

(19)



(10) **LT 3696 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3696**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 9/22**

(21) Paraiškos numeris: **IP1751**

A61K 9/52

A61K 31/58

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 31**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1996 02 26**

(60) SU duomenys: **PCT/SE 90/00738, 1990 11 15**

(31, 32, 33) Prioritetas: **8903914, 1989 11 22, SE**

(72) Išradėjas:

Jan Ulmius, SE

(73) Patento savininkas:

AB Draco, Box 34, S-221 00 Lund, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

Peroralinis mišinys virškinamojo trakto uždegiminių susirgimų gydymui

(57) Referatas:

Peroralinė farmacinė kompozicija, naudojama gydyti uždegiminius žarnyno susirgimus, ir tam tikrų gliukokortikosteroidų panaudojimas farmacinių kompozicijų gamybai, gydant opinį kolitą ir tam tikrus Krono ligos atvejus.

Šis išradimas priskiriamas peroralinėms farmacinėms kompozicijoms, naudojamoms uždegiminiams žarnyno susirgimams gydyti ir panaudojimui tam tikrų gliukokortikosteroidų farmacinių kompozicijų sudarymui ir gydyti tam tikrus žarnyno susirgimus.

Uždegiminiai žarnyno susirgimai daugiausia dalinami į du susirgimus - opinį kolitą ir Krono ligą.

Opinis kolitas yra nežinomos etiologijos chroninis uždegiminis susirgimas apimantis tik storąsias žarnas ir, išskyrus aštrius atvejus, jis būna žarnyno gleivinėje. Ligos eiga gali būti pastovi arba atsinaujinanti, švelni arba aštri. Ji gydoma skubiai pašalinant žarnos dalį, esant aštriam atvejui, o taip pat ir sergant chroniškai. Dauguma pacientų su opinio kolitu dažniau pasirenka medikamentinį gydymą, negu chirurginį.

Krono liga yra taip pat nežinomos etiologijos chroniškas uždegiminis susirgimas, bet, skirtingai nuo opinio kolito, jis gali pažeisti bet kurią žarnyno dalį. Nors pažeidimas gali prasidėti negiliai, uždegiminis procesas prasiskverbia per žarnyno sienelę nudrenuodamas limfmazgius. Kaip ir opinis kolitas, ligos eiga gali būti pastovi arba atsinaujinanti, švelni arba aštri, bet ne taip kaip opinis kolitas - nėra gydomas pažeistų žarnyno segmentų rezekcija. Dauguma pacientų su Krono liga eina pas chirurgą, bet liga vėl atsinaujina ir todėl reikalingas pastovus medikamentinis gydymas.

Opinio kolito aštrių priepuolių gydymui dažniausiai naudojami gliukokortikosteroidai, tokie, kaip prednizonas arba prednizolono acetatas ir naudojami per burną gydyti priepuolius arba recidyvus arba lokaliai klizmos pagalba.

Pasiekus remisiją, opiniam kolitui gydyti pasirenkamas sulfasalazinas. Tačiau šis vaistas turi visą eilę pašalinių poveikių absorbuojantis sulfapiridino liekanoms iš tiesiosios žarnos. Neseniai junginiai, kurie turi tik 5-aminosalicilo rūgštį buvo ištirti; jie efektyvūs kaip ir

sulfasalazinas ir neturi sulfopiridino pašalinio poveikio, bet turi savo pašalinį poveikį, pasireiškiantį viduriavimu.

Gliukokortikosteroidai naudojami gydyti opinį kolitą remisijos metu, dozės, kurios neduoda nenorimo pašalinio efekto, yra neefektyvios, ir ligoniai, kuriems pastoviai reikia didelių kortikosteroido dozių, dažniausiai yra operuojami.

Kaip ir opinio kolito atveju, pasirenkami gliukokortikosteroidai ir Krono ligai paūmėjus, bet geriausia, kai remisija pasiekama, jų nutraukiamas naudojimas. Tačiau dažniausiai liga nepraeina, ir gliukokortikosteroidus reikia naudoti simptomų reguliavimui.

Sulfasalazinas irgi daugeliu atvejų yra naudojamas, ypač pažeidus ligai tiesiąją žarną.

Dažnai Krono ligoje pirminis gydymas vaistais yra neefektyvus ir vartojamas simptomatinis gydymas, pvz., nuskausminimas arba viduriavimo sustabdymas. Daugeliui pacientų reikia chirurginio gydymo.

Mūsų tyrimai parodė, kad kompozicijos pagal šį išradimą gali būti sėkmingai naudojamos opinių kolitų gydymui, įskaitant nežinomos kilmės proktitą ir, kartais, Krono ligą oraliniu būdu.

Opiniame kolite kompozicijos gali būti naudojamos gydymui abiejų-aktyvaus ir chroninio negalavimų, o taip pat ir kaip remisiją palaikantis gydymas.

Krono ligoje kompozicijos gali būti naudojamos Krono kolito gydymui tiek aktyvioje fazėje, tiek ir remisijos išsaugojimo terapijoje (pvz. palaikomoji remisijos terapija kartą buvo pasiekta), ir gydymui plonųjų žarnų kaip remisiją palaikantis gydymas (palaikomoji terapija).

Buvo rasta, kad minėti aukščiau negalavimai gali būti gydomi priešūždegiminiais steroidais:

(22 RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-1,4-dien-3, 20-dionu (I),

(I) 22R-epimeru,

(22 RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-9 α -fluor-11 β , 21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-dionu (II),

(II) 22R-epimeru,

(22 RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β , 21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20- dionu (III),

(III) 22R-epimeru,

(22 RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β -hidroksipregna-1,4-dien-3,20-dionu (1A),

(1A) 22R-epimeru,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β -hidroksi- fluorpregna-1,4-dien-3,20-diono, 21-acetatu (IIIA),

(IIIA) 22R-epimeru,

(22 RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-4-en-3,20-dionu (IV),

(IV) 22R-epimeru,

(22 RS)-16 α , 17 α -pentilidendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-4-en-3,20-dionu (V),

(V) 22R-epimeru,

(22 RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-4-en-3,20-dionu (IV A),

(IV A) 22R-epimeru,

metil (20RS)-16 α , 17 α -butilidedioksi-11 β -hidroksiandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilatu (VII),

(VII) 20R-epimeru,

metil (20RS)- 16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluoro-11 β -hidroksiandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilatu (VIII),

(VIII) 22R-epimeru,

metil (22RS)- 16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β -hidroksi-3,20-dioksipregna-1,4-dien-21-oatu (IX) ir

(IX) 22R-epimeru.

Junginys (I) turi patvirtintą vardą "budezonidas".

Junginys (I) ir jo 22R-epimeras yra ypač pageidautini junginiai.

Budezonidas ir junginiai (II), (III), (IA), (IIA) ir (IIIA) yra aprašyti ir apibrėžti Švedijos patentinėje paraiškoje 378109. Budezonidas žinomas kaip turintis priešuždegiminį aktyvumą ir lyginamas su prednizonu, prednizolonu ir kitais gliukokortikosteroidais, pasiekiamas santykis tarp vietinio ir sisteminio efekto, kada paskiriama vidutiniškai per odą ar plaučiams inhaliacijomis.

Budezonidas yra stipriai veikiantis steroidas, kuris yra sėkmingai naudojamas astmos arba rinito vietiniam gydymui (per aerozoli).

