

(19)



(10) **LT 3669 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

-
- (11) Patento numeris: **3669** (51) Int. Cl.⁵: **A61K 9/20**
A61K 9/48
- (21) Paraiškos numeris: **IP903**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1993 08 30**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 03 27**
- (45) Patento paskelbimo data: **1996 01 25**
- (60) SU duomenys: **SU 4355988, 1988 07 17**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **37 20 493.9, 1987 06 20, DE**
- (72) Išradėjas:
Juergen Seidel, DE
Axel Roemer, DE
- (73) Patento savininkas:
A. NATTERMANN & Cie. GmbH, Nattermannallee 1, 50829 Koeln, DE
- (74) Patentinis patikėtinis:
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT
-

(54) Pavadinimas:
Kietų vaistų formų gavimo būdas ir šios kietos vaistų formos

(57) Referatas:

Šis išradimas priskiriamas kietoms vaistų formoms, realizuotoms 2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-onui (EBSELEN), pasižyminčioms aukštu aktyvios medžiagos biologiniu įsisavinimu ir turinčioms EBSELEN mikronizuotų kristalų pavidalą, o taip pat būdai šioms kietoms vaistų formoms gauti.

Šis išradimas apima kietas vaistų formas, realizuotas 2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2H) -onui (EBSELEN), pasižyminčias aukštu aktyvios medžiagos biologiniu įsisavinimu bei turinčias kitus vertingus požymius, o taip pat būdą šioms kietoms vaistų formoms gauti.

EBSELEN yra žinomas preparatas ir gali būti gaminamas pagal R. Veberio ir M.Rensono pateiktą būdą (R.Weber und M Renson, Bulletin de la Soc. Chim. de France, 1976, 7/8, 1124-1126), vykstant mainų reakcijai tarp 2-metilseleno-N-fenilbenzamido ir fosforo chlorido, po to gautą produktą hidrolizuojant.

EBSELEN preparatai gali būti naudojami daugelio susirgimų gydymui, pvz. infekcinių ligų profilaktikai ir terapijai, piktybinių auglių terapijai, imuninės sistemos stimuliacijai arba esant seleno trūkumui organizme. Reikia pažymėti antisklerotines ir mažinančias uždegiminių procesų intensyvumą preparatų savybes, kurios svarbios gydant reumatinius susirgimus. Be to, EBSELEN tinka gydyti susirgimus, kuriuos iššaukia aktyvių deguonies metabolitų sukelti ląstelių pažeidimai, kaip pvz. kepenų pakenkimai, miokardo infarktas, psoriazė ir spindulinės kilmės ligos.

Panaudoti daugelį EBSELEN savybių trukdo tai, kad jis sunkiai tirpsta vandenyje ir todėl yra biologiškai sunkiai įsisavinamas.

Šio išradimo tikslas buvo EBSELEN kietų vaistų formų sukūrimas, kurios pasižymėtų padidintu biologinio įsisavinimo laipsniu.

Kietos EBSELEN vaistų formos pagal šį išradimą apibūdinamos tuo, kad jos turi EBSELEN mikronizuotoje formoje, esant EBSELEN dalelių dydžiui mažiau kaip 10 μ m, pageidautina diapazone tarp 10 ir 0.5 μ m.

Biologinis įsisavinimas apibūdinamas visų pirma aktyvios medžiagos kiekiu, patekusi į kraujo apytaką po vaistų panaudojimo. Biologinio įsisavinimo nustatymui naudojamos kraujyje esančio preparato kiekio kreivės. Remiamasi tuo, kad vaistinė medžiaga arba relevantiniai metabolitai kraujyje nustatomi cheminės analizės būdu, ir kad kiekis kraujyje ir terapeutinis vaistinio preparato aktyvumas yra tam tikroje priklausomybėje.

