

(19)



(10) **LT 3659 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

---

- (11) Patent numeris: **3659**
- (51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 31/195**  
**A61K 9/20**  
**A61K 9/16**
- (21) Paraiškos numeris: **IP555**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1993 05 14**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 11 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **1996 01 25**
- (60) SU duomenys: **PCT/DE 92/00043, 1992 01 23**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **41 01 873.7, 1991 01 23, DE**
- (72) Išradėjas:  
**Udo Wenzel, DE**  
**Guenter Weber, DE**  
**Juergen Metzner, DE**  
**Alfred Daerr, DE**  
**Sabine Freitag, DE**  
**Frank-Ulrich Floether, DE**  
**Frank-Michael Albert, DE**  
**Margit Haase, DE**  
**Edith Leistner, DE**
- (73) Patent savininkas:  
**ISIS PHARMA GmbH, Breithauptstrasse 3-5, D-O-9541 Zwickau, DE**
- (74) Patentinis patikėtinis:  
**Leonas Antanas Kučinskas, 4, Fabijoniškių g. 59-48, 2029 Vilnius, LT**
- 

(54) Pavadinimas:  
**Peroraliniai vaistai centrinio dopamino nepakankamumo gydymui**

(57) Referatas:

Išradimas liečia peroralinius vaistus, o taip pat jų gamybą, kuriuose vaistinės medžiagos levodopa ir garbidopa tam tikru santykiu įmaišomos į hidrofilinę bazę, susidedančią iš polivinilalkoholių, turinčių įvairų kiekį vinilacetato, ir netoksinių pagalbinių medžiagų mišinio; išradimas žymiai išplečia centrinio dopamino nepakankamumo, ypač sergant Parkinsono liga, terapijos galimybes, taip pat užtikrina terapiškai efektyvią kraujo sudėtį paūmėjimo fazėje.

Išradimas liečia peroralinių vaistų sudėtį, sudarytą iš atitinkamo santykio vaistinių medžiagų levodopos ir carbidopos, o taip pat jų gamybos būdą. Išradimas pritaikomas vaistų gamyboje ir naudojamas medikamento, vartojamo Parkinsono ligos terapijai, gavimui.

Parkinsono sindromas - tai su amžiumi pasireiškiantys sunkūs motorikos sutrikimai.

Ekstrapiramidinei motorikai reikalingo neuoperdavėjo dopamino cerebrinis trūkumas bazaliniuose ganglijuose, ypač corpus striatum, kaip nežinomos etiologijos nigrostriatinės-degeneracijos pasekmė, sukelia pusiausvyros sutrikimą tarp motoriką užtikrinančių dopaminerginių ir cholinerginių neuoperdavėjų sistemų.

Trūkstamą biogeninį aminą galima pakeisti prasiskverbiančiu per hemato-encefalinį barjerą levadopa, kuris patenka į dopaminerginius neuronus ir dekarboksilinamus į dopaminą (Birkmayer, Hornkiewicz, Wien.Klin.Wochenschrift 73 (1961),787). Taip pat yra žinoma, kad levadopos periferinis dopadekarboksilinimas žymiai nuslopinamas išgėrus atitinkamą dekarboksilinimo slopintoją, kaip pvz. carbidopą (DE-PS 30 12 602, US-PS 3 769 424) arba benserazidą (DE-PS 32 35 093), todėl žymiai padidėja levadopos koncentracija kraujyje, kurios dėka galima gerokai sumažinti terapiškai reikalingą dozę ir su tuo susijusius gastrointestinalinius ir kardiovaskuliarinius pašalinius poveikius.

Yra žinoma levadopą ir carbidopą turinčių kapsulių, tablečių su apvalkalu ir skrandžio sultyse galinčių plaukioti tablečių gamyba (GB - PS 1 243 474, US - PS 4 424 235, BE - PS 894376). Taip pat yra žinoma, kad tarptautiniai standartai iki šiol skatino tik labai greitą išsiskyrimą in vitro (JAV XXI Farmakopėja). Be to, yra žinomi medikamentų, iš kurių lėtai ir tuo pačiu metu išskiriamos vaistinės medžiagos levopoda ir carbidopa būdai. Šie medikamentai gali būti, pavyzdžiui, polimerinės matricos (EP-PS 0 253 490, EP-PS 0 320 051), mišinys (DE-PS 38 41 955, EP-PS 0 260 236, EP-PS 0 324 947) arba taip pat daugiasluoksniai briketai (EP-PS 0 302 693, EP-PS 0 314 206).