Taip pat budezonido progresyvus reguliuojamas gydymas klizma lokaliai proktito gydymui ir žarnyno opiniam kolitui (Danielsson A. ir kt. Kontrolinis randomizuotas budezonido tyrimas palyginus su prednizolono retencinėmis klizmomis, aktyvaus distalinio opinio kolito atveju, Scand. J.Gastroenterol. 2: 987-992, 1987 ir Dienelsson A. ir kt.: Kontrolinis budezonido klizmos ir placebo tyrimas proktito ir distalinio opinio kolito atvejais, Scand J. Gastroenterol. 24, priedas 159: 88).

Panaudojimas oralinio budezonido gydymui plonųjų žarnų Krono ligai jo aktyviojoje fazėje aprašytas (Wolman Sl.: Panaudojimas oralinio budezonido plonųjų žarnų Krono ligos ir antrinių smegenų pseudonaviko, atsiradusio po steroidų naudojimo, gydymui, Scand J. Gastroenterol. 24, priedas 158:146-147).

Charakteringas budezonido požymis, kai jis naudojamas šių ligų gydymui, yra stiprus priešūždegiminis efektas panaudojant jį vietiškai, bet nedidelio laipsnio nenorimo sisteminio gliukokortikoido pašaliniu efektu. Nedidelis budezonido pašalinis efektas yra dėl to, kad jis pirmiausiai patenka į kepenų ląstelių vykdomą metabolizmą, paverčiantį budezonidą į žymiai neaktyvesnius metabolitus.

Ypač budezonido 22R-epimeras yra daug žadantis uždegiminių žarnyno ligų gydyme, kaip aukščiau pažymėta, oraliniam naudojimui, palyginus su budezonidu, yra stipriai veikiantis, greičiau kepenyse metabolizuojasi ir todėl mažiau tinka didžiojo kraujo rato apykaitai ir todėl yra priežastimi mažiau nenorimų bendrų efektų.

Junginių (I), (II), (III), (IA), (IIA) ir (IIIA) 22R-epimerai yra aprašyti ir apibrėžti Švedijos patento paraiškoje 378110.

Junginiai (IV), (V), (IVA), (VA) ir jų 22R-epimerai yra aprašyti ir apibrėžti Europos Patento paraiškoje 54010.

Junginiai (VI), (VII), (VIII) ir jų 20R-epimerai yra aprašyti ir apibrėžti Europos Patento paraiškoje 143764.

Junginys (IX) ir jo 22R-epimeras yra aprašytas ir apibrėžtas Europos Patento paraiškoje 232690.

Mes nustebome radę, kad aukščiau minėti gliukokortikosteroidai skiriami oraliai ir yra potenciali priemonė uždegiminių žarnyno negalavimų gydymui, kaip aukščiau minėta.

Aukščiau minėti junginiai taip potencialiai rodantys žymius pranašumus prieš kitus gliukokortikosteroidus, parodo savo efektą

pastoviai ir prieš kitus vaistus, dažniausiai naudojamus Krono ligai gydyti, ypač išvengiant bendrų pašalinių efektų, įprastai surištų su gliukokortikosteroidų terapija. Aukštas vaisto metabolizmas kepenyse leidžia jį saugiai naudoti ligų terapijoje, kai tik pasiekama aštrios fazės remisija. Nors Krono liga nėra maloni, ji yra chroniška ir sąlygoja dažnus alinančius sutrikimus, jis gali apsaugoti nuo kančių ir suteikti efektyvų gydymą.

Opiniame kolite vaistai gali padėti sumažinti pacientų skaičių, laukiančių operacijos ir, priedo, jų sisteminių efektų trūkumai daro juos tinkamais naudoti gydymui tol, kol nebus pasiekta remisija.

Todėl išradimas apima farmacines kompozicijas, įjungiančias aukščiau pažymėtus gliukokortikosteroidus, naudojamus gydyti oraliai žarnyno susirgimus, kaip aukščiau minėta.

Išradimas taip pat apima gliukokortikosteroidų panaudojimą, kaip aukščiau minėta, farmacinių kompozicijų gamybai gydyti oraliai žarnyno susirgimus, kaip aukščiau pažymėta.

Išradimas toliau apima žarnyno susirgimų gydymo būdą, kaip aukščiau paminėta, kuriame skiriama oraliai efektyvi gliukokortikosteroido dozė žmogui arba gyvuliui, kenčiančiam, priklausant nuo minėtų žarnyno susirgimų.

Tam, kad peroralinė kompozicija, turinti gliukokortikosteroidų, kaip aukščiau minėta, būtų tinkama žarnyno susirgimų gydymui, kompozicija privalo būti sureguliuota šioms ypatingiems tikslams. Sureguliuota kompozicija yra tolesnis šio išradimo aspektas ir gali būti bendrai naudojama opinio kolito ir Krono ligos gydymui.

Praėjimo laikas per skrandžio-žarnyno sistemą priklausomai nuo įvairių dozavimo formų yra gerai žinomas. Kada dozuota forma išeina iš skrandžio eidama per plonąsias žarnas, tai trunka 3-5 valandas. Praėjimo laikas storosiomis žarnomis yra atitinkamai ilgesnis - 25-50 valandų.

Idealu, kad kol dozuota forma yra skrandyje, neįvyktų jokio išsiskyrimo. Jeigu gydoma Krono liga yra plonosiose žarnose, išsiskyrimas truktų apie 5 valandas po to, kai dozuota forma paliktų skrandį. Jeigu ketinama gydyti storąsias žarnas, išsiskyrimas idealiai prasidėtų aklojoje žarnoje ir tęstųsi apie 50 valandų.

Šis išradimas naudoja farmacinę gamybos techniką gaminti gliukokortikosteroidų kompozicijas žarnyno uždegimų gydymui, kaip aukščiau minėta. Gliukokortikosteroidas privalo pasiekti žarnyno uždegiminę dalį reikiamos koncentracijos ir per reikiamą laiko tarpą atlikti vietinį gydymą, o esant Krono ligai - visą žarnyną ar tik plonąsias žarnas, ir opinio kolito atveju - akląją žarną arba tiesiąją žarną.

Sudėtiniai kompozicijos vienetai kapsulėje turi būti tinkamais užpildyti aukščiau minėtas priemones. Opiniui kolitui kompozicijos gaminamos taip, kad gliukokortikosteroidas atsipalaiduoja pereidamas per tiesiąją žarną. Krono ligai klubinėje žarnoje kompozicija turi būti pagaminta taip, kad gliukokortikosteroidas atsipalaiduotų eidamas per plonąsias žarnas. Tai gali būti įvykdyta per plonąsias žarnas ir/arba lėtu atpalaidavimu iš kompozicijos apvilktų vienetų, turinčių gliukokortikosteroido. Tokia vaisto su gliukokortikosteroidu gamybos technologija yra nauja.

Dozės dydis žarnyno ligoms gydyti, kaip aukščiau minėta, sudaro 2-20mg, priimama 1-4 kartus per 24 valandas.

Vaisto vienetai turės dydį tarp 0,3 ir 0,5 mm, geriau, kai dydis bus 0,5-2 mm. Jie bus įvilkti į kieto želatino kapsules, kurių dydis priklausys nuo skiriamos dozės.

Kiekvienas vienetas turi šerdį, ant jos pirmą sluoksnį ir antrą sluoksnį, esantį ant pirmo sluoksnio.

Šerdis susideda iš netolygių kristalų, ant kurių yra gliukokortikosteroidas arba iš kristalų, kuriuose gliukokortikosteroidas yra

homogeniškai paskirstytas. Užpildai, naudojami pagaminti kapsules yra viena arba daugiau farmaciškai tinkamų medžiagų, pvz., cukrus, krakmolas, mikrokristalinė celiuliozė, vašakai arba polimeriniai rišantys agentai.