Yra sulyginami koncentracijos kitimo kraujyje (plazmoje) laikui bėgant kreivių gaubiamųjų plotai. Kreivės gaubiamosios plotas atitinka patekusio į kraujo apytaką vaistinio preparato kiekį, priklausomai nuo tūrio, kuriame jis pasiskirsto, ir pašalinimo greičio konstantą (metabolizmas ir pašalinimas).

Biologinį įsisavinimą apibūdina tokie parametrai:

- kiekio pasikeitimas kraujyje po kreivės gaubiamąja plotas (AVC);
- didžiausias kiekis kraujyje, C_{max}

-maksimalaus kiekio kraujyje pasiekimo laikas, T_{max}

Tiriant preparato kiekį kraujyje (buvo naudojamos jūros kiaulytės) esant vienodam dozavimui, pasirodė, kad mikronizuotas EBSELEN labai pakelia biologinio įsisavinimo lygį.

Gaunamas sintezės būdu ir iki šiol naudojamas kristaliniu EBSELEN, kurio vidutinis dalelių dydis yra apie $70\mu\text{m}$, buvo lyginamas su mikronizuotu EBSELEN, kurio dalelių dydis neviršijo $10\mu\text{m}$, konkrečiai $2\mu\text{m}$.

EBSELEN buvo įvedamas jūros kiaulytėms į tuščią skrandį mikronizuotoje ($2\mu\text{m}$) ir kristalinėje formose, dozė buvo apskaičiuojama 50mg preparato 1 kg kūno svorio.

Gautos tokiu būdu koncentracijos kitimo plazmoje, priklausomai nuo laiko, kreivės pateiktos Fig. 1 ir parodo aiškius skirtumus prie C_{max} reikšmių, o taip pat ir prie AVC reikšmių.

Mikronizuotos formos atveju tarp pirmos ir ketvirtos valandos po preparato įvedimo, preparato kiekis plazmoje pasiekė 4,5-5,5 mg Se/l. Kai EBSELEN dalelių dydis buvo apie $70\mu\text{m}$, koncentracija kraujyje buvo žymiai mažesnė ir svyravo prie tų pačių T_{max} reikšmių tarp 1,5 ir 2,5 mg. Se/l.

Po 48 valandų kiekis plazmoje abiejais atvejais nukrisdavo iki pradinio lygio.

Vidutinės AVC reikšmės (0-48 val.) abiejų formų įvedimo atveju sudarė:

41mg x val/l esant $70\mu\text{m}$ -formai

61mg x val/l esant $10\mu\text{m}$ -formai

Vidutinis komuliatyvinis pašalinimas su šlapimu per 48 val sudarė 28 esant $70\mu\text{m}$ -formai ir 59 esant $2\mu\text{m}$ -formai.

Iš šių reikšmių matosi, kad EBSELEN naudojamas mikronizuotoje formoje yra žymiai efektyvesnis negu $70\mu\text{m}$ -formoje.

Matomas vidutinio lygio plazmoje, išsiskyrimo su šlapimu padidėjimas, taip pat AVC reikšmė padidėjo maždaug 50%.

Nauja mikronizuota EBSELEN forma yra geresnio biologinio įsisavinimo ir gali būti sėkmingai naudojama esant daugeliui susirgimų, kaip pvz. infekcinių susirgimų profilaktikai ir terapijai, imuninės sistemos stimuliavimui ar trūkstant organizme seleno.

Nauja mikronizuota forma pasižymi antiarterosklerotinėmis ir mažinančiomis uždegimus savybėmis. Ji tinka reumatinių susirgimų profilaktikai, pvz. chroniniam poliartritui bei kepenų terapijai, odos ligų, pvz. psoriazės, gydymui. Naujos formos labai gerai įsisavinamos, kadangi jos netoksiškos ir, skirtingai nuo kitų uždegiminių procesus mažinančių preparatų, neiššaukia opos susidarymo ir neerzina virškinimo trakto.

