

(19)



(10) **LT 3804 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3804**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/665**
A61K 31/675
C07F 9/09

(21) Paraiškos numeris: **IP1488**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 11 25**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 06 26**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 03 25**

(60) SU duomenys: **SU 4831261, 1990 09 26**

(31, 32, 33) Prioritetas: **39 32 183.5, 1989 09 27, DE**

(72) Išradėjas:

Juergen Engel, DE
Hansjoerg Eibl, DE
Clemens Unger, DE

(73) Patent savininkas:

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

MAX PLANCK GESELLSCHAFT ZUR FOERDERUNG DER WISSENSCHAFT
e. V., Hofgartenstrasse 2, 80539 Muenchen, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

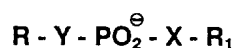
Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Vaistinio preparato psoriazės tipo susirgimų gydymui gavimo būdas

(57) Referatas:

Aprašytas alkilfosforo rūgšties junginių, kurių bendroji formulė I:



(I)

kurioje:

R yra sotaus arba nesotaus angliavandenilio radikalas su 12-24 anglies atomais, kuriame, kaip pakaitai, gali būti halogenų atomai, arba R yra $-CH_2-CHR_3-CH_2-Z-R_4$ grupė, kurioje R_3 yra C_1-C_6 alkoksigrupė arba C_1-C_6 alkosimetilo grupė, Z yra deguonis arba siera, o R_4 yra C_1-C_{24} alkilas;

X yra deguonies atomas arba NH arba NR_2 grupė, kurioje R_2 yra sotus $\text{C}_1\text{-C}_6$ arba nesotus $\text{C}_3\text{-C}_6$ alkilo radikalas;

Y yra deguonies atomas arba NH grupė; ir

R_1 yra $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkilas arba nesotus $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkilas, turintis vieną pakaitą, tokį kaip halogenas, aminogrupė, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilaminogrupė, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -dialkilamino grupė, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -trialkilamino grupė, hidroksilas, karboksilo grupė, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cikloalkilas, arba fenilas;

ir kurioje R_1 be kita ko gali būti 2-tetrabutiloksikarbonilaminoetilas, 2-tetrabutiloksikarboniletilas, 2,3-izopropilidendioksipropilas-(1), 2,3-dibenziloksipropilas-(1), 1,3-dibenziloksipropilas-(2) arba 2,3-dihidroksipropilas-(1); ir

jeigu X yra NH grupė, R_1 yra 2,3-dihidroksipropilo-(1) grupė, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkilas arba nesotus $\text{C}_2\text{-C}_8$ alkilas, turintis pakaitus, tokius kaip halogenas, aminogrupė, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilaminogrupė, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -dialkilaminogrupė, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -trialkilaminogrupė, hidroksilas, karboksilas, $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cikloalkilas arba fenilas,

arba šių junginių farmaciškai tinkamų druskų panaudojimas vaistinių preparatų, skirtų psoriazės tipo susirgimams, gamyboje, bei šių preparatų gavimo būdas.

Išradime aprašoma alkilfosforo rūgšties ir jos druskų panaudojimas vaistinių preparatų psoriazės ir panašių susirgimų gydymui gamyboje bei šių preparatų gavimo būdas.

Išradime psoriazės tipo susirgimais laikomi odos susirgimai, kurie vystosi su hiperkeratoze, ypač psoriazė, *arthropathia psoriatica*, parapsoriaziniai susirgimai. Šiuo metu psoriazei gydyti daugiausia vartojami kortikosteroidai. Sunkiais atvejais naudojami net citostatikai (pvz., metotreksatas). Visos šios medžiagos sukelia stiprų ir rimtą pašalinį veikimą.

Alkilfosforo rūgšties junginiai, kurių formulė I, yra žinomos medžiagos, turinčios antinavikinį veikimą.

Buvo nustatyta, kad tokie junginiai arba jų fiziologiškai tinkamos druskos gydo psoriazė ir panašius susirgimus. Šių junginių terapinės dozės nesukelia jokio arba sukelia labai silpną pašalinį veikimą. Vietinei terapijai vartojamų I formulės junginių veikimas gerokai pralenkia paprastai psoriazės atveju vartojamų dermatikų (keratolitikų ir kortikoidų) veikimą.

Šiame išradime siūlomi vaistiniai preparatai charakterizuojami tuo, kad jų veiklioji medžiaga yra mažiausiai vienas junginys, kurio bendra formulė I:



kurioje: **R** yra sotaus arba nesotaus angliavandenilio radikalas su 12-24 anglies atomais,

kuriame, kaip pakaitai, gali būti halogenų atomai, arba

R yra -CH₂-CHR₃-CH₂-Z-R₄ grupė, kurioje R₃ yra C₁-C₆ alkoksigrupė arba

C₁-C₆ alkoksimetilo grupė, Z yra deguonis arba sierą, o R₄ yra C₁-C₂₄ alkilas;

X yra deguonies atomas arba NH arba NR₂ grupė, kurioje R₂ yra sotus C₁-C₆ arba nesotus C₃-C₆ alkilo radikalas;

sotus C₁-C₆ alkilas;