Pirmas sluoksnis ant netolygių kristalų turi gliukokortikosteroidą ir vandenyje tirpų arba vandenyje netirpų polimerą, kuris veikia ir kaip rišiklis gliukokortikosteroidui, ir kaip greitį limituojantis sluoksnis gliukokortikosteroido atsipalaidavimui. Tokie polimerai gali būti parinkti iš celiuliozės darinių, akrilinių polimerų ir kopolimerų, vinilinių polimerų ir kitų stambiamolekulių polimerų darinių ar sintetinių polimerų, tokių kaip metilceliuliozė, hidroksipropilceliuliozė, hidroksipropilmetilceliuliozė, etilceliuliozė, acetilceliuliozė, polivinilpirolidonas, polividono acetatas, polivinilacetatas, polimetilakrilatai arba etilenvinilacetato kopolimeras arba jų kombinacijos. Tinkamais plėvelę sudarančiais polimerais yra etilceliuliozė arba kopolimeras akrilo ir metakrilo rūgšties esterių (Eudragit NE, Eudragit RL, Eudragit RS) vandeninės dispersijos forma.

Pasirinktas pirmas greitį limituojantis sluoksnis ant kapsulės su homogeniškai paskirstytu gliukokortikosteroidu įjungia vandenyje netirpų polimerą arba arba vandenyje netirpių polimerų mišinį, arba vandenyje tirpių ir vandenyje netirpių polimerų mišinį, kurie paminėti aukščiau.

Antram sluoksniui polimerai gali būti parinkti iš anijoninių karboksilinių polimerų grupės, kurie tinkami farmaciniais tikslais ir yra sunkiai tirpūs prie žemų pH reikšmių, bet yra tirpūs prie aukštesnių pH, pH reikšmės, limituojančios tirpumą yra pH 4-pH 7,5, minėtos grupės įjungia celiuliozės acetatftalata, celiuliozės acetatrimelitata, hidroksipropilmetilceliuliozės ftalata, polivinilacetatftalata ir akrilo rūgšties polimerus, pvz., iš dalies esterifikuotus metakrilo rūgšties polimerus, tokius, kaip Eudragit L, Eudragit L100-55 ir Eudragit S. Šie polimerai gali būti naudojami vieni arba kombinacijoje vienas su kitu, arba kombinacijoje su vandenyje netirpiaisiais polimerais, minėtais aukščiau. Pageidautinais polimerais yra

Eudragitai vandeninių dispersijų forma. Anijoniniai karboksiliniai polimerai sudaro 25-100% nuo viso polimero kiekio.

Apvalkalai gali pasirinktinai įjungti kitas farmaciškai tinkamas medžiagas, kurios sustiprina plėvelę sudarančio polimero savybes, tokias kaip plastifikatoriai, antiadhezyvai, paviršiaus aktyvios medžiagos, difuziją didinančios arba difuziją stabdančios medžiagos.

Tinkamais plastifikatoriais yra ftalio rūgšties esteriai, triacetinas, dibutylsebacatas, monogliceridai, citrinos rūgšties esteriai ir polietilenglikoliai. Pirmenybė teikiama kaip plastifikatoriams iš acetiltributylcitrato ir trietilcitrato.

Tinkamais antiadhezyvais yra talkas ir metalo stearatai.

Pirmo sluoksnio, naudojamo ant vaistinio vieneto, kiekis yra įprastai tarpe tarp 0,5-30 masės %, geriau, kai tarp 1 ir 15%. Šis kiekis įjungia reikalingą kiekį steroido. Antro sluoksnio kiekis yra įprastai tarpe tarp 1 ir 50 masės %, geriau, kai tarp 2 ir 25%, skaičiuojant nuo padengto vieneto masės. Liekaną sudaro mikrokapsulės svoris.

Paruošiamos reguliuojamo atpalaidavimo piliulės kompozicijos pagal šį išradimą yra charakterizuojamos tuo, kad netolygi mikrokapsulė yra apsupama aukščiau minėto gliukokortikosteroido sluoksniu ir vandens tirpiu arba vandens netirpiu polimeru arba mikrokapsulė su homogeniškai paskirstytu gliukokortikosteroidu yra pasirinktai apsupama sluoksniu vandenyje netirpaus polimero arba vandenyje netirpių polimerų mišiniu, arba vandenyje tirpių ir vandenyje netirpių polimerų mišiniu, kurie savo ruožtu įjungiami į plėvelę sudarančio anijoninio karboksilinio polimero membraną arba plėvelę sudarančio anijoninio karboksilinio polimero ir vandenyje netirpaus polimero mišinį, kuris leidžia gliukokortikosteroidui atsipalaiduoti tokiu būdu, kuris vyksta žemiau.

Reguliuojamo atpalaidavimo granulės kompozicija pagal šį išradimą yra charakterizuojama tuo, kad granulė turi

i) šerđį, susidedančią iš netolygios mikrokapsulės arba mikrokapsulės, kurioje gliukokortikosteroidas, kaip pažymėta žemiau, yra homogeniškai paskirstytas, ir

ii) tuo atveju, kai šerdis susideda iš netolygios mikrokapsulės sluoksnio

a) gliukokortikosteroidas parinktas iš grupės susidedančios iš

(22RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (I),

(I) 22R-epimero,

(22RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-9 α -fluor-11 β , 21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (II),

(II) 22R-epimero,

(22RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β , 21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (III),

(III) 22R-epimero,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β -hidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (IA),

(IA) 22R-epimero,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -butilidendioksi-9 α -fluor-11 β -hidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (IIA),

(IIA) 22R-epimero,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β -hidroksifluorpregna-1,4-dien-3,20-diono 21-acetato (IIIA),

(IIIA) 22R-epimero,

(22RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β -21-hidroksipregna-4-en-3,20-diono (IV),

(IV) 22R-epimero,

(22RS)-16 α , 17 α -pentalidendioksi-11 β -21-hidroksipregna-4-en-3,20-diono (V),

(V) 22R-epimero,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β -21-dihidroksipregna-4-en-3,20-diono (IVA),

(IVA) 22R-epimero,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -pentalidendioksi-11 β -21-hidroksipregna-4-en-3,20-diono (VA),

(VA) 22R-epimero,

metil-(20RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β -hidroksiandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilato (VI),

(VI) 20R-epimero,

metil-(20RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-9 α -fluor-11 β -hidroksiandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilato (VII),

(VII) 20R-epimero,

metil-(20RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β -hidroksiandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilato (VIII),