Duotas išradimas taip pat apima ir kietų vaistų formų, turinčių EBSELEN

kristalus, mažesnius kaip 10 μ m, konkrečiai tarp 0,5-10 μ m, pvz. 2 μ m gavin

Išradime pateikti EBSELEN 2 μ m kristalai yra gaunami susmulkinant sintezės būdu gautus EBSELEN kristalus. Tai gali būti atlikta, pvz. malūnėlių pagalba. Keičiant malūnėlio sukimosi greitį, medžiagos padavimo kiekį ir/arba malimo laiką, galima gauti norimo dydžio EBSELEN daleles. Pageidautina šiam tikslui naudoti srautinius malūnėlius. Pagal šį išradimą vaistų formų paruošimas realizuojamas įprastais būdais, kai mikronizuoti EBSELEN kristalai sumaišomi su tinkamomis papildomomis medžiagomis arba granuliuojami, ir iš gauto mišinio ar granuliato paruošiamos standartiniais būdais kietos vaistų formos.

Kietomis vaistų formomis gali būti tabletės, piliulės, dražė ir kapsulės.

Pateiktas išradimas taip pat apima ir farmacinius preparatus, įjungiančius mikronizuotą EBSELEN. Kaip farmaciniai preparatai, suprantami preparatai, įvedami į žarnyną peroraliniu, rektaliniu arba parenteraliniu būdu, kurie įjungia pačią farmakologiškai aktyvią medžiagą kartu su įprastu, farmakologiškai priimtiniu nešikliu. Dažniausiai aktyvioji medžiaga farmakologiškai paruošiama vienkartinų dozių pavidalu, realizuojamų pvz. tablečių, dražė, kapsulių arba granulių pavidalu. Aktyvios medžiagos dozė per dieną paprastai sudaro 10-2600mg, dažniausiai 30-300mg per dieną ir gali būti įvedama per vieną ar kelis kartus (dažniausiai 2-3 kartus per dieną).

Vaistinių formų gavimas pagal išradimą paaiškinamas tokiais pavyzdžiais:

PAVYZDYS 1

Tabletės

Mikronizuotas EBSELEN

(vidutinis dalelių diametras 0.5 μ m) 250 mg

Laktozė 160 mg

Kolidonas 25 10 mg

Kukurūzų krakmolai 52 mg

Talkas 12 mg

Minėtos medžiagos sumaišomos ir presuojamos įprastiniais būdais. Tabletės taip pat gali būti padengiamos plėvele.

PAVYZDYS 2

Kapsulės

Mikronizuotas EBSELEN

(vidutinis dalelių diametras 2 μ m) 100 mg

Talkas 10 mg

Aerozilai 200 20 mg

Minėtos medžiagos sumaišomos, granuliuojamos ir išpilstomos į želatino kapsules įprastais būdais.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. 2-Fenil-1,2-benzizoselenazol-3-(2H)-ono (EBSELEN) kietų vaistų formų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sintezės metu gautas 2-fenil-1,2-benzizoselenazol-3(2H)-ono kristalus susmulkinant arba nusijojant paverčia į kristalines dulkes, kurių vidutinis dalelių dydis yra mažesnis už $10\mu\text{m}$, ir pagalbinių medžiagų bei medžiagų-nešiklių pagalba suformuoja kietas vaistų formas.

2. 2-Fenil-1,2-benzizoselenazol-3-(2H)-ono kietos vaistų formos, gautos pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jos turi 2-fenil-1,2-benzizoselenazol-3-(2H)-ono mikronizuotų kristalų, kurių vidutinis dalelių dydis neviršija $10\mu\text{m}$.

3. Kietos vaistų formos pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jos turi EBSELEN kristalus, kurių vidutinis dydis yra $10-0,5\mu\text{m}$.

4. Kietos vaistų formos pagal 2 ir 3 punktus, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad jos yra tablečių, piliulių, draže, kapsulių arba žvakučių pavidalu.

