

(19)



(10) **LT 3334 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3334**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 31/475,
A61K 9/08**

(21) Paraiškos numeris: **IP512**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 05 06**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 11 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 07 25**

(60) SU duomenys: **SU 4831830, 1990 11 06**

(31,32,33) Prioritetas: **58 04/89, 1989 11 07, HU**

(72) Išradėjas:

**Marla Gazdag, HU
Gabor Szepesi, HU
Geza Takacsi-Nagy, HU
Zsolia Papp, HU
Laszlo Nagy, HU
Eva Eszter Kiss, HU
Monika Zsoldos, HU**

(73) Patento savininkas:

RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT., Gyomrol ut 19-21, 1475 Budapest, HU

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Farmakologinės kompozicijos gavimo būdas

(57) Referatas:

Šis išradimas apima naujų, ypatingai naudingų stabilių vandeninių, daugiausia skirtų injekcijoms farmakologinių kompozicijų, į kurias įeina bis-indoliniai alkaloidai, gavimo būdą. Į kompoziciją įeina bis-indolinių alkaloidų, daugiausia vinkristino, vinblastino arba 5'-nor-dehidrovinblastino cinko kompleksas kartu su divalenčio metalo gliukonatu ir stabilizatoriumi, ištirpinto mono-arba polihidroksiliniame alkoholyje.

Pagal šį išradimą, kompozicija gali būti panaudojama taikant bis-indolinius alkaloidus vėžio chemoterapijoje.

Šis išradimas apima naujų, ypač naudingų stabilių vandeninių farmacinių kompozicijų, daugiausia skirtų injekcijoms, į kuriuos įeina bis-indolinių alkaloidų, dažniausiai vinkristino (toliau žymimo VCR),
 5 vinblastino (toliau žymimo VBL) ir 5'-nor-dehidro-vinblastino (toliau žymimo 5'-nor-VBL) cinko kompleksas, gavimo būdą.

Žinoma, kad bis-indolo junginiai (alkaloidai) ir
 10 ypatingai gamtinės kilmės VCR ir VBL, kaip ir neseniai susintetintas 5'-nor-VBL, vaidina išskirtinį vaidmenį vėžio terapijoje. Šiuos junginius gamina pramonė ir jie buvo aprašyti įvairiose farmakopėjose kaip druskos (daugiausia kaip sulfatai arba difumaratai).

15 Taip pat žinoma, kad aukščiau minėtų junginių dozavimo forma, panaudojant injekcijas, vaidina esminį vaidmenį kovoje su vėžiu. Tokiu būdu, 80-aisiais metais įvairių farmakologinių formų, skirtų injekcijoms, tyrimas išėjo
 20 į pirmą planą. Šioje srityje injekuojamai kompozicijai, aprašytai JAV patento Nr. 4.619.935 techninėse sąlygose, turi būti skirta ypatinga vieta. Jo autoriai pilnai išvengė liofilizacijos panaudojimo ir sudarė kompozicijos receptūrą, kuri turi patekti į švirkštą iš
 25 vandeninio tirpalo, esančio tik vienoje ampulėje.

Tirpalo, aprašyto aukščiau minėtose techninėse sąlygose, paruošimo pagrindą sudaro VCR arba vėlesnėse publikacijose (žr. pvz., Vengrijos patentą Nr. 191.538)
 30 VBL arba vindezino sulfatų tirpinimas vandenyje, esant acetatiniam buferiui, po to stabiliai onkologinei kompozicijai gauti į tirpalą dedamas mikrobiologinis stabilizatorius. Stabilizatoriais buvo naudojami anksčiau gerai žinomi metil- arba propil-4-
 35 hidroksibenzoatai. Svarbu tai, kad minėtame tirpale yra palyginus didelis manito kiekis (100 mg/ml).

Tačiau tarp duomenų, apimančių neabejotinai subtilių savybių tyrimą, rasta tik keletas duomenų apie tikrą šių kompozicijų stabilumą. Aukščiau minėto Vengrijos patento techninėse sąlygose buvo aprašyta, kad laikant
 5 9 mėn. 5°C temperatūroje injekcijoms skirtą tirpalą, išsilaiko 94-99% VRC sulfato pradinės koncentracijos, o VBL stabilumas po 12 mėn., pagal autorius, yra 98,7-100%.

10 Nors 94% stabilumas po 9 mėn. irgi negali būti laikomas pakankamu, aukščiau minėtas tirpalas turi ir kitą trūkumą - tirpalai skirti injekcijoms turi palyginus daug komponentų. Gerai žinoma, kad reikia visą laiką stengtis, kad į kompoziciją įeity tik būtini priedai ir
 15 kuo mažesniais kiekiais pridėti prie veikliosios medžiagos.

