul de penetrație prin membrană.

S-a folosit membrana din celofan tip Visking (cu diametrul mediu al porilor de 24 Å). Soluția apoasă de SIN 1 cu o concentrație de 1 mg/ml a fost pusă în celula de donor, pe când apa distilată a fost turnată în compartimentul receptor al aparatului cu celulă de penetrație cu membrană. Soluțiile au fost agitate cu agitatoare magnetice și au fost menținute la temperatura de  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . La intervale de timp potrivite se iau probe din soluția din receptor și concentrația de SIN 1 care a trecut din celula de donor și a fost măsurată prin spectrofotometrie UV.

Testul a fost repetat în prezența unor ciclodextrine diferite la concentrații diferite în celule de donor.

Timpul necesar pentru difuziunea a 50% SIN 1 ( $T_{50\%}$ ) în prezența CDPSI la diferite concentrații este trecut în tabelul de mai jos.

Perioada de difuziune a SIN 1 în prezența CDPSI

|                  |     |
|------------------|-----|
| $T_{50\%}$ (ore) |     |
| SIN 1 singură    | 0,9 |
| + CDPSI          |     |
| 25 mg/ml         | 3,5 |
| 50 mg/ml         | 5,0 |

Complecșii de incluziune preparați în conformitate cu invenția pot fi utilizați la producția de compoziții farmaceutice, combinații respective pentru utilizare stabilă injectabilă, orală sau locală.

Dozele de complecși de incluziune pot varia în funcție de vârsta, greutatea corpului și alte condiții legate de pacient, calea de administrare, numărul de administrări sau altele asemănătoare, dar sunt în intervalul de la 6 până la 800 mg pe zi, de preferință de la 10 până la 400 mg pe zi.

Efectul retard prevalează mai ales în cazul aplicării compoziției farmaceutice sub forma unei tablete sau a unor microcapsule pentru o zi, a unor alifii extrem de adecvate pentru utilizarea subcutanată. Compozițiile farmaceutice ale invenției sunt preparate în mod obișnuit. Adjuvanții și substanțele purtătoare sunt cele care se utilizează în mod obișnuit în domeniul preparatelor farmaceutice.

Detaliile invenției sunt ilustrate mai jos în câteva exemple care nu limitează invenția.

#### Exemple

##### 1. Prepararea complexului SIN 1 CDPSI prin liofilizare

15 g (6,6 mmoli) de polimer CDPSI se dizolvă în 200 ml de apă distilată, după care se adaugă în soluție 1,1 g (5,3 mmoli) de SIN 1-HCl. Materiile se dizolvă aproape imediat și se obține o soluție pură, limpede, care îngheață instantaneu și este deshidratată prin liofilizare, având grijă ca în cursul oricărui proces substanța să fie expusă la cât mai puțină lumină. De exemplu, este indicat să se împacheteze alambicul cu o hârtie neagră în timpul dizolvării. Produsul obținut este foarte ușor, este o pulbere fărâmișoasă,

conținutul său de ingredient activ determinat printr-o metodă spectrofotometrică este:  $6,5 \pm 0,5$  % corespunzând raportului molar de cca 1:1.

Test care dovedește formarea complexului: analiza termogravimetrică (TG), colorimetrică diferențială (DSC) și de evoluție termică (TEA) a arătat diferențe caracteristice între SIN 1, amestecurile fizice SIN 1-CDPSI și complexul SIN 1-CDPSI. Din substanța activă SIN 1, la o temperatură de 60-110°C se elimină cca 8% dintr-o substanță anorganică, este posibil să fie apă. Descompunerea, atunci când este topită substanța, începe la o temperatură de 170-180°C cu o violență explozivă și într-un interval foarte restrâns de temperatură, 70% din substanța introdusă este eliminată din sistem. Între temperatura de 220 și 230°C descompunerea este încetinită, până la 350°C se poate înregistra o pierdere de masă de 87%. Pentru identificarea ingredientului activ necomplexat se poate utiliza vârful DSC între 190-200°C și vârful TEA 190°C, care produce chiar într-o atmosferă de argon o alterare a entalpiei exotermice.

Curbele termice ale amestecului fizic SIN 1-CDPSI preparat cu puțin înainte de măsurare pot fi considerate ca rezultate ale materiilor prime.