(VIII) 20R-epimero,

metil-(22RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β -hidroksi-3,20-dioksipregna-1,4-dien-21oato (IX) ir (IX) 22R-epimero, ir

b) farmaciškai tinkamos plėvelės, sudarytos iš vandenyje netirpaus ir vandenyje tirpaus polimero, arba tuo atveju, kai mikrokapsulės šerdys, kurioje gliukokortikosteroidas, kaip pažymėta aukščiau, yra homogeniškai paskirstytas, pasirinktas farmaciškai tinkamos plėvelės sluoksnis, sudarytas iš vandenyje netirpaus polimero arba vandenyje

netirpių polimerų mišinio arba vandenyje tirpių ir vandenyje netirpių polimerų mišinio, ir

iii) membrana, supanti minėtą šerdį ir sluoksnis, ir turinti farmaciškai tinkamą plėvelę sudarantį anijoninį karboksilinį polimerą, sunkiai tirpstantį prie žemų pH, bet tirpų prie aukštesnių pH arba, viena arba kombinacijoje su farmaciškai tinkamą plėvelę sudarančiu vandenyje tirpiu polimeru,

minėto sluoksnio plonumas ar minėta membrana ir/arba santykis tarp minėto anijoninio karboksilinio polimero ir minėto netirpaus polimero yra efektyvūs apsaugoti minėto gliukokortikosteroido iš minėtos piliulės skrandžio sultyse atpalaidavimą, bet leidžia minėto gliukokortikosteroido atpalaidavimą iš minėtos piliulės žarnyno sultyse greičiu, leidžiančiu gyti daliai žarnyno trakto, kuris ligos apimtas, pvz., greičiu, atitinkančiu atpalaidavimo laiką nuo 1 iki 50 valandų, geriau, kai nuo 5 iki 10 valandų, kai gydamos plonosios žarnos, ir 25-50 valandų, kai gydamos storosios žarnos, šis greitis matuojamas in vitro, kaip minėto vieneto ištirpimo greitis imituotose skrandžio ir žarnyno sultyse, kada matuojama srovėje, einančioje per celę 8 ml/min ir 37°C iš esmės atitinka sekantiems vienetais, kuriais ketinama gydyti plonąsias žarnas:

- a) ne daugiau negu 10%, geriau, kai ne daugiau 5% viso gliukokortikosteroido atsipalaiduoja po dviejų valandų imituotose skrandžio sultyse,
- b) nuo 15 iki 55%, geriau nuo 20 iki 50% viso gliukokortikosteroido atsipalaiduoja po 2 val. imituotose žarnyno sultyse,
- c) nuo 35 iki 80%, geriau, kai nuo 40 iki 70% viso gliukokortikosteroido atsipalaiduoja po 4 valandų imituotose žarnyno sultyse,

d) ne mažiau negu 60, geriau, kai nuo 60 iki 90% viso gliukokortikosteroido atsipalaiduoja po 8 valandų imituotose žarnyno sultyse,

e) ne mažiau negu 80% viso gliukokortikosteroido atsipalaiduoja po 12 valandų imituotose žarnyno sultyse, ir vienetams, skirtiems gydyti storąsias žarnas:

a) ne daugiau negu 10%, geriau, kai ne daugiau negu 5% viso gliukokortikosteroido atsipalaiduoja po 2 valandų imituotose skrandžio sultyse,

b) nuo 5 iki 30%, geriau, kai nuo 10 iki 30% viso gliukokortikosteroido atsipalaiduoja po 4 valandų imituotose skrandžio sultyse,

c) nuo 20 iki 65%, geriau, kai nuo 35 iki 55% viso gliukokortikosteroido atsipalaiduoja po 12 val. imituotose žarnyno sultyse,

d) nuo 40 iki 95%, geriau, kai nuo 55 iki 85% viso gliukokortikosteroido atsipalaiduoja po 24 valandų imituotose žarnyno sultyse,

e) ne mažiau negu 70%, geriau ne mažiau 80% viso gliukokortikosteroido atsipalaiduoja po 48 valandų imituotose žarnyno sultyse.

Viename kompozicijos atvejuje yra sluoksnis, kuris įjungia budesonidą ar jo 22R- epimerą ir vandenyje tirpų ir vandenyje netirpų polimerą žemiau membranos supančios piliulę.

Kitu kompozicijos atveju polimerinė medžiaga, kurioje budesonidas ar jo 22R-epimeras yra įvilktas, parenkamas iš polivinilpirolidono ir hidroksipropilmetilceliuliozės ar alternatyviai iš etilceliuliozės, acetatceliuliozės ar akrilo ir metakrilo rūgšties esterių kopolimerų.

Dar kitu atveju kompozicijos sluoksnis, kuris įjungia budesonidą ar jo 22R-epimerą ir vandenyje tirpų ir vandenyje netirpų polimerą, įjungia vieną ar daugiau pagalbinių komponentų, sudarytų iš plastifikatorių, antiadhezyvų ir paviršiaus aktyvių medžiagų.

Darbo pavyzdžiai

Gali būti naudojamos sekančios farmacinės kompozicijos žarnyno ligų gydymui pagal išradimą.

Pavyzdys 1

	mg/kapsulei
Budezonidas smulkiai susmulkintas	1,0
Cukraus rutuliukai	321,0
Akva padengtas ECD 30	6,6
Acetiltributilcitratas	0,5
Polisorbatas 80	0,1
Eudragitas L100-55	17,5
Trietilcitratas	1,8
Talkas	8,8
Antiputoklis MMS	0,01

Budezonidas (32,2 g) buvo suspenduotas ECD 30 dispersijoje (0,70 kg) polisorbato 80 (0,42 g) pagalba kartu su acetiltributilcitratu (15,8 g). Mišinys išpurškiamas ant cukraus rutuliukų (10,2 kg) "verdančio" sluoksnio aparate. Išorinis apvalkalas, susidedantis iš Eudragito L100-55 dispersijos, (Eudragitas L100-55 (0,558 kg), trietilcitrato (55,8 g), talko

(0,279 kg), antiputoklio MMS(0,44 g) ir polisorbato 80 (2,79 g) išpurškiamas ant rutuliukų. Granulės džiovinamos aparatu, sijoamos ir patalpinamos į kieto želatino kapsules. Kapsulių tirpumo testas tada tiriamas sekančiai:

Aparatūra: Tekėjimas per gardeles (Sotax Dissotest CE6, aprūpintą 12mm gardelėmis), esant tekėjimo greičiui 8 ml/min 37°C temperatūroje.

Terpė: Imituotos skrandžio sultys (ISS), pH 1,2 ir imituotos žarnyno sultys (IŽS), pH 7,5 pagal JAV farmakopėją, be fermentų.

Metodika: Tirpumo testui imituotose skrandžio sultyse 2,8 g kapsulių ir testui imituotose žarnyno sultyse - 1,4 g kapsulių, buvo patalpinta gardelėse ir tyrimas pradėtas.

Per atitinkamus laiko periodus renkamos frakcijos ir budezonidas analizuojamas skystinės chromatografijos metodu. Buvo skaičiuojamas procentinis tirpumas kiekviename laiko taške. Rezultatai parodyti lentelėje 1.

Lentelė 1

Budenzonido tirpumas pavyzdyje 1.

Terpė	Procentinis tirpumas po:				
	1 val.	2 val.	4 val.	8 val.	12 val.
ISS	1	2	3	-	-
IŽS	34	53	75	92	97

Pavyzdys 2.

	mg/kapsulei
Budezonidas smulkiai susmulkintas	2,0
Cukraus rutuliukai	292,0
Akva padengtas ECD 30	4,8
Acetiltributilcitratas	0,4
Polisorbatas 80	0,01
Eudragitas NE30D	17,5
Eudragitas S100	17,5
Talkas	17,5

Budezonidas (3,5 g) suspenduotas ECD30 dispersijoje (28,0 g) polisorbato 80 (0,02 g) pagalba drauge su acetiltributilcitratu (0,63 g). Mišinys išpurškiamas ant cukraus rutuliukų (510 g) "verdancio" skysčio aparate. Greitį limituojantis ir išorinis apvalkalas, susidedantis iš Eudragito S100 (30,0 g) ir talko (30,0 g), suspenduotų Eudragito NE30D dispersijoje (100 g) polisorbato 80 (0,3 g) pagalba išpurškiamas ant rutuliukų. Granulės džiovinamos, sijosamos ir patalpinamos į kietos želatinos kapsules.