Y yra deguonies atomas arba NH grupė; ir

R₁ yra C₁-C₈ alkilas arba nesotus C₂-C₈ alkilas, turintis vieną pakaitą, tokį kaip

halogenas, aminogrupė, C₁-C₆-alkilaminogrupė, C₁-C₆-dialkilaminogrupė,

C₁-C₆-trialkilaminogrupė, hidroksilas, karboksilo grupė, C₃-C₈-cikloalkilas, arba fenilas;

ir kurioje R_1 be kita ko gali būti 2-tetrabutiloksikarbonilaminoetilas, 2-tetrabutiloksikarboniletilas, 2,3-izopropildiendioksipropilas-(1), 2,3-dibenziloksipropilas-(1), 1,3-dibenziloksipropilas-(2) arba 2,3-dihidroksipropilas-(1); ir jeigu X yra NH grupė, R_1 yra 2,3-dihidroksipropilo-(1) grupė, C_1 - C_8 -alkilas arba nesotus C_2 - C_8 alkilas, turintys pakaitus, tokius kaip halogenas, aminogrupė C_1 - C_6 -alkilaminogrupė, C_1 - C_6 -dialkilaminogrupė, C_1 - C_6 -trialkilaminogrupė, hidroksilas, karboksilas, C_3 - C_8 -cikloalkilas arba fenilas, arba šio junginio farmaciškai tinkama druska.

Aktyviausios medžiagos yra: heksadecilfosfocholinas, oleilfosfocholinas, heksadecilfosforo rūgšties N,N-(2-chloretil)amidas. I formulė apima ir enantiomerus ir diastereomerus. Jeigu junginai yra racematai, jie gali būti išskaidyti į optiškai aktyvius izomerus bet kuriuo žinomu būdu, pvz., su optiškai aktyviomis rūgštimis. Pradiniais produktais naudojant enantiomerus arba diastereomerus, gaunamas galutinis produktas yra atitinkamas grynas optiškai aktyvus arba diastereomerinis junginys.

Pagal šį išradimą geriausia, kai R yra duoto grandinės ilgio alkilas, sujungtas su glikolio liekanos deguonimi per galinį anglies atomą arba per anglies atomą alkilo grandinės viduryje (pavyzdžiui, per 2-ą arba 3-ą anglies atomą arba kurį nors kitą vidurinę anglies atomą). Ši alkilo grandinė gali būti tiesi arba šakota. R radikalo alkilo grandinėje gali būti 1, 2 arba 3 dvigubos jungtys, kurios gali būti mišrios, ir/arba jose gali būti halogeninių pakaitų. Halogeno atomais gali būti fluoras, chloras arba bromas. R radikalo grandinėje gali būti nuo 1 iki 3 tokių halogenų atomų; jie gali būti prie vieno arba kelių R radikalo anglies atomų. Pirmenybė kartu su tiesios grandinės sočiaisiais alkilais teikiama ir tokiems radikalams, kuriuose yra viena arba dvi dvigubos jungtys. Ypač tinkami tokie R pakaitai, kurie turi alkilą su 14-20, geriau 15-20, geriausia 16-20 anglies atomų. Halogenintų R radikalų pavyzdžiais yra: chlorheksadecilas, bromheksadecilas, fluorheksadecilas, 9,10-dibromoktadecilas, 2,3-dibromoktadecilas, 15,16-dibromheksadecilas, bromtetradecilas. Nesotaus R radikalo pavyzdžiais yra: 9-oktadecenilas (oleilo alkoholio liekana, I formulėje R yra šis 9-oktadecenilo radikalas), 15-heksadecenilas, 9,12-oktadekadienilas (linoleilas). Jeigu yra daugiau negu viena dviguba arba triguba jungtis, jos yra konjuguotos. Sotaus ir nepakeisto R pavyzdžiais gali būti: tetradecilas, heksadecilas, oktadecilas. Svarbiausia R grupė yra $-CH_2-CHR_3-CH_2-Z-$

R_4 , jeigu Y ir X yra deguonis ir R_1 grupė yra C_1 - C_6 -trialkilaminogrupė (ypač trimetilamino), kuri sujungta su X grandinėle iš C_2 - C_3 atomų; čia teigiamas trialkilamino katijono krūvis neutralizuoja fosforo rūgšties anijoną.

Kai R_3 ir R_4 yra alkoksigrupės, dažniausiai kalbama apie metoksigrupes. R_4 grupės C_1 - C_{24} -alkilo radikalas dažniausiai turi 10-20, ypač 12-28 anglies atomus ir daugiausia yra nešakotas.

Kai R_1 arba R_2 (tuo atveju, jeigu X yra $-NR_2-$ grupė) yra nepakeista alkilo grupė, joje yra 1-6, geriau 1-4 anglies atomai. Kai R_1 arba R_2 yra nesotus alkilas, jis susideda iš 3-6 anglies atomų, o tarp nesočios grupės ir X turi būti ne mažiau kaip viena vienguba C-C jungtis. Dažniausiai yra C_3 - C_6 -alkenilo grupės. Pavyzdžiais gali būti alilas, butenilas, pentenilas, heksenilas.

Kai R_1 arba R_2 turi pakaitus, tada kalbama apie alkilą arba alkenilą su tiesia grandine; šiuo atveju R_1 susideda iš 2-6 anglies atomų, kuriame, kaip pakaitai, dažniausiai yra alkilai arba alkenilai, kuriuose pakaitai yra ω -padėtyje, pavyzdžiui, etilas arba nešakotas propilas su vienu pakaitu (2-je padėtyje etile ir 3-je padėtyje propile).