Be to, yra žinoma, kad vaistinių medžiagų arba vaistinių medžiagų mišinio perdirbimas į vaistus yra svarbi priemonė, paveikianti bioaktyvumą. Tuo pačiu metu jis yra ir būdas, kurio pagalba, panaudojant atitinkamas farmacinės-technologines pagalbines medžiagas, galima padaryti labai mažas vaistinių medžiagų dozes arba vaistinių medžiagų mišiniuose sumažinti vaistinių medžiagų nesuderinamumo poveikį, arba užtikrinti vienos vaistinės medžiagos arba kelių vaistinių medžiagų cheminį stabilumą. Toliau, yra žinoma daug tablečių gaminimo būdų, kurių tikslas miltelių formos vaistines medžiagas arba miltelių pavidalo vaistinių medžiagų ir farmacinių-technologinių pagalbinių medžiagų mišinius techninėmis sąlygomis perdirbti į tabletes. Žinoma, kad pridedant atitinkamų farmacinių-technologinių pagalbinių medžiagų į vaistines medžiagas arba vaistinių medžiagų-pagalbinių medžiagų-mišinius, galima paveikti arba pakeisti kompozicijų savybes, kaip

stabilumą, elektrostatinį įkrovimą, serijinės gamybos tablečių gamybos eigą, o taip pat jų bioaktyvumą. Taip pat yra aprašytas turinčių vaistinių medžiagų miltelių mišinių, granulių, mišinių ir t.t. supilstymas į kietos želatinos kapsules.

Žinoma, kad pridėjus polivinilalkoholių galima žymiai sulėtinti vaistinių medžiagų išsiskyrimą (DD-WP A 61 K/309487.4; U.Meyer, Diss. Berlin 1977) ir kad panaudojant polivinilalkoholį, gaminamos greitai suyrančios kietos tabletės (W.Rietschel, "Die Tablette", 104, Aulendorf, 1966).

Gana didelis Parkinsono ligos klinikinio vaizdo įvairumas reikalauja jautrios, individualiai nustatomos terapijos medikamentais. Iš vienos pusės, terapeutai turi turėti vaistus, kurie dėl neuždelsto visiško vaistinių medžiagų levodopos ir carbidopos išsiskyrimo kompensuotų dienos bėgyje pasireiškusių perdavėjų deficitą ir tuo būdu užtikrintų greitą paciento bendros būklės pagerėjimą.

Iš kitos pusės, nemažam skaičiui pacientų, ilgą laiką besigydančių medikamentais, turinčiais didelį kiekį levodopos-plazmos, pasireiškia nepageidaujami ir nemalonūs pašaliniai poveikiai. Išradimo uždavinys - sukurti geriamus vaistus, o taip pat jų gamybos būdą, pagal kurį būtų galima iš levadopos ir carbidopos gaminti tabletes ir kapsules, iš kurių vaistinės medžiagos maždaug per 30-45 minutes, reguliuojant, ir toliau per norimą laiko tarpą išeitų visiškai ir tolygiai, bet ne per daug uždelstai.

Sutinkamai su išradimu, šis uždavinys išsprendžiamas tokiu būdu, kad 100-250 levodopos masės dalių ir 10-25 carbidopos masės dalių sumaišoma su polimerų mišiniu, susidedančiu iš 0-100 visiškai hidrolizuoto polivinilalkoholio masės dalių ir 100-0 dalinai hidrolizuoto polivinilalkoholio masės dalių, sudedamosiomis dalimis nuo 10 iki 200% atsižvelgiant į vaistinės medžiagos kiekį. Į šį vaistinių medžiagų-polimerų mišinį pridedamos įprastinės galeninės pagalbinės medžiagos ir būtent toks kiekis, kuris įgalina vaistus gaminti žinomu būdu, pavyzdžiui, betarpiškai gaminti tabletes, tabletes po granuliavimo, panaudojus atitinkamą rišamąją medžiagą, arba vaistines medžiagas supilstant į kietos želatinos kapsules.

Kaip polivinilalkoholiai, naudojami visų pirma komerciniai gaminiai, kurių reikšmė (Fikentscher, Cellulosechemie 13 (1932), 58) visiškai hidrolizuotiems polivinilalkoholiams yra nuo 40 iki 59 ir dalinai hidrolizuotiems polivinilalkoholiams - nuo 50 iki 59. Šiam tikslui ypač tinkami visiškai hidrolizuoti polivinilalkoholiai, turintys 0-3 procentus vinilacetato, vidutinę molekulinę masę nuo 60000 iki 80000, bendrą paviršių nuo 0,1 m<sup>2</sup>/g iki 0,18 m<sup>2</sup>/g, ir dalinai hidrolizuoti polivinilalkoholiai, turintys 10-18 procentų vinilacetato, vidutinę molekulinę masę 80000, bendrą paviršių 0,5 m<sup>2</sup>-0,69 m<sup>2</sup>/g ir lyginamąjį porų tūrį nuo 0,2 cm<sup>3</sup>/g iki 0,36 cm<sup>3</sup>/g.