Siekiant išvengti minėtų trūkumų, buvo tirti kiti labiau pageidautini tirpalai. Pvz., toks tirpalas buvo
 20 aprašytas Vengrijos patento Nr. 195.513 techninėse sąlygose. Šių techninių sąlygų autoriai, remdamiesi daugiausia stabilumo duomenimis, nustatė, kad bis-indolinių junginių vandeniniai tirpalai gali būti gerai stabilizuojami, sudarant vandeniniuose tirpaluose bis-
 25 indolų kompleksus su kai kuriais divalenčiais metalais, geriausia su cinku (Zn^{2+}), kalciu (Ca^{2+}) arba magniu (Mg^{2+}). Kompleksų susidarymas buvo įrodytas poliarografiniais tyrimais. Šiame iš tiesų įtikinamame darbe buvo parodyta, kad produktas yra gana stabilus,
 30 bet turi tą trūkumą, kad susideda iš didelio skaičiaus komponentų: pvz., produktas, duotas 1 pavyzdyje, turėjo be veikliosios medžiagos dar 8 komponentes. T.y., buferis, sudarytas iš acto rūgšties ir natrio acetato, ir panašiai kaip ir aukščiau nurodytame
 35 tirpale, be stabilizatoriaus, buvo reikalinga ir gana didelė manito koncentracija.

Taip pat buvo įrodyta, kad produktas, aprašytas Europos
patento Nr. 0.243.278 techninėse sąlygose, turi
panašius trūkumus. Pagal pastarąsias technines sąlygas
stabilių bis-indolų tirpalų, skirtų injekcijoms,
5 gavimui buvo naudota 0,1-2,2 masės % glicino, buferinė
sistema, turinti fosfato jonų ir stabilizatoriai (kai
kuriais atvejais net 6 komponentės). Nepaisant tokio
didelio priedų skaičiaus, produktas taip pat nebuvo
pakankamai stabilus. Pagal šias technines sąlygas,
10 tirpalas stabilus, esant pH = 4,1 2 metų bėgyje; tačiau
pagal mūsų pakartotinius matavimus, nesuskilusios
veikliosios medžiagos kiekis buvo tik 93-93,5 jau po
6 mėn.

15 Taigi, šio išradimo tikslas yra farmakologinės
kompozicijos ir jos paruošimo būdo tyrimų išplėtimas,
siekiant pagal dabartinius reikalavimus padaryti šią
kompoziciją stabilesnę negu iki šiol žinomos
kompozicijos ir turinčia mažesnę skaičių ir minimalų
20 kieki priedų.

Šis išradimas paremtas pripažinimu, kad tarp bis-indolų
metalų kompleksų cinko kompleksas yra pats stabi-
liausias; taigi šiuo faktu ir rėmėsi mūsų tiriamasis
25 darbas.

Mūsų nuostabai buvo rasta, kad manito kiekį, kuris
kiekviename iš ankstesnių tirpalų buvo gana didelis
(apie 100 mg/ml), galima ne tik sumažinti, bet ir visai
30 jo nedėti. T.y., buvo nustatyta, kad visai nelauktai
neįprastai stabilus vandeninis tirpalas, kuriam
nereikia jokių ypatingų buferinių sistemų arba manito,
gali būti pagamintas, pridedant dalimis atitinkamų
divalentių metalų gliukonatus į aukščiau minėtą
35 alkaloido-cinko kompleksu vandeninį tirpalą.

I farmakologinės kompozicijos, turinčios bis-indolinį alkaloidą, gavimo būdą įeina bis-indolinio alkaloido druskos, ištirpintos vandenyje, sumaišymas su cinko sulfato vandeniniu tirpalu, taip gauto alkaloido-cinko
5 komplekso apdorojimas divalenčio metalo gliukonato tirpalu ir stabilizatoriaus, ištirpinto monohidroksiliniame arba polihidroksiliniame alkoholyje, pridėjimas į susidariusį vandeninį tirpalą.

10 Pagal šį išradimą, procese naudojama:

- vinkristino sulfatas, vinblastino sulfatas arba 5'-nor-dehidrovinblastinas kaip bis-indolinių alkaloidų druskos;
- 15 - kalcio, magnio arba cinko gliukonatai kaip divalenčių metalų gliukonatai;
- etanolis, n-propanolis, izo-propanolis arba etilenglikolis kaip mono- arba polihidroksiliniai alkoholiai; ir
- 20 - metil- ir/arba propil-4-hidroksibenzoatas kaip stabilizatorius.