Kai R_1 yra 2-tetrabutiloksikarbonietilas arba 2-tetrabutiloksikarbonilaminoetilas, tada dažniausiai kalbama apie D arba L formą. Kaip R_1 pakaitas, svarbiausias yra trialkilamoniometilas (ypač kai X yra deguonies atomas), o šios grupės trialkilo radikalai dažniausiai yra sudaryti iš 1-3 anglies atomų. Ypač svarbus yra trimetilamonioetilas. Šiuo atveju I formulės junginiuose kalbama apie fosfatidilcholino darinius. Kai pakaitas yra C_3 - C_8 -cikloalkilas, geriausia kai jis turi 3-6 anglies atomus (pavyzdžiui, nuo ciklopropilo iki cikloheksilo). Pakeisto dihidroksipropilo atveju dažniausiai kalbama apie sn-1,2-dihidroksipropilamino-(3) arba sn-2,3-dihidroksipropilamino-(1) struktūras.

Svarbiausių I formulės junginių pavyzdžiais yra: oleil-fosfo-(N,N,N-trimetil)propanolaminas, oleil-fosfo-(N,N,N-trimetil)butanolaminas, oleil-fosfo-(N,N,N-trimetil)pentanolaminas, oleil-fosfopropanolaminas, oleil-fosfobutanolaminas, oleil-fosfoserinas, oleilfosfoetanolaminas, oleil-fosfoglicerinas, heksadecildecil-fosfo-(N,N,N-trimetil)propanolaminas, 1-oktadecil-2-metil-sn-glicero-fosfocholinai (pavyzdžiui, ET-18- OCH_3 , žr. VFR patentą 2619686), 1-heksadecilmerkaptio-2-metoksimetilpropanol-3-fosfocholinai (ilmofzinas).

Druskos suprantamos kaip vidinės druskos (pavyzdžiui, jeigu R yra trimetilamonio-alkilas) arba druskos su farmakologiškai tinkamais katijonais.

Šio išradimo vaistiniai preparatai, t.y. I formulės junginiai, gali būti vidinės druskos, pavyzdžiui, kai R turi amonio grupę. Kai vidinės druskos nesusidaro, arba jei R radikalas neturi bazinių grupių, tada fosforo rūgšties liekanos neigiamas krūvis neutralizuojamas fiziologiškai tinkamu katijonu. Tokiais fiziologiškai tinkamais katijonais gali būti: šarminių metalų katijonai (Na, K), žemės šarminių metalų katijonai (Mg, Ca) arba organinių aminių katijonai, pavyzdžiui, guanidinio, morfolinio, cikloheksilamonio, etilendiamonio, piperizonio katijonai (dviem paskutiniais atvejais - vienbaziai arba dvibaziai) arba iš amino, kurio formulė $NR_aR_bR_c$, kurioje R_a-R_c yra vienodi arba skirtingi ir yra vandenilis, C_1-C_2 -alkilas arba oksietilo grupė, susidarantis katijonas.

Kai kalbama apie $NR_aR_bR_c$ formulės amonio katijonus, pirmiausia reikia paminėti amonio katijoną arba amonio katijoną, kuriame, kaip pakaitai, yra 1-3 C_1-C_2 -alkilo grupės arba 1-2 hidroksietilo grupės. Tokiu būdu I formulės junginių neigiamas krūvis yra neutralizuojamas bazine mažos molekulinės masės mono-, di- arba trialkilamino grupe arba papildomu fiziologiškai tinkamu katijonu.

Veikliosios medžiagos, kurios formulė (I), gavimas iš esmės yra aiškus ir gali būti realizuotas žinomais metodais. Pagrindinį karkasą galima gauti junginio, kurio formulė ROH, arba jo funkcinio darinio mainų reakcijoje su junginiu, kurio formulė HXR_1 , veikiant fosforo oksichloridu ir trietilaminu, ir suskaldant rūgštimis; čia R, R_1 ir X turi aukščiau nurodytas reikšmes.

Šio išradimo vaistiniai preparatai, kaip veikliąją medžiagą, turi mažiausiai vieną I formulės junginį (komponentą), esant reikalui, kartu su kitomis farmakologiškai arba farmaciškai aktyviomis medžiagomis.

Viena vaistinių preparatų, skirtų psoriazės ir panašių susirgimų gydymui, dozė turi

1-1000 mg, geriau 5-500 mg, geriausia 10-100 mg 1-o komponento (1-as komponentas = atskirų I formulės junginių masių sumai), vartojant peroraliniu, parenteriniu, rektaliniu, vaginaliniu arba inhaliaciniu būdu.

Tuo atveju, kai preparatas yra iš 2 arba daugiau I formulės junginių, tai tie kiekiai įeina į bendrą 1-o komponento kiekį. Analogiškai skaičiuojami 1-o komponento kiekio rodikliai, įskaitant atitinkamų vaistinių preparatų dozuotę ir masę, kurie yra duoti išradimo apibrėžtyje. 1-as komponentas suprantamas kaip atskiri I formulės junginiai arba jų fiziologiškai priimtinos druskos. Pavyzdžiui, preparate odai arba gleivinei gydyti, vartojant vietiniu būdu, 1-o komponento masė yra 0,1-100 mg, geriausiai 0,1-500 mg.

