

(11) Patent numeris: **3593**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 31/44**

(21) Paraiškos numeris: **IP919**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 09 03**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 03 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 12 27**

(60) SU duomenys: **SU 5001150, 1991 07 12**

(31,32,33) Prioritetas: **40 22 442.2, 1990 07 14, DE**

(72) Išradėjas:

Michael Lobisch, DE
Ralph Venhaus, DE
Bernd Nickel, DE
Stefan Szelenyi, DE
Juergen Engel, DE
Peter Emig, DE

(73) Patent savininkas:

ASTA Medica Aktiengesellschaft, An der Pikardie 10, Dresden, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

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

(54) Pavadinimas:

Vaistai ir jų gavimo būdas

(57) Referatas:

Aprašomas išradimas, susijęs su biologiškai aktyvios medžiagos flupirtino panaudojimu gamyboje medikamentų, skirtų susirgimų, susijusių su raumenų įtempimu, gydymui.

Išradimas priskiriamas 2-amino-3-karbetoksiamino-5-(4-fluorbenzilamino)piridino junginio panaudojimui, susirgimų, susijusių su raumenų įtempimu, gydymui ir vaistų, panaudojant flupirtiną, gamybos būdai.

5

Šio junginio ir jo fiziologiškai suderinamų druskų gavimas yra aprašytas Vokietijos patentuose Nr. 1795858 ir Nr. 3138519. Vaistinė biologiškai aktyvi medžiaga flupirtinas (cheminis pavadinimas 2-amino-3-karbetoksiamino-5-(4-fluorbenzilamino)-piridinas) yra žinomas kaip analgetikas.

10

Buvo nustatyta, kad flupirtinas turi skeletinių raumenų įtempimą mažinančią savybę ir tinka gydyti susirgimo simptomus, susirgimo sukelėjus ir susirgimus, kurie sukelia raumenų įtempimą arba yra tokių raumenų įtempimų pasekmė.

15

Pavyzdžiui, nepalijaujamai matuojant žiurkių užpakalinių kojų fleksorinio (lenkiamojo) ir ekstensorinio (tiesiamojo) raumenų būseną, nustatyta kad flupirtinas, kartu su žinomu analgetiniu veikimu pasižymi ir skeletinių raumenų įtempimą mažinančiomis savybėmis.

20

25

Bandymų metodikos.

Bandomaisiais gyvūnais buvo naudojami moteriškieji 50, 160 ir 200 g, svorio SIY žiurkių individai. Gyvūnai buvo laikomi kambario temperatūroje nuo 20° iki 24°C, santykinė oro drėgmė 60-70% ir dienos šviesos trukmė iki 12 valandų.

30

Pašaras-atrominas[®], seni rugiai ir vanduo duodami pagal poreikius.

35

Flupirtiną naudojo maleato pavidalu.

Raumenų įtempimą mažinantis veikimas išmatuotas, nepertraukiamai matuojant fleksorinio ir ekstensorinio žiurkės užpakalinės kojos raumens būvį. Tam tikslui, dešinioji apatinė žiurkės kojos dalis elektra reguliuojamo variklio pagalba kas 30 sekundžių buvo greitai keliama į viršų, o po to leidžiama žemyn.

Refleksinė žiurkės fleksoriaus ir ekstensoriaus reakcija, sukelta priverstinio žiurkės kojos virpesio, buvo perduodama į galios imtuvą ir matematiškai įvertinama (IBM/PC). Lygiagrečiai įvertinimui tiesioginiai parodymai buvo užrašomi įprastu savirašiu ir tuo pačiu užrašomi į magnetinę juostą. Prieš bandymo pradžią bandymo vienetas buvo nustatytas, uždėjus 50 gramų svorį ant galios imtuvo. Po to gyvūnai buvo patalpinti į bandymo sąlygas ir adaptavosi 30 minučių. Nustačius pradinį žiurkių fleksoriaus ir ekstensoriaus būvį (kontrolinė reikšmė) į pilvą suleidžiamas flupirtino maleatas, ir junginio įtaka fleksoriui ir ekstensoriui nepertraukiamai buvo registruojama 90 minučių; be to matavimai atliekami kas 10 minučių, matematiškai įvertinami ir registruojami savirašiu.

Skirtumas tarp bandyminės gyvūnų grupės vidutinių reikšmių buvo nustatytas t-testo pagalba, išanalizavus reikšmes.

Suleidus analgetiškai efektyvaus flupirtino dozes buvo nustatytas mažinantis raumenų įtempimą efektas; be to, tiriamajame dozių intervale gyvūnams, gavusiems flupirtino, nebuvo pastebėta centrinių pašalinių poveikių, kaip ataksija arba spontaninės motorikos sumažėjimas.

Pavyzdžiui, aukščiau aprašytame bandyme, esant 1 mg/kg žiurkės svorio dozei, nemiegančios žiurkės medikamentišškai indukuotas skeletinės muskulatūros rigidiškumas atsistatydavo 50%.

Pati žemiausia, bet jau efektyvi dozė aukščiau aprašytame bandyme naudojant oralinio būdu yra 1 mg/kg, o intraperitoniniu būdu 0,1 mg/kg.