Vidutinė mikronizuotos ir nemikronizuotos EBSELEN koncentracija plazmoje
1000 mg

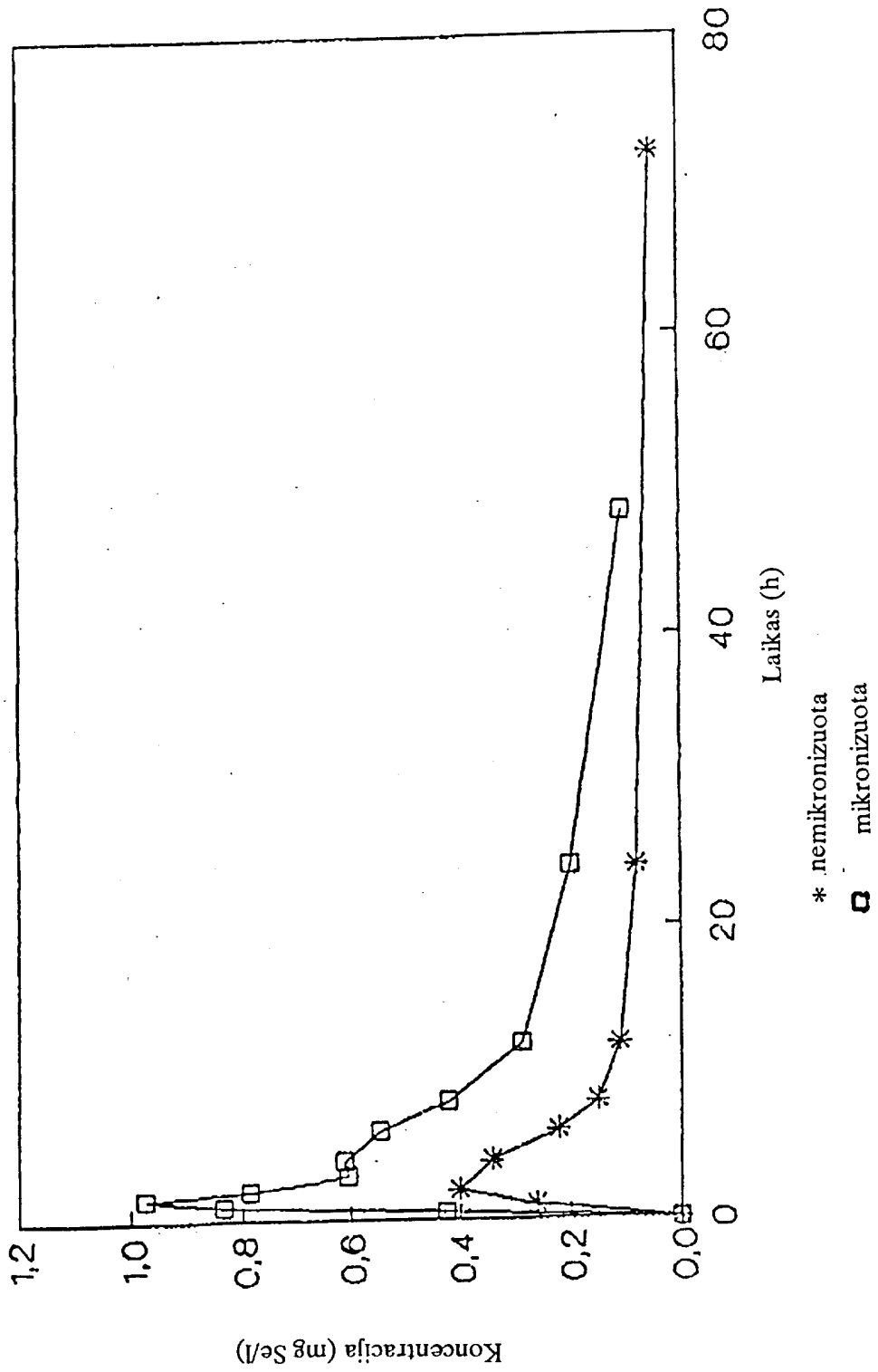


Fig. 1