Preparatas gali būti vartojamas tablečių, kapsulių, piliulių, žirnelių, žvakučių, tepalų, gelių, kremų, pudrų, miltelių, aerozolių arba skysčių formoje. Skysta forma laikomi tirpalai aliejuje, alkoholyje arba vandenyje, taip pat suspensijos ir emulsijos. Svarbiausia forma yra tabletės, kurios turi 10-100 mg 1-o komponento, arba tirpalai, turintys 0,01-10 masės % 1-o komponento. Vienkartinė 1-o komponento dozė (bendras I formulės junginių kiekis), pavyzdžiui, gali būti:

- a) vartojant oraliniu būdu, 1-1000 mg, geriau 10-500 mg;
- b) vartojant parenteriniu būdu (pavyzdžiui, leidžiant į veną, į raumenis), 1-1000 mg, geriau 10-500 mg;
- c) vartojant inhaliaciniu būdu (tirpalai arba aerozoliai), 1-1000 mg, geriau 10-500 mg;
- d) vartojant rektaliniu arba vaginaliniu būdu, 1-1000 mg, geriau 10-500 mg;
- e) gydant odą arba gleivinę vietiniu būdu (pvz., tirpalais, losjonais, emulsijomis, tepalais ir pan.), 0,1-1000 mg, geriau 0,1-500 mg, esant tokiuose preparatuose 1-o komponento (bendras I formulės junginių kiekis) 0,01-12 masės %, geriau 0,1-8 masės %.

Galima rekomenduoti vartoti 3 kartus dienoje 1-3 tabletes, kuriose yra 1-100 mg 1-o komponento arba leisti į veną po vieną 1-10 ml ampulę, kurioje yra 1-100 mg 1-o komponento 1-3 kartus dienoje. Peroraliniu būdu vartojama minimali dienos dozė yra 1 mg, o maksimali neturi būti didesnė kaip 1000 mg.

Katėms ir šunims gydyti vienkartinė 1-o komponento dozė yra 0,01-60 mg/kg kūno svorio, parenterinė dozė - 0,01-60 mg/kg kūno svorio.

Arkliams ir raguočiams gydyti vienkartinė peroralinė 1-o komponento dozė yra 0,05-100 mg/kg kūno svorio, parenterinė vienkartinė dozė - 0,05-100 mg/kg kūno svorio.

Ūminis I formulės junginių toksiškumas pelėms (išreikštas MD mg/kg, pagal Miller ir Tainter, Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 57, 261 (1944)), vartojant peroraliniu būdu, yra 300-1000 mg/kg.

Šie vaistiniai preparatai gali būti gaminami žinomais būdais. Kartu gali būti naudojamos ir žinomos farmacinės pagalbinės medžiagos, įprasti nešikliai ir skiedikliai.

Nešikliais ir skiedikliais galima vadinti tokias medžiagas, kurios rekomenduojamos kaip pagalbinės medžiagos farmacijoje, kosmetikoje ir panašiose srityse šiuose literatūros šaltiniuose: Ulman, Enzyklopadie der Technische Chemie, Bd.4, S.1-39; Journal of Pharmaceutical Science, 52, 918 (1963); H.F. Zetch-Lindenwald, Hilfsstoffe in Pharmazie und grenzende Gebiete; Pharm. Ind., 2 Teil, 1961, S.72; Dr. H.F. Fiedler; Verzeichnis der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und grenzende Gebiete, Cantor KG. Aufendorf in Wurttemberg, 1981.

Kaip pavyzdį galima nurodyti: želatiną, natūralų cukrų, nevalytą cukrų ir pieno cukrų, lecitiną, pektiną, krakmolą (pavyzdžiui, kukurūzų krakmolą), ciklodekstrinus ir jų pakaitalus: polivinilpirolidoną, polivinilacetatą, gumiarabiką, algininę rūgštį, tilozę, likopodijų, talką, silicio rūgštį (pavyzdžiui, koloidinę), celiuliozę ir jos pakaitalus (pavyzdžiui, celiuliozės eterį, kuriame celiuliozės hidroksigrupės dalinai pakeistos žemesniaisiais sočiais alkoholiais, ir/arba žemesniaisiais alifatiniais oksialkoholiais, pavyzdžiui, metiloksipropilceliuliozę, metilceliuliozę, hidroksipropilmetilceliuliozę, hidroksipropilmetilceliuliozės ftalatą); riebiąsias rūgštis, taip pat riebiųjų rūgščių su 1-12 anglies atomų, ypač sočiųjų (pavyzdžiui, stearino) magnio, kalcio arba aliuminio druskas, emulgikius, riebalus ir aliejus, ypač augalinius (pavyzdžiui, arachisų aliejų, ricinos aliejų, alyvų aliejų, sezamo aliejų, medvilnės aliejų, kukurūzų aliejų, kviečių aliejų, saulėgrąžų aliejų), žuvų taukus, taip pat ir hidrintus; sočiųjų riebiųjų rūgščių nuo $C_{12}H_{24}O_2$ iki $C_{18}H_{36}O_2$ mono-, di- ir trigliceridus ir jų mišinius, farmaciškai tinkamus žemesniusius arba aukštesniusius alkoholius ir poliglikolius, kaip polietilenglikolį, taip pat jų pakaitalus, alifatinių sočiųjų arba nesočiųjų riebiųjų rūgščių (nuo 2 iki 22 anglies atomų, ypač nuo 10 iki 18 anglies atomų) esterius su monohidroksilininiais (nuo 1 iki 20 anglies atomų) arba polihidroksilininiais alkoholiais, tokiais kaip glikoliai, glicerinas,

dietilenglikolis, pentaeritritas, sorbitas, manitas ir t.t., kurie taip pat gali būti esterinti; citrinos rūgšties esterius su pirminiais alkoholiais, acto rūgštį, benzilbenzoatą, dioksolaną, tetrahidrofurfurilo alkoholį, triglikolinį eterį su C_1 - C_{12} -alkoholiais, dietilacetamidus, laktamidus, laktatus, etilkarbonatus, silikonus (ypač polidimetilsiloksaną), kalcio karbonatą, natrio karbonatą, kalcio fosfatą, natrio fosfatą, magnio karbonatą ir pan.