25 Pagal tinkamiausią išradime aprašomo proceso variantą, tirpalas, turintis VCR-cinko kompleksą, gaminamas iš VCR sulfato tirpalo, kurio koncentracija yra 1,0-1,5 mg/ml, veikiant jį cinko sulfato tirpalu, po to į gautą
30 tirpalą pridedama divalenčio metalo gliukonato, geriausia cinko, magnio arba kalcio gliukonato, kad tirpalo koncentracija būtų 1,5-2 mg/ml.

Pagal išradime aprašytą būdą, stabilūs vandeniniai VBL-cinko arba 5'-nor-VBL-cinko kompleksų tirpalai gali
35 būti pagaminti aukščiau aprašytu būdu.

Pagal šią išradimą, svarbiausias jo privalumas yra tas, kad šis būdas tinka ypatingai naudingos kompozicijos, kurioje yra bis-indolų tipo veiklioji komponentė, gavimui, o tirpalai yra stabilūs mažiausiai 24 mėnesius, esant nedideliame priedų kiekiui, ir jų paruošimui naudojama paprasta technologinė procedūra.

Stabilumo duomenys gauti pagal žemiau aprašytą metodiką.

Injekcijoms skirtų tirpalų, turinčių bis-indolo tipo veikliąją komponentę, pagamintų atitinkamai pagal toliau duodamus pavyzdžius, stabilumas buvo kontroliuojamas aukšto slėgio skystinės chromatografijos (HPLC) metodu /žr.: JAV Farmakopėja, Ed. XXI, p. 1118/. HPLC metodas buvo naudotas ir tiriant vinblastino druskos tirpalus /žr.: JAV Farmakopėja, Ed. XXI, Suppl. 3, p. 2453/.

VCR atveju HPLC buvo naudota kolonėlė (250 x 4,6 mm), užpildyta Nucleosil 5 ir C₈, srauto greitis (debitas) = 2,0 ml/min, analitinės bangos ilgis = 297 nm. Eliuentu buvo naudota metanolio, vandens ir dietilamino mišinys (pH = 7,5). Rasta, kad sulaikymo kolonėlėje laikas yra apie 7 min.

Veikliosios komponentės kiekis buvo nustatytas pagal išorinį standartą, t.y. švarų vandeninį vinkristino sulfato tirpalą, kurio koncentracija artima, kaip ir tos pačios kilmės vinkristino sulfato tirpalo, skirto injekcijoms, kurio koncentraciją reikia nustatyti.

Išradimą detaliai iliustruoja šie neapriboti pavyzdžiai.

1 Pavyzdys

Komponentės	g
VCR sulfatas	0,1000
Metil-4-hidroksibenzoatas	0,1300
Propil-4-hidroksibenzoatas	0,0200
Cinko sulfato heptahidratas	0,0375
Kalcio gliukonato monohidratas	0,1900
Etanolis (98%)	5,0000
Distiliuotas vanduo injekcijoms	iki 100 ml

5 Preliminariai pasveriama, paskui filtruojama aseptinėse sąlygose, kad būtų pilnai pašalintos bakterijos, ir padalinama į 100 sterilių ampulių.

Kompozicija gaminama taip:

- 10 Aukščiau nurodytas VCR sulfato kiekis ištirpinamas 40 ml vandens ir pridedamas cinko sulfatas, ištirpintas 5 ml vandens. Tokiu būdu gautas cinko kompleksas sumaišomas su kalcio gliukonatu, ištirpintu 30 ml vandens, ir prie gauto tirpalo pridedamas atskirai
- 15 pagamintas 4-hidroksibenzoato (prek.) tirpalas etanolyje. Gautas tirpalas praskiedžiamas iki 100 ml ir aseptinėse sąlygose išdalinamas į ampules.

2 Pavyzdys

20

Komponentės	g
VBL sulfatas	0,1000
Metil-4-hidroksibenzoatas	0,1300
Propil-4-hidroksibenzoatas	0,0200
Cinko sulfato heptahidratas	0,0375
Kalcio gliukonato monohidratas	0,1900

Etanolis (98%)	5,000
Distiliuotas vanduo injekcijoms	<u>iki 100 ml</u>

Preliminariai pasverinama, paskui filtruojama aseptinėse sąlygose, kad būtų pilnai pašalintos bakterijos, padalinama į 20 sterilių ampulių po 5 ml.

5

Injekcijoms skirtas tirpalas pagaminamas pagal 1 pavyzdįje aprašytą metodiką.