Nelauktai buvo atrasta, kad sutinkamai su išradimu, pagalbinių ir vaistinių medžiagų mišinys ir galimas paprastas farmacinis-technologinis perdirbimas atvedė prie užsibrėžto uždavinio išsprendimo.

Toliau, nelauktai buvo nustatyta, kad sutinkamai su išradimo būdu, panaudojant polivinilalkoholius, turinčius įvairų kiekį liekamojo acetato, gaunami levadopos/carbidopos medikamentai, iš kurių greitai ir visiškai išsiskiria vaistinės

medžiagos, tačiau kurių vaistinių medžiagų išsiskyrimas išėjimo fazėje, esant reikalui, gali būti keičiamas arba reguliuojamas. Sutinkamai su išradimo būdu, galima gauti tokią vaistų formą, kuri užtikrina greitą ir per nustatytą laiko tarpą tam tikru santykiu abiejų vaistinių medžiagų išsiskyrimą ir tokiu būdu optimalų periferinio dopadekarboksilazės slopintojo carbidopos ir dopamino pirmtako levadopos bioaktyvumui užtikrinti. Todėl įvairioms pacientų grupėms galima paruošti vaistų formas su minimaliomis išlaidomis, išgaunant optimalų jų veikimą.

Tokiu būdu naudojant aprašytos formos vaistus, ir atsižvelgiant į klinikinę sergančiojo būklę, galima pagaminti vaistus, turinčius levadopos/carbidopos, veikiančius tuoj pat ir išsiskiriančius tuoj pat arba praėjus tam tikram laiko tarpui.

#### Pagaminimo pavyzdžiai

##### 1 - 12 pavyzdžiai

Panaudojant 10 - 50 kN presavimo jėgą, levadopą tiesiog presuoja į tabletes su carbidopa, visiškai hidrolizuotą polivinilalkoholį, turintį vinilacetato 2,5%, vidutinę molekulinę masę 70000, bendrą paviršių  $0,14 \text{ m}^2/\text{g}$  ir k-reikšmę 55, toliau žymimą PVA I, su dalinai hidrolizuotu polivinilalkoholiu, turinčiu vinilacetato 15%, vidutinę molekulinę masę 80000, bendrą paviršių  $0,57 \text{ m}^2/\text{g}$ , lyginamąjį porų tūrį  $0,3 \text{ cm}^3/\text{g}$  ir vidutinę k-reikšmę 55, toliau žymimą PVA 2, ir magnio stearatu.

Ištirtos tablečių receptūros: 1 lentelė.

In vitro vaistinių medžiagų išsiskyrimas: 2 lentelė

##### 13 pavyzdys

250 g levadopos, 25 g carbidopos, 25 g visiškai hidrolizuoto polivinilalkoholio, turinčio vinilacetato 3%, vidutinę molekulinę masę 60000, bendrą paviršių  $0,104 \text{ m}^2/\text{g}$  ir k-reikšmę 45, 100 g celiuliozės miltelių granulimetrinės sudėties  $<0,16 \text{ mm}>/= 65\%$  ir  $<0,05 \text{ mm}$  - nuo 10 iki 30% ir 5 g magnio stearato sumaišo ir pridėjus 100 ml 2% želatinos tirpalo, granuliuojama  $60^\circ\text{C}$  temperatūroje, turinčiame pseudoskystą sluoksnį granulatoriuje, po to džiovinama tol, kol likusio vandens kiekis sudaro 3-4%. Toliau granuliatas išsijojamas, maksimalus grūdelių dydis - 1,2 mm ir supresuojamas į tabletes su norminiu svoriu 407 mg, presavimui panaudojama 10 - 50 kN presavimo jėga.