Be to, kaip pagalbinės medžiagas, galima nurodyti ir tokias, kurios skatina suirimą, tokias kaip: skersai susiūtas polivinilpirolidonas, natrio karboksietilkrakmolos, natrio karboksietilceliuliozė arba mikrokristalinė celiuliozė. Taip pat gali būti naudojamos žinomos medžiagos apvaskalėliui. Tokios medžiagos yra: akrilo rūgšties polimerai ir kopolimerai ir/arba metakrilo rūgštis ir/arba jos esteriai; akrilo ir metakrilo rūgšties esterių kopolimerai su nedideliu kiekiu amonio grupių, (pavyzdžiui, Eudragit® RS), akrilo ir metakrilo rūgščių kopolimerai ir trimetilamonimetakrilatas (pavyzdžiui, Euragit® RS); polivinilacetatas; riebalai, aliejai, vaškas, riebaliniai alkoholiai, hidroksipropilmetilceliuliozės ftalatas arba acetatsukcinatas; celiuliozės, krakmolo acetatftalatai arba polivinilacetatftalatai; karboksietilceliuliozė, metilceliuliozės ftalatas, sukcinatas, ftalatsukcinatas, o taip pat metilceliuliozės ir ftalio rūgšties pusiauesteris; etilceliuliozė ir jos sukcinatas; šelakas; gliutenas, zeinas, etilkarboksietilceliuliozė; etakrilato ir maleino rūgšties anhidrido kopolimeras; vinilmetilo eterio ir maleino anhidrido kopolimeras; stirolo ir maleino rūgšties kopolimerai; 2-etilheksilakrilo rūgšties ir maleino rūgšties anhidrido kopolimeras; vinilacetato ir krotono rūgšties kopolimeras; gliutamino rūgšties/eterio kopolimeras; karboksietilceliuliozės glicerinmonooktanoatas; celiuliozės acetsukcinatas, poliargininas.

Kaip plastifikatoriai apvaskalėliui gali būti: citrinos ir vyno rūgščių esteriai (acetiltriethyl-, acetiltributyl-, tributyl-, triethylcitratas); glicerinas ir glicerino esteriai (glicerindiacetatas, -triacetatas, acetilintas monogliceridas, ricinos aliejus); ftalio rūgšties esteris (dibutyl-, diamil-, dimetil- dipropilftalatas), di-(2-metoksi)- arba etoksietil-ftalatas, etilftalil-, butilftaliletil- ir butilglikoliatas; alkoholiai (propilenglikolis, įvairaus ilgio grandinės polietilenglikolis), adipatai (dietiladipatas, di-(2-metoksi)- arba etoksietiladipatas); benzofenonas; dietilenglikoldipropionatas; etilenglikoldiacetatas, di-

propionatas; tributilfosfatas, tributirinas; polietilenglikolsorbitanmonooleatas (polisorbatai kaip polisorbatas 80); sorbitanmonooleatas.

Tirpalams ir suspensijoms gaminti gali būti vartojamas vanduo arba fiziologiškai tinkami organiniai tirpikliai, pavyzdžiui, etanolis, propanolis, izopropanolis, 1,2-propilenglikolis, glicerin- C_1 - C_{12} -alkilo eteris, ypač 1-glicerin- C_1 - C_{12} -alkilo eteris, pavyzdžiui, glicerin-1-n-propilo eteris, glicerin-1-n-heksilo eteris, glicerin-1-n-nonilo eteris, poliglikoliai ir jų dariniai, dimetilsulfoksidas, riebaliniai alkoholiai, trigliceridai, nepilnai eterintas glicerinas, parafinai ir pan.

Kaip tirpalus ir suspensijas injekcijoms, galima vartoti netoksinius, parenteriniam vartojimui priimtinius skiediklius ir tirpiklius, pavyzdžiui, vandenį, 1,3-butanolį, etanolį, 1,2-propilenglikolį, su vandeniu sumaišytus poliglikolius, Ringerio tirpalą, valgomosios druskos fiziologinį tirpalą ir kietuosius riebalus, įskaitant sintetinius mono- arba digliceridus, arba riebiąsias rūgštis, pavyzdžiui, oleino rūgštį.

Preparatams gaminti gali būti vartojami žinomi ir įprasti tirpikliai ir emulgikliai. Čia gali būti vartojami: polivinilpirolidonas, riebiųjų rūgščių ir sorbitano esteriai, pavyzdžiui, sorbitantrioleatas, fosfatidai, kaip lecitinas, akacija, tragantas, polioksietilintas sorbitanmonooleatas ir kiti etoksilinti riebiųjų rūgščių ir sorbitano esteriai, polioksietilinti riebalai, polioksietilinti oleotrigliceridai, linolininti oleotrigliceridai, polioksietileno ir riebiųjų alkoholių, alkilfenolių arba riebiųjų rūgščių kondensacijos produktai, o taip pat ir 1-metil-3-(2-hidroksietil)imidazolidonas-(2). „Polioksietilintas“ čia reiškia, kad medžiagos turi polioksietileno grandines, kurių pilomerizacijos laipsnis yra tarp 2 ir 40, ypač tarp 10 ir 20. Tokios polioksietiltos medžiagos gali būti gaunamos junginių su hidroksilo grupėmis (pavyzdžiui, mono- arba digliceridų arba nesočių junginių, pavyzdžiui, tokių, kurie turi sviesto rūgšties radikalą) mainų reakcijoje su etileno oksidu, pavyzdžiui, 40 molių etileno oksido 1 moliui glicerido.