- 5 Efektyvių dozių intervalas aukščiau aprašytame bandyme yra, pavyzdžiui, 1-100 mg/kg orališkai, geriausia 10-40 mg/kg; 0,1-30 mg/kg intraperitoniškai, geriausia 1-20 mg/kg.
- 10 Lyginant su kitais tokio pat kryptingo veikimo junginiais, flupirtinas turi tokius skirtumus: flupirtinas nesukelia priklausomybės ir turi stiprų analgetinį veikimą.
- 15 Mažinantis raumenų įtempimą flupirtino veikimas taip pat sumažina rigidiškumą, kurį sukelia rezerpinas-klassikinis antiparkinsonikas.
- 20 Flupirtino derinimas su tokiu antiparkinsoniku labai stipriai relaksuoja skeletinius raumenis. Tokiu būdu, flupirtinas sumažina skeletinių raumenų tonusą, sergant ligomis, kur raumenų tonusas padidintas, pavyzdžiui Parkinsono liga. Šiuo atveju efektyvios dozės jau nurodytos.
- 25 Vieno flupirtino, o taip pat kombinacijoje su kitomis antiparkinsoninėmis priemonėmis, kaip pavyzdžiui (-)-deprenilas, biperidenas ir L-dopa, poveikis rezerpino sukeltam rigidiškumui yra pateikiamas lentelėje:
- 30 Rigidiškumo sumažinimas:

Medžiaga	Dozė, mg/kg	Fleksorius	Ekstensorius
Flupirtinas	5	58	56
(-)-deprenilas	1	18	14
Flupirtinas	5		

	+	+	96	93
	(-)-deprenilas	1		
	Biperidenas	0,1	12	16
	Flupirtinas	5		
	+		89	96
	Biperidenas	0,1		
	L-dopa	5	17	11
	Flupirtinas	5		
	+	+	93	88
	L-dopa			

5 Rigidiškumo sumažėjimas buvo nustatytas su jau anksčiau
 aprašytu nepertraukiamu žiurkės užpakalinės kojos flek-
 sorinio ir ekstensorinio būvio matavimo būdu. Vie-
 10 nintelis skirtumas nustatant rigidiškumo sumažėjimą yra
 tai, kad gyvūnams prieš 16 valandų iki bandymo pradžios
 intraperitoniškai buvo suleistas rezerpinas, kurio dozė
 2,5 mg/kg žiurkės svorio. Rezerpinas sukelia rigi-
 diškumą. Po to, aukščiau nurodytu būdu buvo nusta-
 15 tinėjimas šio rigidiškumo sumažinimas arba stabdymas
 dėl flupirtino, įvairių antiparkinsoninių medžiagų po-
 veikio, bei derinant pastarąsias su flupirtinu.

15 Indikacijos, kuriomis pasižymi naujojo poveikio flu-
 pirtinas, pagal šį išradimą yra: visi susirgimai, kurie
 susiję su raumenų įtempimu (rigidiškumas) arba su pa-
 sekmėmis, kaip pavyzdžiui, neuralgijos, artritai, art-
 20 rozės, chroniški ir epizodiniai galvos skausmai, poope-
 racinės komplikacijos, bendrosios tendomiopatijos, ten-
 domiopatijos raumenų pritvirtinimo vietose, Parkinsono
 susirgimai (kaip atskiras atvejis), esant rigidiškumui,
 kuris atsiranda sergant Parkinsono ligomis.

Pagamintuose farmaciniuose preparatuose, kaip taisyklė, yra nuo 50 mg iki 500 mg, geriausiai nuo 100 mg iki 200 mg, flupirtino bazės.

- 5 Pagaminti farmaciniai preparatai gali būti tablečių, kapsulių, piliulių, dražė, žvakučių, tepalų, želė, kremų, miltelių, pulverizacinių miltelių, aerozolių ar skystoje formoje.
- 10 Skystomis vaistinėmis formomis gali būti tirpalai aliejuje, alkoholyje arba vandenyje, o taip pat suspensijos ir emulsijos. Geriausios vaistinės formos yra kapsulės arba tabletės, kuriose yra atitinkamai 100-200 mg, arba tirpalai yra 0,1-10 svorio% flupirtino.
- 15 Vienkartinė flupirtino bazės dozė gali būti, pavyzdžiui:
 - a) vartojant oraliniu būdu nuo 70 iki 300 mg, geriau nuo 100 iki 200 mg;
 - b) vartojant parenteraliniu būdu (pavyzdžiui į veną, į raumenis) nuo 8 iki 80 mg, geriau nuo 10 iki 100 mg.
- 25 Vartoti galima, pavyzdžiui, tris kartus per dieną 1-2 kapsules arba tabletes, turinčias nuo 50 iki 200 mg veikliosios medžiagos.
- 30 Tuo atveju, jei flupirtinas vartojamas su priešparkinsonine medžiaga kombinuotu būdu arba forma, flupirtino ir antiparkinsoninės medžiagos svorių santykis yra atitinkamai 1:0, 0,1 iki 1:1. Tokie flupirtino ir antiparkinsoninės medžiagos svorių santykiai išlieka ir atitinkamuose gatavuose preparatuose.
- 35 Flupirtino ūmus toksiškumas pelėms išreikštas per LD₅₀ mg/kg, Milerio metodu, Taun Gega; Proc. Soc. Exper.