Curbele complexului arată o discrepanță semnificativă față de cele de mai sus, vârfurile de descompunere arătate nu le reprezintă, ceea ce înseamnă că SIN 1 formează în mod real un complex de incluziune cu CDPSI.

Proba de difracție cu raze X a pulberii:

În conformitate cu testele de difracție a razelor X pentru SIN 1-CDPSI structura este amorfă. Vârfurile caracteristice ale SIN 1 dispar. Structura amorfă a CDPSI este cunoscută. Gradul de cristalizare a SIN 1 tratat similar, dar fără CDPSI, deși descrește, tranziția la o structură total amorfă nu este posibilă numai prin liofilizare, 2 vârfuri de reflecție arătând în mod voalat o formă ușor cristalină, caracteristică lui SIN 1 liber (necomplexat) nu pot fi găsite în diagrama complexului.

2. Prepararea complexului SIN 1-CDPSI prin liofilizare

15 g de polimer CDPSI (6,6 mmoli) ( conținut de b-CD 53%, conținut de  $\text{COO}^-$  4,2 %) se dizolvă în 200 ml de apă distilată. În soluția obținută sunt dizolvate 0,7 g (3,3 mmoli) de SIN 1, după care soluția este prelucrată ca în exemplul 1.

Conținutul de ingredient activ al produsului obținut este de  $4,5 \pm 0,2\%$ , corespunzând unui raport molar de cca 1:2.

3. Prepararea complexului SIN 1-CDPSI cu conținut ridicat și controlat de SIN 1A

Urmând procesul conform exemplului 2, produsul solid obținut este supus uscării a doua pentru a elimina apa legată în complex. Produsul a fost uscat la temperatura de 60°C sub vid timp de 3 ore (la o greutate constantă).

Pierdere la uscare:  $4,5 \pm 0,2\%$ .

Conținutul de SIN 1A în timpul încălzirii a crescut de cca cinci ori, el a crescut de la 1,08%, pe când raportul SIN 1A/SIN 1C a fost de asemenea alterat în mod favorabil (schimbat de la 10 până la 17). Depozitând complecșii uscați la temperatura camerei, protejați de lumină mai mult de 3 luni, conținutul de SIN 1A și raportul SIN/SIN 1C al probei nu a fost modificat în mod practic.

În proba de control (netratată la cald) conținutul SIN 1A a crescut în timpul depozitării de la 1,08 până la 1,9%, în același timp raportul SIN 1A/SIN 1C a descrescut (s-a modificat de la 10 până la 3).

Prepararea produsului complex SIN 1-CDPSI cu conținut ridicat de SIN 1A și compoziție controlată este posibilă printr-o tratare la cald într-un termen scurt al complexului liofilizat SIN 1-CDPSI.

4. Prepararea complexului SIN 1 DIMEB

14 g de DIMEB (10,3 mmoli) (conținut de umiditate 2%) se dizolvă în 100 ml de apă distilată. În timpul agitării în soluție se adaugă 1,03 g (5 mmoli) de SIN 1. Soluția limpede obținută este prelucrată conform exemplului 1, cu protecție față de lumină, produsul este o pulbere albă fărâmicioasă, conținutul de ingredient activ este de  $6,5 \pm 0,2\%$ , raportul molar corespunde la cca 1:2 SIN 1: DIMEB.

5. Prepararea unei alifii care se folosește pentru piele cu un conținut de SIN 1 de 10 mg și un conținut de alifie de 1/2 g

Din complexul SIN 1-DIMEB preparat conform exemplului 3 (conținut de ingredient activ 6,5%) se dizolvă 151 mg în 20 ml de apă distilată. La soluția protejată de lumină se adaugă 50 mg de KLUCHEL-HF (hidroxipropil-celuloză) în timpul unei agitări puternice. Astfel se obține o soluție vâscoasă, greu de amestecat, ea se lasă să stea la temperatura camerei timp de o zi. Astfel se formează un gel transparent, 2 g din el conținând 10 mg de SIN 1.

6. Tablete de SIN 1 cu 2 mg de conținut de ingredient activ/tabletă

80 mg de complex SIN 1-CDPSI, conținut de ingredient activ 2,5 %

40 mg de amidon de porumb

128 mg de lactoză

2 mg de stearat de magneziu

greutatea totală a tabletei: 250 mg

Tabletele se prepară prin metoda cunoscută, anume prin compresiune directă.