Oleotrigliceridų pavyzdžiu gali būti alyvų aliejus, arachisų aliejus, ricinos aliejus, medvilnės aliejus, kukurūzų aliejus. Taip pat žiūr. Dr. H.F. Fiedler, Verzeichnis der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und grenzende Gebiete, 1971, S. 191-195.

Be to, galima pridėti konservantų, stabilizatorių, buferinių medžiagų, pavyzdžiui, kalcio hidrofosfato, saldinančių medžiagų, dažų, antioksidantų ir kompleksinių rišiklių (pavyzdžiui, etilendiamintetraacto rūgšties) ir pan. Esant reikalui, veikliosios medžiagos

molekulėms stabilizuoti yra pridedama fiziologiškai priimtinių rūgščių arba buferių, kurių pH intervalas yra nuo 3 iki 7. Aplamai geriausia pH reikšmė yra tarp neutralios ir silpnai rūgščios (iki $\text{pH} = 5$).

Vaistinių preparatų gamybai gali būti naudojamos aukščiau išvardintos medžiagos ir kremo pavidalo arba skysti angliavandeniliai, tokie kaip vazelinas arba parafinas, arba geliai iš parafininių angliavandenilių ir polietileno, riebalai ir augaliniai arba gyvuliniai aliejai, kurie gali būti iš dalies hidrinti, arba sintetiniai riebalai, tokie kaip riebiųjų rūgščių $\text{C}_8\text{-C}_{18}$ gliceridai, bei bičių vaškas, cetilpalmitatas, vilnų vaškas, vilnų vaško alkoholis; riebieji alkoholiai, pavyzdžiui, cetilo alkoholis, stearilo alkoholis; polietilenglikoliai, kurių molekulinė masė yra nuo 200 iki 20000; skysti vaškai, pavyzdžiui, izopropilmiristatas, izopropilstearatas, etiloleatas; emulgikliai, tokie kaip stearino arba palmitino rūgšties natrio, kalio, amonio druskos, taip pat trietanolaminostearatas, sviesto rūgšties šarminių metalų druskos, ricinos rūgštis, sulfonintų riebiųjų alkoholių druskos, kaip natrio laurilsulfatas, natrio cetilsulfatas, natrio stearilsulfatas, tulžies rūgšties druskos, stearoliai, tokie kaip cholesterolis, polihidroksilinių alkoholių ir riebiųjų rūgščių nepilni esteriai, tokie kaip etilenglikolmonostearatas, gliceromonostearatas, pentaeritritmonostearatas, riebiųjų rūgščių nepilnas sorbitinis esteris, sorbitolpolioksietileninis eteris, riebiųjų rūgščių polioksietileninis esteris, riebiųjų rūgščių ir sacharozės bei poliglicerolio esteris, lecitinas.

Kaip antioksidantai gali būti vartojami natrio metabisulfitas, askorbino rūgštis, galo rūgšties alkilo esteriai, butilhidroksianizolis, nordihidrogvajaretinė rūgštis, tokoferolis, taip pat tokoferolis + sinergetikai (medžiagos, rišančios į kompleksus sunkiuosius metalus, pavyzdžiui, lecitinas, askorbino rūgštis, fosforo rūgštis). Pridėjus sinergetikų, gerokai padidėja antioksidacinis tokoferolių veikimas.

Kaip konservantus galima paminėti sorbino rūgštį, p-hidroksibenzoinės rūgšties esterį (pavyzdžiui, žemesniųjų alkilų esterį), benzoinę rūgštį, natrio benzoatą, trichlorizobutilo alkoholį, fenolį, krezolį, benzetonio chloridą ir formalino darinius.

Junginių, kurių formulė (I), panaudojimo vaistinių preparatų gamyboje metodai yra įprasti standartiniai metodai. Veiklusis komponentas ir pagalbinės medžiagos arba nešikliai susmulkinami, homogenizuojami ir gerai sumaišomi (pavyzdžiui, paprasta maišykle) 20-80 °C temperatūroje, geriau 20-50 °C, geriausiai kambario temperatūroje.

Paprastai remiamasi tokiais šaltiniais: Sucher, Fuchs, Speiser, Pharmazeutische Technologie, Time Verlag, Studgardt, 1978.

Vaistais galima tepti odą, gleivinę arba vartoti kaip vidinius vaistus, pavyzdžiui, peroraliniu, parenteriniu, pulmonaliniu, rektaliniu, nazaliniu, vaginaliniu, lingualiniu, intrakardialiniu būdu, leisti į veną, į arteriją, į raumenis, į pilvo ertmę, po oda. Parenteriniai preparatai turi būti sterilūs arba sterilizuoti produktai.

Junginių, kurių formulė (I), koncentracija (bendras kiekis, 1-as komponentas) vaistinėje formoje, skirtoje lokaliniam vartojimui, sudaro 0,01-12 masės %, geriau 0,05-10 masės %, geriausia 0,1-8 arba 0,5-6 masės %.