In vitro vaistinių medžiagų išsiskyrimas: 2 lentelė

##### 14 pavyzdys

250 g levadopos, 25 g carbidopos, 94 g celiuliozės miltelių granulimetrinės sudėties  $<0,16 \text{ mm}>/= 65\%$  ir  $<0,05 \text{ mm}$  - nuo 10 iki 30%, 3 g silicio oksido ir 51

g PVA I sumaišo pseudoskystą sluoksnį turinčiame granuliatoriuje, apipurškiama 10 ml 20% citrinos rūgšties vandeniniu tirpalu ir, pridėjus 150 ml 5% PVA I vandeninio tirpalo, granuliuojama ir tuo pačiu metu džiovinama 60 °C temperatūroje tol, kol likęs vandens kiekis sudarys nuo 3 iki 4%.

Granuliatas išsijojamas iki maksimalaus grūdelių dydžio 1,2 mm, 15 minučių maišomas su 30 g talko ir 5 g magnio stearato, ir panaudojant 10 - 50 kN presavimo jėgą presuojamas į tabletes su norminiu svoriu 440 mg.

In vitro vaistinių medžiagų išskyrimas : 2 lentelė

#### 15 pavyzdys

100 g levodopos, 25 g carbidopos, 16 g PVA I, 5 g PVA 2 ir 3 g silicio oksido sumaišoma pseudoskystą sluoksnį turinčiame granuliatoriuje, apipurškiama 10 ml 20% citrinos rūgšties vandeniniu tirpalu ir pridėjus 75 ml 10% PVA I vandeninio tirpalo, granuliuojama ir tuo pačiu metu džiovinama 60 °C temperatūroje tol, kol likęs vandens kiekis sudarys 3 - 4%.

Granuliatas sijojamas iki maksimalaus grūdelių dydžio 1,00 mm, sumaišomas su 90 g celiuliozės miltelių granulimetrinės sudėties < 0,16 mm > / = 65% ir < 0,05 mm - nuo 10 iki 30%, 10 g talko ir 2 g magnio stearato, maišoma 15 minučių ir fasuojama į 260 mg kietos želatinos kapsules.

In vitro vaistinių medžiagų išskyrimas: 2 lentelė

1 lentelė

| Pavyzdys | Levodopa | Carbidopa | PVA I | PVA 2 | Mg-Stearatas |
|----------|----------|-----------|-------|-------|--------------|
|          | mg       | mg        | mg    | mg    | mg           |
| 1        | 100      | 10        | 100   | 10    | 5            |
| 2        | 100      | 25        | 100   | 25    | 5            |
| 3        | 150      | 15        | 150   | 15    | 5            |
| 4        | 250      | 25        | 250   | 25    | 5            |
| 5        | 250      | 25        | 25    | 100   | 5            |
| 6        | 250      | 25        | 125   | 0     | 5            |
| 7        | 250      | 25        | 0     | 125   | 5            |
| 8        | 250      | 25        | 100   | 25    | 5            |
| 9        | 100      | 25        | 2,5   | 10    | 5            |
| 10       | 100      | 25        | 12,5  | 50    | 5            |
| 11       | 100      | 25        | 25    | 100   | 5            |
| 12       | 100      | 25        | 50    | 200   | 5            |

2 lentelė

| Laikas,<br>min. | Levodopa             |      |       |       | Carbidopa |       |       |       |
|-----------------|----------------------|------|-------|-------|-----------|-------|-------|-------|
|                 | 15                   | 30   | 45    | 60    | 15        | 30    | 45    | 60    |
| Pavyzdys        | vaistinė medžiaga, % |      |       |       |           |       |       |       |
| 1               | 82,3                 | 95,4 | 99,0  | 101,0 | 81,4      | 93,5  | 99,2  | 100,0 |
| 2               | 85,2                 | 93,1 | 100,3 | -     | 83,2      | 91,5  | 98,7  | -     |
| 3               | 83,6                 | 94,4 | 100,1 | -     | 84,7      | 86,4  | 99,0  | -     |
| 4               | 89,6                 | 97,7 | 100,5 | -     | 85,3      | 97,6  | 100,4 | -     |
| 5               | 42,1                 | 69,2 | 86,9  | 100,2 | 33,6      | 70,4  | 91,2  | 98,0  |
| 6               | 87,3                 | 98,1 | 100,0 | -     | 86,7      | 87,2  | 103,0 | -     |
| 7               | 35,2                 | 45,4 | 70,9  | 82,9  | 34,9      | 46,6  | 69,2  | 80,1  |
| 8               | 74,7                 | 86,3 | 95,1  | 103,0 | 74,2      | 83,3  | 98,4  | -     |
| 9               | 47,2                 | 75,5 | 93,7  | 98,3  | 42,9      | 75,1  | 92,8  | 98,4  |
| 10              | 43,6                 | 73,5 | 100,0 | -     | 40,2      | 73,0  | 92,9  | 98,7  |
| 11              | 32,4                 | 44,2 | 59,4  | 68,3  | 30,7      | 40,3  | 53,6  | 61,4  |
| 12              | 27,7                 | 38,6 | 53,1  | 64,8  | 28,6      | 37,4  | 51,1  | 65,8  |
| 13              | 74,3                 | 98,6 | 102,0 | -     | 87,0      | 100,0 | -     | -     |
| 14              | 89,2                 | 92,1 | 93,0  | 94,2  | 85,2      | 90,4  | 92,6  | 95,4  |
| 15              | 86,4                 | 94,1 | 98,9  | 99,7  | 84,8      | 92,3  | 98,1  | 100,1 |