Kapsulės tada buvo tiriamos testu, tokiu būdu:

Aparatūra: Tekėjimas per gardeles (Sotax Dissotest CE6, aprūpintą 12 mm gardelėmis), esant tekėjimo greičiui 8 ml/min 37°C temperatūroje.

Terpė: Imituotos skrandžio sultys (ISS), pH 1,2 ir imituotos žarnyno sultys (IŽS), pH 7,5 pagal JAV farmakopėją, be fermentų.

Metodika: Tirpumo testui imituotose skrandžio sultyse (ISS) ir imituotose žarnyno sultyse (IŽS), 2,8 g kapsulių patalpinta gardelėse ir tyrimas pradėtas.

Per atitinkamus laiko periodus renkamos frakcijos ir budezonidas analizuojamas skystinės chromatografijos metodu. Buvo skaičiuojamas procentinis tirpumas iekviename laiko taške. Rezultatai parodyti lentelėje 2.

Lentelė 2

Budezonido tirpumas pavyzdyje 2

Terpė	Procentinis tirpumas po (val.):								
	1	2	4	8	12	18	24	36	48
ISS	0	0	1	-	-	-	-	-	-
IŽS	5	8	13	20	27	35	43	56	67

Pavyzdys 3.

	mg/kapsulei
Budezonidas smulkiai susmulkintas	2,0
Cukraus rutuliukai	305,0
Akva padengtas ECD 30	5,0
Acetiltributylcitratas	0,4
Polisorbatas 80	0,14
Eudragitas NE 30D	12,6
Eudragitas S100	12,6
Talkas	12,6

Budezonidas (6,69 g) buvo suspenduotas ECD 30 dispersijoje (56,0 g) polisorbato 80 (0,04 g) pagalba kartu su acetiltributylcitratu (1,26 g). Mišinys išpurškiamas ant cukraus rutuliukų (1020 g) "verdančio" skysčio aparate. Greitį limituojantis ir išorinis apvalkalas, susidedantis iš Eudragito S100 dispersijos (42,0 g) ir talko (42,0 g), suspenduotų Eudragito NE 30D dispersijoje (140 g) polisorbato 80 pagalba (0,42 g), išpurškiamas ant rutuliukų. Granulės džiovinamos, sijojamos ir patalpinamos į želatinos kapsules.

Kapsulės tada buvo tiriamos tirpumo testu tokiu būdu:

Aparatūra: Tekėjimas per gardeles (Sotax Dissotest CE6, aprūpintą 12 mm gardelėmis), esant tekėjimo greičiui 8 ml/min 37°C temperatūroje.

Terpė: Imituotos skrandžio sultys (ISS), pH 1,2 ir imituotos žarnyno sultys (IŽS), pH 7,5 pagal JAV farmakopėją, be fermentų.

Metodika: Tirpumo testui imituotose skrandžio sultyse (ISS) 2,8 g kapsulių ir imituotose žarnyno sultyse (IŽS) 2,1 g kapsulių patalpintose gardelėse ir testas vykdomas. Per atitinkamus laiko periodus buvo renkamos frakcijos ir budezonidas analizuojamas skystinės chromatografijos metodu. Buvo skaičiuojamas procentinis tirpumas kiekviename laiko taške. Rezultatai parodyti lentelėje 3.

Lentelė 3

Budezonido tirpumas pavyzdyje 3

Terpė	Procentinis tirpumas po (val.):							
	1	2	4	8	12	18	24	48
ISS	0	1	1	-	-	-	-	-
IŽS	6	10	17	27	35	46	55	80

Pavyzdys 4.

	mg/kapsulei
Budezonidas smulkiai susmulkintas	0,5
Cukraus rutuliukai	286,0
Akva padengtas ECD 30	4,2
Acetiltributylcitratas	1,8
Eudragitas NE 30D	12,6
Eudragitas S100	12,6
Talkas	12,6

Budezonidas (0,90 g) buvo suspenduotas ECD 30 dispersijoje (144 g) kartu su acetiltributylcitratu (1,82 g). Mišinys buvo išpurkštas ant cukraus rutuliukų (510 g) "verdančio" skysčio aparate. Greitį limituojantis išorinis apvalkalas, susidedantis iš Eudragito S100 (22,5 g) ir talko (22,5 g), suspenduotas Eudragito NE 30D dispersijoje (75,0 g) išpurškiamas ant rutuliukų. Granulės buvo džiovintos, sijotos ir patalpintos į kietos želatinos kapsules.

Kapsulės tada buvo tiriamos tirpumo testu tokiu būdu:

Aparatūra: Tekėjimas per gardeles (Sotax Dissotest CE6, aprūpintą 12 mm gardelėmis), esant tekėjimo greičiui 8 ml/min 37°C temperatūroje.

Terpė: Imituotos skrandžio sultys (ISS), pH 1,2 ir imituotos žarnyno sultys (IŽS), pH 7,5 pagal JAV farmakopėją, be fermentų.

Metodika: Tirpumo testui imituotose skrandžio sultyse (ISS) 2,8 g kapsulių ir imituotose žarnyno sultyse (IŽS) 2,1 g kapsulių patalpintos gardelėse ir testas vykdomas. Per atitinkamus laiko periodus buvo

renkamos frakcijos ir budezonidas analizuojamas skystinės chromatografijos metodu. Buvo skaičiuojamas procentinis tirpumas kiekviename laiko taške. Rezultatai parodyti lentelėje 4.

Lentelė 4

Budezonido tirpumas pavyzdyje 4

Terpė	Procentinis tirpumas po (val.):					
	1	2	4	8	12	18
ISS	1	1	3	-	-	-
IŽS	7	15	29	50	67	84

Absorbcijos duomenys budezonidui, pagamintam pagal

Pavyzdžio 1 receptūra

Kiekvienas iš dviejų savanorių priima vaistą, pagamintą pagal Pavyzdžio 1 receptūrą, atitinkančiai 9 mg budezonido. Imami kraujo pavyzdžiai skirtingais laiko taškais 48 val. laikotarpyje po vaisto priėmimo. Budezonidas analizuojamas plazmos pavyzdžiuose specifine aukšto slėgio skystinės chromatografijos-radijoimuninio tyrimo metodu. Absorbcijos procesas išmatuotas daugeliui taškų dekonvoliucijos (išsivyniojimo) metodu pagal koncentracijos plazmoje duomenis. Absorbcijos reikšmės perskaiciuotos procentais pagal paskutinio laiko taško koncentracijos duomenis, kuomet buvo laikoma absorbcija užbaigta. Reikšmės pateiktos lentelėje 1A. Absoliutus įsisavinimas buvo 10,8% ir 9,6% dviems asmenims, atitinkamai. Palyginimui, greito budezonido kapsulių atpalaidavimo absoliutus bioįsisavinimas yra nuo 10% iki 15% ir vidutinis absorbcijos laikas mažesnis negu 2 val. Absorbavimas apie 30% iki 55% įvyko per 2-12 valandas dviems asmenims, atitinkamai. Absorbcija šiame laiko intervale tikriausiai įvyksta einant vaistui per klubinę žarną, akląją ir proksimalinę storąją žarną.