Biol. a Med57, (1944), 261), naudojant orališkai sudaro nuo 600 mg/kg iki 800 mg/kg (arba virš 500 mg/kg).

Išradimas taip pat susijęs su vaistinių preparatų, turinčių flupirtiną, gavimo būdais:

a) vaistinio preparato, skirto gydymui, susirgimų arba ligos simptomų, kuriuos lemia raumenų įtempimas arba yra raumenų įtempimo pasekmė, gamybos būdas, susidedantis iš flupirtino arba jo terapiškai tinkamos druskos, o taip pat atitinkamu atveju antiparkinsoninio preparato sumaišymo su vartojamaisiais farmaciniais nešikliais, pagalbinėmis medžiagomis ir/arba skiedikliais, gaunant vaistinį preparatą nurodytų susirgimų gydymui;

b) preparato, skirto gydymui susirgimų arba ligos simptomų, kuriuos sukelia raumenų įtempimas arba yra raumenų įtempimo pasekmė, gamybos būdas, apibūdinamas tuo, kad flupirtinas arba farmaciškai tinkama flupirtino druska, o taip pat atitinkamu atveju antiparkinsoninis preparatas, kartu su vartojamais nešikliais ir/arba skiedikliais ir/arba pagalbinėmis medžiagomis temperatūroje nuo 0 iki 120°C, geriausiai prie 20-80°C sumaišomi ir homogenizuojami ir taip pat gautas mišinys, kurio dozuotame vienetu yra nuo 50 iki 500 mg flupirtino arba farmaciškai tinkamos flupirtino druskos, išpilstomas į atitinkamo dydžio tuščiavidures celines arba granuliuojamas ir po to, tam tikrais atvejais pridėjus kitų vartojamų pagalbinių medžiagų, presuojamas į tabletes arba sudedamas į kapsules;

c) preparato, skirto gydymui susirgimų arba ligos simptomų, kuriuos sukelia raumenų įtempimas arba yra raumenų įtempimo pasekmė, gamybos būdas, apibūdinamas tuo, kad vienas flupirtinas arba farmaciškai tinkama flupirtino druska, o taip pat tam tikru atveju anti-

parkinsoninis preparatas sumaišomas su viena arba ke-
 letu medžiagų, tokių kaip krakmolas, ciklodekstrinas,
 karbamidas, celiuliozė, laktozė, formalinkazeinas, mo-
 difikuotas krakmolas, magnio stearatas, kalcio hidro-
 5 fosfatas, silicio rūgštis, talkas, fenoksietanolis,
 gautas mišinys atitinkamu atveju granuliuojamas su van-
 deniniu tirpalu, kuris kaip sudėtinę dalį turi bent
 želatiną, krakmolą, polivinilpirolidoną, vinilpiroli-
 10 dono ir vinilacetato kopolimerą ir/arba polioksieti-
 lensorbitanoleatą, granuliatas atitinkamu atveju homo-
 genizuojamas su viena arba keletu iš aukščiau nurodytų
 medžiagų ir šis mišinys presuojamas į tabletes arba
 kapsules; tabletėje arba kapsulėje, kaip veikliosios
 15 medžiagos, yra nuo 50 iki 500 mg flupirtino arba jo
 druskos.

d) preparato, skirto gydymui susirgimų arba ligos simp-
 tomų, kuriuos sukelia raumenų įtempimas arba yra rau-
 menų įtempimų pasekmė, gamybos būdas, apibūdinamas tuo,
 20 kad vienas flupirtinas arba farmaciškai tinkama flu-
 pirtino druska, o taip pat tam tikru atveju antipar-
 kinsoninis preparatas suspenduojamas su viena arba ke-
 letu pagalbinių medžiagų, tokiomis kaip sojos leci-
 tinas, oksineksas, fenoksietanolis temperatūroje nuo 31
 25 iki 65°C išlydytuose kietuose riebaluose arba kitame
 mišinyje, turinčiame riebiųjų rūgščių gliceridų, ir ho-
 mogenizuojamas, ir tuoj pat po to mišinys išpilstomas į
 tuščiavidures celes arba juo užpildomos kapsulės; do-
 zuotas vienetas kaip biologiškai aktyvios medžiagos,
 30 turi 50-500 mg, flupirtino arba jo druskos;

c) preparato, skirto gydymui susirgimų arba ligos simp-
 tomų, kuriuos sukelia raumenų įtempimas arba yra įtem-
 pimo pasekmė, gamybos būdas, apibūdinamas tuo, kad vie-
 35 nas flupirtinas arba farmaciškai tinkama flupirtino
 druska, o taip pat tam tikru atveju antiparkinsoninis
 preparatas nuo 20 iki 120°C temperatūroje, atitinkamu