Psoriazei gydyti I formulės junginiai (1-as komponentas) vartojami dažniausiai lokaliai, pavyzdžiui, kaip tirpalai, antpilai, suspensijos, emulsijos, milteliai, geliai, kremai, pastos, losjonai arba šampūnai. Dažniausia vartojami nevandeniniai preparatai, kuriuose tuo pačiu metu vartojama ir salicilo rūgštis ir/arba karbamidas. Plovimo preparatai, kuriuos gaminant pridedama tenzidų, aprašyti VFR paraiškoje 36 03 859. Karbamidas gali būti junginyje karbamidas-tenzidas arba laisvas. Savaimė suprantama, taip pat gali būti naudojami ir preparatai, neturintys nei karbamido, nei salicilo rūgšties. I formulės junginių vartojamos koncentracijos (bendras kiekis) sudaro 0,1-10 % (masė/masė), geriau 0,5-8 %, geriausiai 1-6 %; salicilo rūgšties vartojamos koncentracijos sudaro 0,1-10 %, geriau 0,2-8 %, geriausiai 5-15%.

Gydant išoriškai, geriau vartoti I formulės junginius (1-as komponentas) kartu su bent vienu alkilglicerinu, turinčiu 2-12 anglies atomų alkilo grupėje, kuri sujungta eterine jungtimi su pirmine arba antrine glicerino OH-grupe. Tokie alkilglicerinai pagerina junginių veikimą. Tokiu atveju geriausia vartoti alkilglicerinus, turinčius 3-9 anglies atomus, atskirus arba jų mišinį.

Ypatingai gerai veikia vaistai, turintys:

- a) vieną arba kelis I formulės junginius (1-as komponentas) ir
- b) alkilgliceriną, kurio formulė (II):



kurioje vienas iš R_5 ir R_6 radikalų yra alkilo grupė su 2-12 anglies atomų, o kitas radikalas yra vandenilio atomas,

taip pat įprastas farmacinius priedus ir skiediklius.

Alkilglicerinų gavimas yra žinomas, pavyzdžiui, iš DE-OS 33 43 530.8

Geriausia vartoti vandens ir alkilglicerinų (nonil- arba oktilglicerino, heksil- arba pentilglicerino ir propil- arba etilglicerino) ir vandens mišinį. Toks išoriškai vartojamas preparatas turi 1-100 mg I formulės junginio (1-as komponentas, t.y. bendras I formulės junginių kiekis) vienam mililitrui alkilglicerino, kurio formulė (II), arba atitinkamo alkilglicerino ir vandens mililitrui. Toks mišinys toliau bus vadinamas kaskadu.

1-o komponento kiekis mg/ml kaskado nusakomas specialiu indeksu: kaskado mišinys, turintis, pavyzdžiui, 10 mg/ml 1-o komponento, nusakomas kaip kaskadas 10, o mišinys, turintis 60 mg/ml 1-o komponento - kaip kaskadas 60.

Tinkamiausi yra tokie alkilglicerino-vandens mišiniai, kuriuose yra nonilglicerino, oktilglicerino, heksilglicerino, pentilglicerino, propilglicerino ir etilglicerino. Tokie vandeniniai mišiniai turi dažniausiai 3 iš minėtų glicerino eterių, iš kurių vienas yra žemesnysis (etilas, propilas), vienas vidurinis (pentilas, heksilas) ir vienas aukštesnysis (oktilas, nonilas); be to, žemesniojo eterio masė apytikriai lygi kitų dviejų glicerino eterių masių sumai. Vandens masė apytikriai lygi žemesniojo glicerino eterio masei ir sudaro, pavyzdžiui, pusę minėtų glicerino eterių bendros masės. Tokio glicerino eterio - vandens mišinio pavyzdys gali būti:

	Vanduo	Glicerino propilo eteris	Glicerino heksilo eteris	Glicerino nonilo eteris
Masės dalys:	2	2	1	1
	Vanduo	Glicerino etilo eteris	Glicerino pentilo eteris	Glicerino oktilo eteris
Masės dalys:	2	2	1	1

Išoriškai vartoti labiausiai tinka vaistas su alkilglicerinu, kurio formulė (II). Pavyzdžiui, norint išgydyti psoriazę ir panašius susirgimus, reikiamą odos plotą

rekomenduojama 2-3 kartus per dieną įtrinti kaskadu nuo 10 iki 80. Nepageidautino pašalinio veikimo iki šiol nebuvo pastebėta.

Junginių, kurių formulė (I), (1-o komponento) kaskado formos (pavyzdžiui, kaskado nuo 1 iki 100, geriau kaskado nuo 40 iki 60) preparatas tinka žvakutėms gaminti, gydant rektaliniu būdu. Jomis taip pat galima sėkmingai gydyti psoriazę ir panašius susirgimus.

Ypač tinkamas 1-o komponento mišinys-nešiklis yra mišinys iš 4 masės dalių vandens, 4 masės dalių propilglicerino ir 2 masės dalių heksilglicerino ir nonilglicerino.

Vaistiniams preparatams, turintiems 1-o komponento ir glicerino eterio arba glicerino eterių, kurių formulė (II), mišinio, gaminti vienai masės daliai 1-o komponento (t.y. bendro I formulės junginių kiekio) naudojama 10000-7, geriau 100-10, geriausiai 30-16 masės dalių bent vieno II formulės glicerino eterio arba tokių glicerino eterių mišinio, ir 7700-0,05, geriau 400-2, geriausiai 20-3 masės dalių vandens. Maišyti glicerino eterius galima tiek pradinėje, tiek ir vėlesnėse vaistų gamybos stadijose.

PAVYZDŽIAI

1 pavyzdys (Tirpalas išoriniam vartojimui)

Heksadecilfosfocholino tirpalas gaunamas, ištirpinus heksadecilfosfocholimą tirpiklyje, kuris pažymėtas kaip kaskadas 0.