Lentelė 1A

Pavyzdžio 1 budezonido absorbcija

Asmenų skaičius	Procentinė absorbcija po (val.):						
	1	2	4	8	12	24	36
3	-	7	14	23	37	83	100
5	13	39	61	85	94	99	100

Absorbcijos duomenys budezonidui, pagamintam pagalPavyzdžio 2 receptūra

Kiekvienas iš dviejų savanorių priima vaistą, pagamintą pagal pavyzdį 2, atitinkantį 20 mg budezonido. Kraujo pavyzdžiai imami skirtingais laiko tarpais 72 val. laikotarpyje po vaisto priėmimo. Budezonidas analizuojamas plazmos pavyzdžiuose specifine aukšto slėgio skystinės chromatografijos - radijoimuninio tyrimo metodu. Absorbcijos procesas išmatuotas daugeliui taškų dekonvoliucijos (išsivyniojimo) metodu pagal koncentracijos plazmoje duomenis. Absorbcijos reikšmės perskaičiuotos procentais pagal paskutinio laiko taško koncentracijos duomenis, kuomet buvo laikoma absorbcija užbaigta. Reikšmės pateiktos lentelėje 2A. Absoliutus įsisavinimas buvo 3,1% ir 2,3% dviems asmenims, atitinkamai. Palyginimui, greito budezonido kapsulių atpalaidavimo absoliutus įsisavinimas yra nuo 10% iki 15% ir vidutinis absorbcijos laikas yra mažesnis negu 2 val. Absorbcija apie 68% ir 67% įvyko per 6-36 valandas dviems asmenims, atitinkamai. Absorbcija šiame laiko intervale tikriausiai įvyksta einant vaistui per akląją žarną ir tiesiąją žarną.

Lentelė 2A

Pavyzdžio 2 budezonido absorbcija

Asmenų skaičius	Procentinė absorbcija po (val.):									
	2	4	6	8	12	24	36	48	60	72
4	5	15	24	29	48	80	92	96	98	100
5	5	19	33	43	57	87	100	-	-	-

Absorbcijos duomenys budezonidui, pagamintam pagalPavyzdžio 3 receptūrą

Kiekvienas iš dviejų savanorių priima vaistą, pagamintą pagal Pavyzdį 3, atitinkantį 20 mg budezonido. Kraujo pavyzdžiai imami skirtingais laiko tarpais 72 val. laikotarpyje po vaisto priėmimo. Budezonidas analizuojamas plazmos pavyzdžiuose specifine aukšto slėgio skystinės chromatografijos-radijoimuninio tyrimo metodu. Absorbcijos procesas išmatuotas daugeliui taškų dekonvoliucijos (išsivyniojimo) metodu pagal koncentracijos plazmoje duomenis. Absorbcijos reikšmės perskaičiuotos procentais pagal paskutinio taško koncentracijos duomenis, kuomet buvo laikoma absorbcija užbaigta. Reikšmės pateiktos lentelėje 3A. Absoliutus įsisavinimas buvo nuo 6,3% ir 4,9% dviems asmenims, atitinkamai. Palyginimui, greito budezonido kapsulių atpalaidavimo absoliutus bioįsisavinimas yra nuo 10% iki 15% ir vidutinis absorbcijos laikas yra mažesnis negu 2 val. Absorbcija dozių apie 67% ir 71% įvyko per 6-36 val. dviems asmenims, atitinkamai. Absorbcija šiame laiko intervale tikriausiai įvyksta einant vaistui per akląją žarną ir tiesiąją žarną.

Lentelė 3A

Pavyzdžio 3 budezonido absorbcija

Asmenų skaičius	Procentinė absorbcija po (val.):									
	2	4	6	8	12	24	36	48	60	72
1	6	16	27	35	53	83	94	98	99	100
3	1	2	6	16	28	57	78	91	97	100

Absorbcijos duomenys budezonidui, pagamintam pagalPavyzdžio 4 receptūra

Kiekvienas iš dviejų savanorių priima vaistą, pagamintą pagal Pavyzdį 4, atitinkantį 20 mg budezonido. Kraujo pavyzdžiai imami skirtingais laiko tarpais 72 val. laikotarpyje po vaisto priėmimo. Budezonidas analizuojamas plazmos pavyzdžiuose specifine aukšto slėgio skystinės chromatografijos-radijoimuninio tyrimo metodu. Absorbcijos procesas išmatuotas daugeliui taškų dekonvoliucijos (išsivyniojimo) metodu pagal koncentracijos plazmoje duomenis. Absorbcijos reikšmės perskaičiuotos procentais pagal paskutinio laiko taško koncentracijos duomenis, kuomet buvo laikoma absorbcija užbaigta. Reikšmės pateiktos lentelėje 4A. Absoliutus įsisavinimas buvo nuo 16,2% ir 3,4% dviems asmenims, atitinkamai. Palyginimui, greito budezonido kapsulių atpalaidavimo absoliutus bioįsisavinimas yra nuo 10% iki 15% ir vidutinis absorbcijos laikas mažesnis negu 2 val. Absorbcija dozių apie 71% ir 44% įvyko 6-36 val. laikotarpyje dviems asmenims, atitinkamai. Absorbcija šiame laiko intervale tikriausiai įvyksta einant vaistui per akląją žarną ir tiesiąją žarną.

Lentelė 4A

Pavyzdžio 4 budezonido absorbcija

Asmenų skaičius	Procentinė absorbcija po (val.):									
	2	4	6	8	12	24	36	48	60	72
1	3	16	24	36	56	86	94	98	91	100
2	8	33	51	62	72	89	95	97	99	100

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Peroralinė reguliuojamo atpalaidavimo granulių kompozicija gydyti uždegiminius žarnyno susirgimus, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad granulės turi

i) šerdį, susidedančią iš netolygių kristalų ar kristalų, kuriuose gliukokortikosteroidas pagal šį punktą yra homogeniškai paskirstytas ir

ii) tuo atveju, kai šerdis susideda iš netolygių kristalų, o sluoksnis iš

a) gliukokortikosteroido, parinkto iš grupės, susidedančios iš (22RS)-16 α , 17 α - butilendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (I),

(I) 22R-epimero,

(22RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-9 α -fluor-11 β , 21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (II),

(II) 22R- epimero,

(22RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β , 21-hidroksipregna-1,4- dien-3,20-diono (III)

(III) 22R-epimero,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β -hidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (1A)

(1A) 22R-epimero,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -butilidendioksi-9 α -fluor-11 β -hidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (IIA),

(IIA) 22R-epimero,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β -hidroksifluorpregna-1,4-dien-3,20-diono 21 acetato (IIIA),

(IIIA) 22R-epimero,

(22RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-4-en-3,20-diono (IV),

(IV) 22R-epimero,

(22RS)-16 α , 17 α -pencilidendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-4-en-3,20-diono (V),

(V) 22R-epimero,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-4-en-3,20-diono (IVA),

(IVA) 22R-epimero,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -pencilidendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-4-en-3,20-diono (VA),

(VA) 22R-epimero,

metil (20RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β -hidroksiandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilato (VI),

(VI) 20R-epimero,

metil (20RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-9 α -fluor-11 β -hidroksiandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilato (VII),

(VII) 20R-epimero,

metil (20RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β -hidroksiandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilato (VIII),