atveju esant vienam arba keliems emulgikliams ir/arba kompleksodariams homogenizuojami ir/arba emulguojami bent su viena iš šių medžiagų: vandeniu, glicerinu, vazelinu, alifatiniu alkoholiu, turinčiu 12-25 C-atomų, 5 alifatine monokarboksi rūgštimi, turinčia 15-20 C-atomų, sorbitanmonopalmitatu, polioksietilenpoliolinės rūgšties esteriu, mono- arba polihidroksiliniu mažo molekulinio svorio alifatiniu alkoholiu, riebiosios rūgšties gliceridu, vašku, silikonu, polietilenglikoliu, silicio dioksidu; 10

f) preparato susirgimų arba ligos simptomų, kuriuos sukelia raumenų įtempimas arba yra raumenų įtempimo pasekmė, gydymui gamybos būdas, apibūdinamas tuo, kad 15 vienas flupirtinas arba farmaciškai tinkama flupirtino druska, o taip pat tam tikru atveju antiparkinsoninis preparatas, esant kompleksodariui ir/arba emulgikliui temperatūroje nuo 30 iki 100°C, ištirpinami vandenyje, fiziologiškai nekenksminguose alkoholiuose, poliglikoliuose, 20 poliglikolių dariniuose, dimetilsulfoksido, trigliceriduose, daliniuose glicerido esteriuose, parafinuose arba aliejuose arba jų mišiniuose, ir tam tikru atveju, tokiu būdu gautas tirpalas skiedžiamas tokiu išvardintų tirpiklių kiekiu, kad galutinis tirpalas, 25 galutinė suspensija arba galutinė emulsija turėtų 0,1-10 svorio % flupirtino, kaip veikliosios medžiagos.

Farmacinės kompozicijos, pavyzdžiui, vaistai turi veikliąją medžiagą flupirtiną arba jo fiziologiškai tinkamas druskas. Biologiškai aktyvi medžiaga gali būti 30 mišinyje su kitomis fiziologiškai arba farmaciškai efektyviomis medžiagomis, būtent su antiparkinsoniniu preparatu. Gatavus vaistus gamina žinomu metodu ir galima naudoti žinomas arba vartojamas farmacinės pagalbinės medžiagas, taip pat kitus vartojamus nešiklius ir 35 tirpiklius.

Tokios rūšies nešikliais ir pagalbinėmis medžiagomis reikia naudoti tas, kurios nurodytos literatūroje kaip pagalbinės medžiagos farmacijai, kosmetikai ir joms artimoms sritims: Willmann, Techninės chemijos enciklopedija, 4 tomas, 1953 m., 1-39 psl.; Journal of Pharmaceutical Sciences, vol.52 (1963), p.918 ir kt., H.V.Czetsch-Zind, Wald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiet. Pharm. Ind.Hftz (1961), 72 und f.f. Dr.H.P.Fiedler, Zediko des Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete Cantor K.G.,Aulendorf in Wütemberg, 1981.

Tokių medžiagų pavyzdžiais yra želatina, gamtinis cukrus (nendrių arba pieno), lecitinas, pektinas, krakmolas (pavyzdžiui kukurūzų krakmolas), ciklodekstrinai ir ciklodekstrinų dariniai, polivinilpirolidonas, polivinilacetatas, gumiarabikas, algino rūgštis, tilozė, talkas, likopodiumas, silicio rūgštis (pavyzdžiui koloidinė), celiuliozė, celiuliozės dariniai (pavyzdžiui celiuliozės eteriai, kuriuose celiuliozės hidroksilo grupės yra dalinai eterifikuotos aukštesniais sočiaisiais alifatiniais alkoholiais ir/arba žemesniais alifatiniais sočiaisiais oksialkoholiais), pavyzdžiui, metiloksipropilceliuliozė, metilceliuliozė, hidroksipropilmetilceliuliozė, hidroksipropilmetilceliuliozės ftalatas, riebiosios rūgštys, o taip pat magnio, kalcio ir aliuminio riebiųjų rūgščių, turinčių 12-22 C atomus, druskos, pavyzdžiui, stearatai, emulgikliai, aliejai ir riebalai (atskiru atveju augaliniai), pavyzdžiui žemės riešutų aliejus, ricinos aliejus, alyvų aliejus, kanių aliejus, medvilnės aliejus, kukurūzų aliejus, kviečių daigų aliejus, saulėgrąžų aliejus, o taip pat hidrinti aliejai, sočiųjų riebiųjų rūgščių $C_{12}H_{24}O_2$ - $C_{18}H_{36}O_2$ mono-, di- ir trigliceridai ir jų mišiniai, farmaciškai tinkami mono- arba polihidroksiliniai alkoholiai ir poliglikoliai, kaip polietilenglikolis o taip pat jo dariniai, alifatinis sočiųjų arba nesočiųjų

riebiųjų rūgščių (turinčių 2-22 C-atomus, atskiru atveju 10-18 C-atomų) esteriai su monohidroksiliniaisiai-fatiniais alkoholiais, turinčiais 1-20 C atomų, arba su polihidroksiliniaisiai alkoholiais, tokiais kaip glikoliai, glicerinas, dietilenglikolis, pentaeritritas, sorbitas, manitas ir kt., kurie tam tikru atveju taip pat gali būti eterifikuoti, citrinų rūgšties esteriai su pirminiais alkoholiais, acto rūgštis, benzilbenzoatas, dioksolonas, glicerinformaliai, tetrahidrofurfurilo alkoholis, poliglikolių eteriai su C₁-C₁₂ alkoholiais, dimetilacetamidas, laktamidai, laktatai, etilkarbonatai, silikonai (atskiru atveju vidutinio klampumo polidimetilsiloksanai), kalcio karbonatas, natrio karbonatas, kalcio fosfatas, natrio fosfatas, magnio karbonatas ir kt.