Kaskado 0 paruošimas

Tam tikrame inde sumaišoma 1000 g vandens, 1000 g glicerino-1-n-propilo eterio ir 500 g glicerino-1-n-nonilo eterio.

Tirpalo paruošimas

Į tam tikrą indą supilama apie 2 l kaskado 0 ir 180 g heksadecilfosfocholino ir maišant ištirpinama. Po to tūris padidinamas iki 3 l, pripilant kaskado 0. Tirpalo tankis yra 1,003 g/ml 28 °C temperatūroje.

Šis tirpalas aseptinėmis sąlygomis filtruojamas į sterilų rinktuvą per membraninį filtrą su 0,2 µm skersmens poromis ir išpilstomas į 10 ml lašintuvus. 1 ml tirpalo yra 60 mg heksadecilfosfocholino.

2 pavyzdys (Kapsulės)

Želatininės kapsulės, turinčios 50 mg heksadecilfosfocholino

250 g heksadecilfosfocholino, 435,5 g laktozės DAB 9 monohidrato, 241,5 g mikrokristalinės celiuliozės DAB 9, 14 g talko DAB 9, 7 g labai dispersiško silicio dioksido DAB 9 ir 2 g magnio stearato DAB 9 perleidžiama per rėtį su 0,8 mm skersmens skylutėmis ir 30 min. homogenizuojama tam tikroje maišyklėje. Ši kapsulių masė kapsulių užpildymo mašina dozuojama po 190 mg į 2-o dydžio kapsules.

1-je kapsulėje yra 50 mg heksadecilfosfocholino.

3 pavyzdys (Tabletės)

Heksadecilfosfocholino tabletės po 100 mg

300 g heksadecilfosfocholino ir 600 g laktozės monohidrato DAB 9 perleidžiama per 0,8 mm skersmens skylutes, išmaišoma verdančio sluoksnio granuliatoriuje ir granuliuojama su 180 g 10 % želatinos tirpalo. Šis granuliatas iš 82,8 g mikrokristalinės celiuliozės DAB 9, 120 g kukurūzų krakmolo, 16,8 g talko ir 2,4 g magnio stearato perleidžiamas per 0,8 mm skersmens skylių rėtį. Gauta tablečių masė supresuojama į 380 mg ir 10 mm skersmens tabletes.

1-je tabletėje yra 100 mg heksadecilfosfocholino.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginių, turinčių bendrąją formulę I:



kurioje: **R** yra sotaus arba nesotaus angliavandenilio radikalas su 12-24 anglies atomais, kuriame, kaip pakaitai, gali būti halogenų atomai, arba

R yra $-\text{CH}_2-\text{CHR}_3-\text{CH}_2-\text{Z}-\text{R}_4$ grupė, kurioje R_3 yra C_1 - C_6 alkoksigrupė arba

C_1 - C_6 alkoksimetilo grupė, **Z** yra deguonis arba siera, o R_4 yra C_1 - C_{24} alkilas;

X yra deguonies atomas arba NH arba NR_2 grupė, kurioje R_2 yra sotus C_1 - C_6 arba nesotus C_3 - C_6 alkilo radikalas;

Y yra deguonies atomas arba NH grupė; ir

R₁ yra C_1 - C_8 alkilas arba nesotus C_2 - C_8 alkilas, turintis vieną pakaitą, tokį kaip halogenas, aminogrupė, C_1 - C_6 -alkilaminogrupė, C_1 - C_6 -dialkilaminogrupė, C_1 - C_6 -trialkilaminogrupė, hidroksilas, karboksilo grupė, C_3 - C_8 -cikloalkilas, arba fenilas;

ir kurioje R_1 be kita ko gali būti 2-tetrabutiloksikarbonilaminoetilas, 2-tetrabutiloksikarboniletilas, 2,3-izopropildiendioksipropilas-(1), 2,3-dibenziloksipropilas-(1), 1,3-dibenziloksipropilas-(2) arba 2,3-dihidroksipropilas-(1); ir

jeigu **X** yra NH grupė, R_1 yra 2,3-dihidroksipropilo-(1) grupė, C_1 - C_8 -alkilas arba nesotus C_2 - C_8 alkilas, turintys pakaitus, tokius kaip halogenas, aminogrupė C_1 - C_6 -alkilaminogrupė, C_1 - C_6 -dialkilaminogrupė, C_1 - C_6 -trialkilaminogrupė, hidroksilas, karboksilas, C_3 - C_8 -cikloalkilas arba fenilas,

arba šių junginių farmaciškai tinkamų druskų panaudojimas vaistinių preparatų, skirtų psoriazės gydymui, gamyboje.

2. Vaistinio preparato, skirto psoriazės gydymui, gavimo būdas, besiskiriantis tuo,

kad vieną arba kelis I formulės junginius pagal 1 punktą sumaišo su alkilglicerinais, kurių formulė II:



kurioje vienas iš R_5 ir R_6 radikalų yra alkilo grupė su 2-12 anglies atomų, o antrasis radikalas yra vandenilio atomas, arba šių glicerinų ir vandens mišiniu, vienai masės daliai I formulės junginio arba I formulės junginių mišinio imant 10000-7 masės dalis II formulės alkilglicerino, arba alkilglicerino ir 7700-0,05 masės dalių vandens mišinio, ir/arba su įprastais nešikliais, pagalbinėmis medžiagomis ir/arba skiedikliais, ir perdirba farmacijoje įprastais būdais.