(VIII) 20R-epimero,

metil (22RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β -hidroksi-3,20-dioksipregna-1,4-dien-21-oato (IX) ir (IX) 22R-epimero, ir

b) farmaciškai tinkamos plėvelės, suformuotos iš vandenyje netirpaus arba tirpaus polimero arba tuo atveju, kai šerdis, susidedanti iš kristalų, kuriuose gliukokortikosteroidas yra homogeniškai paskirstytas,

pasirenkamas sluoksnis iš farmaciškai tinkamos plėvelės, suformuotos iš vandenyje netirpaus polimero ar iš vandenyje netirpių polimerų mišinio, ar iš vandenyje tirpių ir vandenyje netirpių polimerų mišinio, ir

iii) membraną, supančią minėtą šerdį ir sluoksnį, ir farmaciškai tinkamą plėvelę, suformuotus iš anijoninio karboksilinio polimero, kurie sunkiai tirpūs prie žemų pH reikšmių, bet yra tirpūs prie aukštų pH reikšmių arba vieni, arba kombinacijoje su farmaciškai tinkamais plėvelę formuojančiais vandenyje netirpiaisiais polimerais, o storumas minėto sluoksnio ar minėtos membranos ir/arba santykis tarp minėto anijoninio karboksilinio polimero ir minėto netirpaus polimero gali efektyviai apsaugoti minėto gliukokortikosteroido atpalaidavimą iš minėtos granulės skrandžio sultyse, bet sulaiko minėto gliukokortikosteroido atpalaidavimą iš minėtos granulės žarnyno sultyse greičiu, leidžiančiu gydyti žarnyno trakto dalį, kurioje liga likusi, pvz., greičiu, atitinkančiu atpalaidavimo laikui in vitro nuo 1 iki 50 valandų, geriau, kai nuo 5 iki 10 valandų, kai gydomosios plonosios žarnos ir nuo 25 iki 50 valandų, kai gydomosios storosios žarnos.

2. Peroralinė atpalaidavimo granulių kompozicija gydyti uždegiminius žarnyno susirgimus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad granulės sudarytos

i) iš šerdies, susidedančios iš netolygių kristalų arba kristalų, kuriuose gliukokortikosteroidas yra homogeniškai paskirstytas ir

ii) tuo atveju, kai šerdis susideda iš netolygių kristalų arba kristalų, o sluoksnis

a) iš gliukokortikosteroido, pasirinko iš grupės, susidedančios iš

(22RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (I),

(I) 22R-epimero,

(22RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-9 α -fluor-11 β , 21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (II),

(II) 22R-epimero,

(22RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β , 21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (III),

(III) 22R-epimero,

(22RS)-acetoksi-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β , -hidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (IA),

(IA) 22R-epimero,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -butilidendioksi-9 α -fluor-11 β -hidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (IIA),

(IIA) 22R-epimero,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β -hidroksifluoropregna-1,4-dien-3,20-diono 21-acetato (IIIA),

(IIIA) 22R-epimero,

(22RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β -dihidroksipregna-4-en-3,20-diono (IV),

(IV) 22R-epimero,

(22RS)-16 α , 17 α -pentilidendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-4-en-3,20-diono (V),

(V) 22R-epimero,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-4-en-3,20-diono (IVA),

(IVA) 22R-epimero,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -pentilidendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-4-en-3,20-diono (VA),

(VA) 22R-epimero,

metil (20RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β -hidroksiandrosto-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilato (VI),

(VI) 20R-epimero,

metil (20RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-9 α -fluor-11 β -hidroksiandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilato (VII),

(VII) 20R-epimero,

metil (20RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β -hidroksiandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilato (VIII),

(VIII) 20R-epimero,

metil (22RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β -hidroksi-3,20-dioksipregna-1,4-dien-21-oato (IX) ir (IX) 22R-epimero, ir

b) iš farmaciškai tinkamos plėvelės, suformuotos iš vandenyje tirpus polimero arba vandenyje netirpus polimero arba tuo atveju, kai šerdis susidedanti iš kristalų, kuriuose gliukokortikosteroidas yra homogeniškai paskirstytas, pasirenkamas sluoksnis iš farmaciškai tinkamos plėvelės, suformuotos iš vandenyje netirpus polimero ar vandenyje netirpių polimerų mišinio, ar iš vandenyje tirpių ir vandenyje netirpių polimerų mišinio, ir

iii) iš membranos, supančios minėtą šerdį ir sluoksnio, ir farmaciškai tinkamos plėvelės, suformuotos iš anijoninio karboksilinio polimero, kurie sunkiai tirpūs prie žemų pH reikšmių, bet yra tirpūs prie aukštų pH reikšmių arba vieni, arba kombinacijoje su farmaciškai tinkamais plėvelę formuojančiais vandenyje netirpiaisiais polimerais, o storumas minėto sluoksnio ar minėtos membranos ir /arba santykis tarp minėto anijoninio karboksilinio polimero ir minėto netirpus polimero gali efektyviai apsaugoti minėto gliukokortikosteroido atpalaidavimą iš minėtos granulės skrandžio sultyse, bet sulaiko minėto gliukokortikosteroido

atpalaidavimą iš minėtos granulės žarnyno sultyse greičiu, leidžiančiu gydyti žarnyno trakto dalį, kurioje liga likusi, pvz., greičiu, atitinkančiu atpalaidavimo laiką in vivo nuo 1 iki 50 valandų, geriau, kai nuo 5 iki 10 valandų, kai gydamos plonosios žarnos, ir nuo 25 iki 50 valandų, kai gydamos storosios žarnos, minėtas greitis matuojamas in vitro kaip minėto vieneto tirpumo greitis imituotose skrandžio ir žarnyno sultyse, kai matuojama srovėje, einančioje per celę 8 ml/min greičiu ir 37°C, tai iš esmės atitinka vaisto, skirtą gydyti plonąsias žarnas:

a) ne daugiau negu 10%, geriau, kai ne daugiau negu 5%, viso gliukokortikosteroido atpalaiduojama po 2 val. minėtame įrenginyje imituotose skrandžio sultyse,

b) nuo 15 iki 55%, geriau, kai nuo 20 iki 50%, viso gliukokortikosteroido atpalaiduojama po 2 valandų minėtame įrenginyje imituotose žarnyno sultyse,

c) nuo 35 iki 80%, geriau, kai nuo 40 iki 70%, viso gliukokortikosteroido atpalaiduojama po 4 valandų minėtame įrenginyje imituotose žarnyno sultyse,

d) ne mažiau negu 60%, geriau, kai nuo 60 iki 90%, viso gliukokortikosteroido atpalaiduojama po 8 valandų minėtame įrenginyje imituotose žarnyno sultyse,

e) ne mažiau negu 80% viso gliukokortikosteroido atpalaiduojama po 12 valandų minėtame įrenginyje, imituotose žarnyno sultyse, ir vaistams, skirtiems gydyti storąsias žarnas:

a) ne daugiau negu 10%, geriau, kai ne daugiau 5%, viso gliukokortikosteroido atpalaiduojama po 2 valandų minėtame įrenginyje imituotose skrandžio sultyse,

b) nuo 5 iki 30%, geriau, kai nuo 10 iki 30%, viso gliukokortikosteroido atpalaiduojama po 4 valandų minėtame įrenginyje imituotose žarnyno sultyse,

c) nuo 20 iki 65%, geriau, kai nuo 35 iki 55%, viso gliukokortikosteroido atpalaiduojama po 12 valandų minėtame įrenginyje imituotose žarnyno sultyse,

d) nuo 40 iki 95%, geriau, kai nuo 55 iki 85%, viso gliukokortikosteroido atpalaiduojama po 24 valandų minėtame įrenginyje imituotose žarnyno sultyse,

e) ne mažiau, negu 70%, geriau, kai ne mažiau 80%, viso gliukokortikosteroido atpalaiduojama po 48 valandų minėtame įrenginyje imituotose žarnyno sultyse.