Kaip papildomas pagalbinės medžiagos galima panaudoti tokias medžiagas, kurios skatina suirimą (taip vadinamos ardančios medžiagos) kaip susiūtas polivinilpirolidonas, natrio karboksietilo krakmolas, natrio karboksietilceliuliozė arba mikrokristalinė celiuliozė. Taip pat galima naudoti žinomus užpildus. Kaip tokius galima panaudoti akrilo rūgšties polimerizatus arba kopolimerus ir/arba metakrilo rūgšties kopolimerus ir/arba jų esterius, akrilo arba metakrilo rūgšties esterių kopolimerus su nedideliu amonio grupių kiekiu (pavyzdžiui, eidragitas[®]PS), akrilo ir metakrilo rūgščių esterių ir trimetilamonietilakrilato (pavyzdžiui, eidragitas[®]PL) esterius, polivinilacetatą; riebalus, aliejus, vaškus, riebiuosius alkoholius, ftalatus arba hidroksipropilenmetilceliuliozės acetilsukcinatus, celiuliozės ftalatą, krakmolą arba polivinilacetatą; karboksietilceliuliozė, metilceliuliozės ftalatą ar sukcinatą, ftalatsukcinatą ar ftalato pusiaueterį, zeiną, etilceliuliozė ar etilceliuliozės sukcinatą, šeleką, glitimą, etilkarboksietilceliuliozė, etakrilato ir maleino rūgšties anhidrido kopolimerą, maleino

rūgšties ir vinilmetilo eterio kopolimerą, maleino rūgšties 2-etilheksilakrilatanhidridą, krotono rūgšties ir gliutamino rūgšties esterio kopolimerą, karboksimetiletilceliuliozgličerinmonooktanatas, celiuliozės acetato sukcinatą, poliargininą.

Kaip plastifikatorius užpildams galima panaudoti tokias medžiagas: citrinos ir vyno rūgšties esterius (acetiltriethyl, acetiltributyl, tributyl, triethylcitratą), gliceriną ir glicerino esterius (glicerindiacetatą, triacetatą, acetilinius monogliceridus, ricinos aliejų) ftalio rūgšties esterius (dibutyl, diamyl, dietyl, dimethyl, dipropyl ftalatus), 1-(2-metoksi- arba etoksietil)ftalatą, etilftalil-, butilftaliletil- ir butilglikoliatų, alkoholių (propilenglikolį, įvairaus grandinės ilgio polietilenglikolių), adipatus (diethyladipatą, ir di(2-metoksi(arba etoksietiladipatą), benzofenoną, dietil- ir dibutylsebacatą, -sukcinatą, -tartratą, dietilenglikoldipropionatą, etilenglikolio diacetatą, -dibutiratą, etilenglikolio dipropionatą, tributylfosfatą, tributiriną, polietilenglikolsorbitanmonooleatą (polisorbatus, kaip polisorbatus 80), sorbitanmonooleatą.

Tirpalams ir suspensijoms gauti reikia naudoti vandenį arba fiziologiškai suderinamus organinius tirpiklius, kaip pavyzdžiui, etanolį, propanolį, izopropanolį, 1,2-propilenglikolį, poliglikolių ir jų darinius, dimetilsulfoksidą, riebiuosius alkoholių, trigliceridus, dalinius glicerino esterius, parafinus ir kt.

Injekcijų tirpalams ir suspensijoms tinkami parenteriniai netoksiški suderinami skiedikliai, tokie kaip, vanduo, 1,3-butandiolis, etanolis, 1,2-propilenglikolis, poliglikolių mišiniai su vandeniu, Ringerio tirpalas, izotoninis valgomosios druskos tirpalas, o taip pat sukietinti aliejai ir galiausiai sintetiniai

mono- arba digliceridai arba riebiosios rūgštys, tokios kaip oleino rūgštis.

5 Gataviems preparatams gauti galima naudoti žinomas plačiai taikomas medžiagas, skatinančias tirpimą arba emulgiklius. Kaip skatinančios tirpimą medžiagos ir emulgikliai tinkami: polivinilpirolidonas, sorbino rūgšties eteriai, kaip sorbitantriolateas, fosfatidai, kaip lecitinas, akacija, tragantas, polioksietilintas sorbitanmonooleatas ir kiti etoksilinti riebiųjų rūgščių esteriai, polioksietilinti riebalai, polioksietilinti oleotrigliceridai, lanolizuoti oleotrigliceridai, riebiųjų alkoholių ir polietileno oksido kondensacijos produktai, alkilfenoliai arba riebiosios rūgštys, o taip pat 1-metil-3-(2-hidroksietil)-imidazolidonas-(2). "Polioksietilintas" reiškia tai, kad atitinkamos medžiagos turi polioksietilintas grandines, kurių polimerizacijos laipsnis paprastai sudaro nuo 2 iki 40, geriau nuo 10 iki 20.