3 Pavyzdys

10

Komponentės	g
5'-nor-VBL ditartratas	0,5000
Metil-4-hidroksibenzoatas	0,1300
Propil-4-hidroksibenzoatas	0,0200
Cinko sulfato heptahidratas	0,0400
Kalcio gliukonato monohidratas	0,2000
Etanolis	<u>5,000</u>
Distiliuotas vanduo injekcijoms	iki 100 ml

Injekcijoms skirtas tirpalas pagaminamas pagal 1 pavyzdįje aprašytą metodiką.

15

4 Pavyzdys kaip ir 1 pavyzdys, tik vietoj 0,1900 g kalcio gliukonato imama 0,1500 g magnio gliukonato.

5 Pavyzdys kaip ir 1 pavyzdys, tik vietoj 0,1900 g kalcio gliukonato imama 0,2500 g cinko gliukonato.

20

6 Pavyzdys kaip ir 1 pavyzdys, tik 100 ml gauto sterilaus tirpalo išpilstoma į 50 ampulių po 2 ml, kad VCR veikliosios medžiagos kiekis ampulėje būtų 2 mg.

7 Pavyzdys kaip ir 1 pavyzdys, tik vietoj VCR sulfato naudojamas VBL sulfatas ir vietoj etanolio - izopropanolis.

5

8 Pavyzdys kaip ir 7 pavyzdys, tik vietoj izopropanolio naudojamas etilenglikolis.

KOMPOZICIJOS, APRAŠYTOS 1 PAVYZDYJE, STABILUMO TESTAI

10

Laikymo būdas ir laikas	Veikliosios medžiagos kiekis, skaičiuojant % nuo pradinės koncentracijos	Priemaišos		
		Bendras kiekis	N-difor- mil-VCR	Kitos
0	100	1,48	0,33	<2
Šaldytuvas, 6 mėnesiai	97,80	2,82	1,29	<2
Šaldytuvas, 9 mėnesiai	97,20	2,60	1,51	<2
Šaldytuvas, 12 mėnesių	96,80	3,12	1,81	<2
Kambario temp., 3 mėne- siai (tamsoje)	93,10	5,43	3,04	<2
Kambario temp., 3 mėne- siai (išsklai- dytoje šviesoje)	89,10	6,85	3,17	<2
3 mėnesiai 40°C temp.	80,90	12,40	7,12	<2
3 mėnesiai 50°C temp.	53,40	27,4	15,6	<2

KOMPOZICIJOS, APRAŠYTOS 2 PAVYZDYJE, STABILUMO TESTAI

Laikymo būdas ir laikas	Veikliosios medžiagos kiekis, skaičiuojant % nuo pradinės koncentracijos	Priemaišos Bendras kiekis
0	100,00	1,27
Šaldytuvas, 6 mėnesiai	100,80	1,25
Šaldytuvas, 9 mėnesiai	98,5	1,22
Šaldytuvas, 12 mėnesių	97,3	1,50
Šaldytuvas, 24 mėnesiai	97,1	1,62
Kambario tempera- tūra, 3 mėnesiai	98,8	1,82
Kambario tempera- tūra, 6 mėnesiai	95,8	2,36
Kambario tempera- tūra, 12 mėnesių	95,5	2,48
Kambario tempera- tūra, 3 mėnesiai, išsklaidyta šviesa	99,0	2,05
3 mėnesiai 40°C temperatūroje	92,7	5,12
3 mėnesiai 50°C temperatūroje	69,7	15,60

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Farmakologinės kompozicijos bis-indolinio alkaloido pagrindu gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s
5 tuo, kad bis-indolinio alkaloido druską tirpina vandeninyje, sumaišo su cinko sulfato vandeniniu tirpalu ir gautą alkaloido-cinko kompleksą veikia divalentčio metalo gliukonato vandeniniu tirpalu, po to prideda stabilizatoriaus, ištirpinto mono- arba polihidroksi-
10 liniame alkoholyje.
2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
15 tuo, kad kaip bis-indolinio alkaloido druską naudoja vinkristino sulfatą arba vinblastino sulfatą.
3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad kaip divalentį metalą naudoja kalcio, magnio arba cinko gliukonatus.
- 20 4. Būdas pagal 1-3 punktus, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad kaip alkoholių naudoja etanolį, n-propanolį, izo-propanolį arba etilenglikolį.
- 25 5. Būdas pagal 1-3 punktus, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad kaip stabilizatorių naudoja metil-4-
hidroksibenzoatą ir/arba propil-4-hidroksibenzoatą.