3. Kompozicija pagal 1 ir 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad membrana yra sudaryta iš anijoninio karboksilinio polimero ir pasirinktinai vandenyje netirpaus polimero.

4. Kompozicija pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad anijoninis karboksilinis polimeras sudaro nuo 25 iki 100% viso polimero kiekio.

5. Kompozicija pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad anijoninis karboksilinis polimeras pasirenkamas iš celiuliozės acetatftalato, celiuliozės acetattrimetilato, polivinilacetatftalato, hidroksipropilmetilceliuliozės ftalato ir iš dalies esterifikuotų metakrilinės rūgšties polimerų.

6. Kompozicija pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i t u o, kad vandenyje netirpus polimeras pasirenkamas iš etilceliuliozės, celiuliozės acetato, polivinilacetato, etileninio-vinilinio acetato kopolimero ir akrilo ir metakrilo rūgščių esterų kopolimerų.

7. Kompozicija pagal 3-6 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad membrana apima vieną ir daugiau papildomų komponentų, pasirinktų iš plastifikatorių, antiadhezyvų ir paviršiaus aktyvių medžiagų.

8. Kompozicija pagal 3-7 punktus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad membranai tenka nuo 1 iki 50%, geriau kai nuo 2 iki 25%, padengtos piliulės viso svorio.

9. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad gliukokortikosteroidu yra budezonidas ar jo 22R-epimeras.

10. Kompozicija pagal 1 ir 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minima membrana yra sluoksnis, kuris turi budezonidą ar jo 22R-epimerą ir vandenyje tirpų arba vandenyje netirpų polimerą.

11. Kompozicija pagal 1 ir 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minima membrana čia yra pasirinktas sluoksnis, kuris turi vandenyje netirpų polimerą arba vandenyje netirpių polimerų mišinį, arba vandenyje netirpių ir vandenyje tirpių polimerų mišinį.

12. Kompozicija pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polimerine medžiaga, kuria budezonidas ar jo 22R-epimeras užpilamas, pasirenkamas iš polividono acetato, metilceliuliozės, hidroksipropil - celiuliozės, polivinilpirolidono ar hidroksipropilmetilceliuliozės arba, alternatyviai, iš acetilceliuliozės, celiuliozės acetato, polivinilacetato, etilovinilacetato kopolimero, ir akrilo ir metakrilo rūgščių esterių kopolimerų.

13. Kompozicija pagal 11 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polimerinė medžiaga pasirenkama iš polividono acetato, metilceliuliozės, hidroksipropilceliuliozės, polivinilpirolidono ir hidroksipropilmetilceliuliozės arba, alternatyviai, iš etilceliuliozės, celiuliozės acetato, polivinilacetato, etilenvinilacetato kopolimero, ir akrilo ir metakrilo rūgščių esterių.

14. Kompozicija pagal 10-13 punktus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad sluoksnis apima vieną ar daugiau pagalbinių komponentų, pasirinktų iš plastifikatorių, antiadhezyvų ir paviršiaus aktyvių medžiagų.

15. Kompozicija pagal 10 - 14 punktus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad sluoksnis sudaro nuo 0,5 iki 30%, geriau, kai nuo 1 iki 15% viso padengtos granulės svorio.

16. Granulės kompozicija pagal 1 ar 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad minima šerdis turi budezonido ar jo 22R-epimero, kurie homogeniškai paskirstyti farmaciškai tinkamame inertiniame nešiklyje ar netolygūs kristalai, turintys diametrą, geriausiai, nuo 0,2 iki 1,0 mm.

17. Granulių kompozicijos pagal vieną iš 1-16 punktų gamybos būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šerdį gamina iš farmaciškai tinkamo inertinio nešiklio su gliukokortikosteroidu, kaip apibrėžta p.1., homogeniškai paskirstytų jame, šią šerdį pasirinktinai užpila vandenyje netirpiu polimeru arba vandenyje netirpių polimerų mišiniu, arba vandenyje tirpių ir vandenyje netirpių polimerų mišiniu arba šerdį iš netolygių kristalų patalpina gliukokortikosteroido sluoksnyje, kaip apibrėžta p.1, ir vandenyje tirpiame/netirpiame polimere ir po to šią apvilktą šerdį patalpina į membraną, sudarytą iš plėvelę sudarančio anijoninio karboksilinio polimero ar plėvelę sudarančio karboksilinių polimerų mišinio ir vandenyje netirpaus polimero, kuris apsaugo gliukokortikosteroido atpalaidavimą tokiu būdu, kuris apibrėžtas 1 ar 2 punkte.

18. Kapsulės, b e s i s k i r i a n č i o s tuo, kad turi granulių kompozicijas pagal bet kurį iš 1-16 punktų.

19. Gliukokortikosteroidų panaudojimas, parinktų iš grupės, susidedančios iš

(22RS)-16 α ,17 α -butilidendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-1,4-fien-3,20-diono (I), (I) 22R-epimero,

(22RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-9 α -fluor-11 β , 21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (II), (II) 22R-epimero,

(22RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β , 21-dihidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (III), (III) 22R-epimero,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β -hidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (1A), (1A) 22R-epimero,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -butilidendioksi-9 α -fluor-11 β -hidroksipregna-1,4-dien-3,20-diono (IIA), (IIA) 22R-epimero,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β -hidroksifluorpregna-1,4-dien-3,20-diono 21-acetato (IIIA), (IIIA) 22R-epimero,

(22RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β , 21-hidroksipregna-4-en-3,20-diono(IV), (IV) 22R-epimero,

(22RS)-16 α , 17 α -pentilidendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-4-en-3,20-diono (V), (V) 22R-epimero,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-4-en-3,20-diono (IVA), (IVA) 22R-epimero,

(22RS)-21-acetoksi-16 α , 17 α -pentilidendioksi-11 β , 21-dihidroksipregna-4-en-3,20-diono (VA), (VA) 22R-epimero,

metil (20RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-11 β -hidroksiandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilato (VI), (VI) 20R-epimero,

metil (20RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-9 α -fluor-11 β -hidroksiandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilato (VII), (VII) 20R-epimero,

metil (20RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β -hidroksiandrosta-1,4-dien-3-on-17 β -karboksilato (VIII), (VIII) 20R-epimero,

metil (22RS)-16 α , 17 α -butilidendioksi-6 α , 9 α -difluor-11 β -hidroksi-3,20-dioksipregna-1,4-dien-21-oato (IX), (IX) 22R-epimero,

gavimui farmacinių kompozicijų geriant gydyti žarnyno susirgimus tokius, kaip opinis kolitas, Krono kolitas jo aktyviojoje fazėje, Krono kolitas jo

chroniškoje fazėje, kaip pagerėjimą apsaugantis gydymas ir plonųjų žarnų Krono liga, kaip pagerėjimą apsaugantis gydymas.

20. Gliukokortikosteroidų panaudojimas pagal 19 punktą, b e s i s - k i r i a n t i s tuo, kad žarnyno susirgimu yra opinis kolitas.

21. Gliukokortikosteroidų panaudojimas pagal 19 punktą, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad gliukokortikosteroidu yra budezonidas ar jo 22R-epimeras.

22. Gliukokortikosteroidų panaudojimas pagal 19 punktą, b e s i s - k i r i a n t i s tuo, kad farmacinė kompozicija yra reguliuojamo atpalaidavimo granulių receptūra, skiriama gerti, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-18 punktų.