20 Tokios polioksietilintos medžiagos gali būti gautos, pavyzdžiui, sąveikaujant junginiams, turintiems hidroksilo grupes (pavyzdžiui mono-arba digliceridai arba nesotūs junginiai, kaip, pavyzdžiui, tokie, kurie turi sviesto rūgšties likučius) su etileno oksidu (pavyzdžiui, 40 molių etileno oksido moliui glicerido).

30 Oleotrigliceridų pavyzdžiai: alyvų aliejus, žemės riešutų aliejus, ricinos aliejus, sezamo aliejus, medvilnės aliejus, kukurūzų aliejus, žiūr. t.p. Dr.K.P.Fiedler "Pagalbinių medžiagų farmacijai, kosmetikai ir giminingsoms sritims leksika" 1971, pusl. 191-195.

35 Be to, galima pridėti konservantų, stabilizatorių, buferinių medžiagų, pavyzdžiui kalcio hidrofosfato, koloidinio aliuminio hidroksido, medžiagų, suteikiančių skonį, saldžių medžiagų, dažų, antioksidantų ir kom-

leksodarių (pavyzdžiui, etilendiamintetraacto rūgštis) ir panašių. Tam tikrais atvejais biologiškai aktyvios medžiagos molekulės stabilizavimui, pridedant fiziologiškai suderinamas rūgštis arba buferius, nustatomas pH-reikšmių intervalas apytikriai 3-7. Paprastai geriausiai tinkamas intervalas, jeigu galima, yra nuo neutralaus iki silpnai rūgščių pH-reikšmių (iki pH 5).

Gataviems preparatams, vartojamiems uždedant ant odos, gauti galima panaudoti aukščiau išvardintas medžiagas ir tepamus arba skystus angliavandenilius, tokius kaip vazelinas arba parafinas, arba parafininių angliavandenilių ir polietileno gelius, augalinės arba gyvulinės kilmės riebalus ir aliejus, kurie gali būti dalinai hidrinti, arba sintetinius riebalus, tokius kaip riebiųjų rūgščių C_8-C_{18} gliceridai, būtent bičių vašką, vilnos vaško alkoholius, riebiuosius alkoholius, tokius kaip cetilo alkoholis, stearilo alkoholis, polietilenglikolį, kurio molekulinis svoris 200-20000; skystus vaškus, tokius kaip izopropilmiristatas, izopropilstearatas, etiloleatas, emulgiklis, kaip stearino arba palmitino rūgštis natrio, kalio arba amonio druskos, o taip pat trietanolaminostearatas, sviesto rūgštis šarminių metalų druskos, ricinos rūgštis, sulfonintų riebiųjų alkoholių druskos, tokios kaip natrio laurilsulfatas, natrio cetilsulfatas, galeno rūgštis druskos, steroliai, kaip cholesterolis, nesočiųjų riebiųjų rūgščių ir polihidroksilinių alkoholių esteriai, kaip etilenglikolio monostearatas, glicerilmonostearatas, pentaeritritmonostearatas, polioksietilensorbitano ir nesočiųjų rūgščių daliniai esteriai, polioksietileno sorbitolio eteris, polioksietileno ir riebiųjų rūgščių esteriai, polioksietileno riebiųjų alkoholių esteriai, sacharozės ir riebiųjų rūgščių esteriai, poliglicerolio riebiųjų rūgščių esteriai, lecitinas.

Kaip antioksidantus galima panaudoti, pavyzdžiui, natrio metabisulfitą, askorbino rūgštį, galo rūgšties alkilo esterius, butilhidroksianizolą, nordihidrogvajareto rūgštį, tokoferolius, o taip pat tokoferolius+sinergetikus (medžiagas, kurios suriša sunkiuosius metalus, susidarant kompleksams, pavyzdžiui, lecitinas, askorbino rūgštis, fosforo rūgštis). Sinergetikų pridėjimas padidina antioksidacinį veikimą, ypač tokoferolio.

10

Kaip konservantus galima panaudoti, pavyzdžiui, sorbino rūgštį, p-hidroksibenzoinės rūgšties esterius (pavyzdžiui, žemesniuosius alkilesterius), benzoinę rūgštį, natrio benzoatą, trichlorizobutilo alkoholi, krezolis benztiochloridą ir formalino darinius.

15

Junginių farmacinis ir vaistinis panaudojimas pagal išradimą realizuojamas žinomais metodais. Pavyzdžiui, biologiškai aktyvi medžiaga (medžiagos) ir pagalbinės medžiagos arba nešikliai sumaišomi permaišymo arba homogenizavimo būdu (pavyzdžiui, įprastais maišikliais), paprastai nuo 20 iki 80°C, geriausia 20-50°C temperatūroje, kartais kambario temperatūroje. Kitką atlieka pagal standartines metodikas: Suches, Fucks, Speiser Pharmazeusiche Technologie, Tkieme-Verlag, Stuttgart, 1978.