7, 11 ir 12 pavyzdžių vaistinių medžiagų išskyrimas buvo patikrintas per ilgesnį negu 60 minučių laiko tarpą:

| Pavyzdys | Levodopa |          | Carbidopa |          |
|----------|----------|----------|-----------|----------|
|          | 90 min.  | 120 min. | 90 min.   | 120 min. |
| 7        | 103,0    | -        | 100,0     | -        |
| 11       | 85,6     | 99,1     | 86,3      | 102,2    |
| 12       | 86,4     | 100,0    | 84,5      | 98,6     |

## IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Peroraliniai vaistai, skirti centrinio dopamino nepakankamumo gydymui, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad vaistai susideda iš

nuo 100 iki 250 masės dalių levodopos,

nuo 10 iki 25 masės dalių carbidopos,

polimerų mišinio, susidedančio iš įvairaus laipsnio hidrolizuotų polivinilalkoholių, santykiu nuo 10 iki 200, atsižvelgiant į vaistinių medžiagų kiekį, o taip pat iš atitinkamo įprastinių galeninių pagalbinių medžiagų kiekio.

2. Vaistų sudėtis pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polimerų mišinys susideda iš

nuo 0 iki 100 masės dalių visiškai hidrolizuoto polivinilalkoholio (PVA 1) ir

nuo 100 iki 0 masės dalių iš dalies hidrolizuoto polivinilalkoholio (PVA 2).

3. Vaistų sudėtis pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad PVA 1 yra visiškai hidrolizuotas polivinilalkoholis, turintis nuo 0 iki 3 procentų vinilacetato, vidutinę molekulinę masę nuo 60000 iki 80000, bendrą paviršių nuo  $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$  iki  $0,18 \text{ m}^2/\text{g}$ , ir PVA 2 yra iš dalies hidrolizuotas polivinilalkoholis, turintis nuo 10 iki 18 procentų vinilacetato, vidutinę molekulinę masę 80000, bendrą paviršių nuo  $0,5 \text{ m}^2/\text{g}$  iki  $0,69 \text{ m}^2/\text{g}$  ir lyginamąjį porų tūrį nuo  $0,2 \text{ cm}^3/\text{g}$  iki  $0,36 \text{ cm}^3/\text{g}$ .

4. Vaistų pagal bet kurį iš ankstesnių punktų gaminimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sumaišo

nuo 100 iki 250 masės dalių levodopos,

nuo 10 iki 25 masės dalių carbidopos, polimerinį mišinį, susidedantį iš įvairaus laipsnio hidrolizuotų polivinilalkoholių, santykiu nuo 10 iki 200, atsižvelgiant į vaistinių medžiagų kiekį, o taip pat atitinkamą standartinių galeninių pagalbinių medžiagų kiekį.

5. Būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad polimerinis mišinys susideda iš

nuo 0 iki 100 masės dalių visiškai hidrolizuoto polivinilalkoholio (PVA 1) ir

nuo 100 iki 0 masės dalių iš dalies hidrolizuoto polivinilalkoholio (PVA 2).

6. Būdas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad PVA 1 yra visiškai hidrolizuotas polivinilalkoholis, turintis nuo 0 iki 3 procentų vinilacetato, vidutinę molekulinę masę nuo 60000 iki 80000, bendrą paviršių nuo  $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$  iki  $0,18 \text{ m}^2/\text{g}$ , ir

PVA 2 yra iš dalies hidrolizuotas polivinilalkoholis, turintis nuo 10 iki 18 procentų vinilacetato, vidutinę molekulinę masę 80000, bendrą paviršių nuo 0,5 m<sup>2</sup>/g iki 0,69 m<sup>2</sup>/g ir lyginamąjį porų tūrį nuo 0,2 cm<sup>3</sup>/g iki 0,36 cm<sup>3</sup>/g.