25

Vaistinius preparatus galima uždėti ant odos, ant akių gleivinės arba suleisti į kūno vidų, pavyzdžiui, oraliniu, enteriniu, pulmonaliniu, rektaliniu, vaginaliniu, lingvaliniu būdais, į nosį, į veną, į arteriją, į širdį, į raumenis, į pilvo ertmę, į odą. Parenterinių gatavų formų atveju kalba eina apie sterilius arba sterilizuotus preparatus.

35

PAVYZDŽIAI

Tabletės:

5 10 kg 2-amino-3-karbetoksiamino-6-(4-fluorbenzilamino)-
 piridin-maleato sumaišoma su 2,5 kg kalcio hidrofosfato
 ir 2,5 kg kukurūzų krakmolo ir mišinys žinomu būdu
 granuliuojamas su 1 kg polivinilpirolidono 4 kg disti-
 liuoto vandens tirpalu. Sumaišius su 1,3 kg kukurūzų
 10 krakmolo, 2 kg mikrokristalinės celiuliozės, 0,6 kg
 magnio stearato ir 0,1 kg labai dispersiško silicio
 dioksido, presuojamos tabletės po 200 mg, 9 mm skers-
 mens ir 10 mm užapvalinimo spindulio su įpjovomis. Tab-
 lečių atsparumas lūžimui yra 80-100 n/testui (lūžimas
 15 pagal Šneiderį). Suirimo laikas pagal D AB 8 yra 5 mi-
 nutės. Kiekviena tabletė turi 100 mg biologiškai ak-
 tyvios medžiagos.

Kapsulės:

20 Pagal tablečių paruošimo technologiją gaunama masė kap-
 sulių užpildymui, kuri sudedama į tvirtą, reikiamo dy-
 džio želatininį apvalkalą. Kiekis kapsulei užpildyti
 yra 200 mg. Kapsulėje yra 100 mg biologiškai aktyvios
 25 medžiagos.

15% flupirtino maleato suspensija aliejuje:

Į 400 g vidutinio grandinės ilgio trigliceridų (preky-
 30 binis pavadinimas - migliolis 812/Cniuls Troisdorf)
 homogeniškai suspenduojama 32,5 g labai dispersiško,
 amorfinio hidrofobinio silicio dioksido (prekybinis pa-
 vadinimas - aerofilas R 972 (Degussa AG), 0,5 g mikro-
 nizuotos natrio sacharozės, 1,5 g smulkiai sumalto nat-
 35 rio ciklamato, 0,1 g raudonojo geležies oksido, 0,5 g
 žemųjų aromato, 75 g flupirtino maleato ir 0,375 g
 oksinekso LM (E.Merk/Darmstadt). Į suspensiją pridedama

iki 500 g vidutinio grandinės ilgio trigliceridų ir sumaišoma. Viena grame suspensijos yra 150 mg flupirtino.

5 Tirpalas injekcijoms:

Ruošimo technologija paskaičiuota 20 litrų = 6500 ampulių.

10 Pagaminimo procesas:

1. 10,0 l vandens pašildoma iki 70°C pridėjus 1562,0 g gliukoninės rūgšties deltalaktono, tirpalas paliekamas stovėti 1 val. 70°C temperatūroje. Tirpalas laikomas azoto atmosferoje.

2. Į tirpalą pridedama 8000,0 g polietilenglikolio, kurio molekulinis svoris 380-420 ir tirpalas pašildomas iki 70°C azoto atmosferoje.

3. Azoto atmosferoje ištirpinama 30,0 natrio sulfato 500,0 ml vandens.

4. Tirpalas 3 supilamas į tirpalą 2.

5. 666,6 g flupirtino bazės persijojama per 0,3 mm skylučių skersmens rėtį ir ištirpinama tirpale 4, intensyviai leidžiant azotą.

6. Tirpalas 5 atšaldomas ir praskiedžiamas vandeniu iki 20 litrų azoto atmosferoje.

7. Tirpalas 6 steriliai filtruojamas per membraninį filtrą su 0,2 mm porų dydžio forfiltru iš stiklo pluošto.

8. Proceso kontrolė: deguonies kiekio matavimas tirpale 7 su deguonies elektrodais. Tirpalo 7 pH reikšmės matavimas.

- 5 9. Tirpalas 7 aseptinėse sąlygose, o taip pat azoto atmosferoje įvedamas į 3 ml bespalves ampules.

Vienoje ampulėje yra 164,5 mg flupirtino gliukonato 3 ml tirpalo.

10

15

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Flupirtino (2-amino-3-karbetoksiamino-5-(4-fluorben-
zilasamino)piridino) arba jo terapiškai priimtinių druskų
5 panaudojimas gamyboje medikamentų, skirtų susirgimų ir
ligos būsenų, kurios yra raumenų įtempimų pasekmė,
gydymui.
2. Priemonė susirgimų ir ligos būsenų, kurios yra rau-
10 menų įtempimų pasekmė, gydymui, b e s i s k i r i a n -
t i tuo, kad joje kaip biologiškai aktyvi medžiaga yra
flupirtinas arba farmaciškai tinkama jo druska.
3. Priemonė pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i
15 tuo, kad joje yra įprasti farmaciniai nešikliai, pa-
galbinės medžiagos ir/arba skiedikliai.
4. Priemonė pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i
20 tuo, kad joje papildomai yra ir antiparkinsoninis pre-
paratas, įeinantis į kombinuotą preparatą, ir gydant
Parkinsono susirgimus, ši kombinacija vartojama kartu
arba atskirai.
5. Priemonė pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i
25 tuo, kad kaip antiparkinsoninis preparatas joje yra
(-)-deprenilas, biperidenas arba L-Dopa.
6. Vaistinio preparato, skirto susirgimų ir ligos bū-
senų, kurias sukelia raumenų įtempimai, arba yra rau-
30 menų įtempimų pasekmė, gydymui, gamybos būdas, b e -
s i s k i r i a n t i s tuo, kad flupirtiną arba jo
terapiškai priimtinas druskas, o taip pat esant rei-
kalui, antiparkinsoninį preparatą sumaišo su įprastais
nešikliais, pagalbinėmis medžiagomis ir/arba skie-
35 dikliais.

7. Būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad nurodytus komponentus sumaišo arba homo-
genizuoja nuo 0 iki 120°C, geriausia 20-80°C, tempera-
tūroje ir esant reikalui, tokiu mišiniu užpildo tuš-
5 čiavidures atitinkamo dydžio celes, arba granuliuoja ir
po to, jeigu reikia, pridėjus kitų tam tikrų pagalbinių
medžiagų, presuoja tabletes arba užpildo kapsules.

8. Būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
10 tuo, kad naudoja pagalbinius agentus (vieną arba dau-
giau medžiagų), tokių kaip krakmolai, ciklodekstrinas,
karbamidas, celiuliozė, laktozė, formalinkazeinas, mo-
difikuoti krakmolai, magnio stearatas, kalcio
hidrofosfatas, silicio rūgštis, talkas, fenoksieta-
15 nolis, komponentų mišinį granuliuoja su vandeniniu tir-
palu, kuriame kaip sudėtinės dalys, yra bent želatina,
krakmolas, polivinilpirolidonas, vinilpirolidono ir
vinilacetato kopolimeras ir/arba polioksietilensorbi-
tanmonooleatas, granuliata tam tikru atveju homoge-
20 nizuoja su viena arba daugiau aukščiau minėtų pagal-
binių medžiagų ir šį mišinį presuoja į tabletes arba
juo užpildo kapsules; šių tablečių arba kapsulių do-
zuotame vienetė kaip veikliosios medžiagos, yra 50-500 mg
flupirtino arba jo druskos.

25 9. Būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad atitinkamus ingredientus suspenduoja ir homo-
genizuoja suviena arba daugiau pagalbinių medžiagų,
tokių kaip soja, lecitinas, oksineksas, fenoksietanolis
30 nuo 31 iki 65°C temperatūroje išlydytuose kietuose
riebaluose arba kituose, turinčiuose riebiųjų rūgščių
gliceridų mišiniuose, ir tuoj pat mišinį išpilsto į
tuščiavidures celes arba juo užpildo kapsules; šių
tablečių arba kapsulių dozuotame vienetė, kaip veiklio-
35 sios medžiagos yra 50-500 mg flupirtino arba jo
druskos.

10. Būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad aktyvius ingredientus nuo 20 iki 120°C tempe-
ratūroje, tam tikru atveju esant vienam arba keletui
5 emulgiklių ir/arba kompleksodarių, homogenizuoja ir/ar-
ba emulguoja bent su viena iš medžiagų, tokių kaip
vanduo, glicerinas, parafinas, vazelinas, alifatinis
alkoholis su 12-25 C-atomais, alifatinė monokarboksi-
rūgštis, turinti 15-20 C-atomų, sorbitanmonopalmitatas,
10 polioksietilenpolioliniai riebiųjų rūgščių esteriai,
mono- arba polihidroksilinis mažo molekulinio svorio
alkoholis, riebiosios rūgšties gliceridas, vaškas,
silikonas, polietilenglikolis, silicio dioksidas.

11. Būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
15 tuo, kad aktyvius ingredientus, esant kompleksodariui
ir/arba emulgikliui, nuo 30 iki 100°C temperatūroje
ištirpina vandenyje, fiziologiškai nekenksmingame alko-
holyje, poliglikoliuose, poliglikolių dariniuose, dime-
tilsulfoksido, trigliceriduose, glicerino daliniuose
20 eteriuose, parafinuose arba aliejuose arba šių medžiagų
mišiniuose ir į gautą tirpalą prideda tam tikrą kiekį
minėto tirpiklio, kad galutiniame tirpale, suspensijoje
būtų 0,1-10 svorio procentų flupirtino.