

(19)



(10) **LT 4899 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **4899**
- (21) Paraiškos numeris: **2001 034**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2001 03 28**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 10 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2002 03 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/BG00/00020**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2000 07 21**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2001 03 28**
- (30) Prioritetas: **103607, 1999 07 27, BG**
- (72) Išradėjas:
Plamen Kubratov TSVETKOV, BG
Evtimiya Ivanova STEFANOVA, BG
Stefan Krumov KAFEDZHIISKI, BG
Simeon Ivanov STOYANOV, BG
Nadezhda Georgieva TSANEVA, BG
- (73) Patent savininkas:
BALKANPHARMA HOLDING AD, 8a, Tsar Osvoboditel Blvd., 1000 Sofia, BG
BALKANPHARMA DUPNITSA AD, 3, Samokovsko Chausse Str., 2600 Dupnitsa, BG
- (74) Patentinis patikėtinis:
Marija LENKUTIENĖ, Patentinių paslaugų centras, UAB, J. Basanavičiaus g. 11/1, 2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Vaistas nuo aritmijos

(57) Referatas:

Išradimas yra vaistas nuo aritmijos, kurio sudėtyje yra (2-butil-3-benzofuranil)[4-[2-(dietilamino)etoksi]-3,5-dijodofenil]metanono hidrochlorido, kurio bendrinis pavadinimas yra amiodaronas, medicinos praktikoje naudojamas kaip vaistas nuo aritmijos, tachikardijai, ekstrasistolei, širdies ritmo sutrikimams gydyti bei recidyvų pasireiškimo profilaktikai.

Vaistas yra tablečių formos. Amiodarono hidrochlorido ir kukurūzų krakmolo su krakmolo natrio gliukolatu kiekių santykis yra 2,3:1, o sudėtinių dalių kiekiai kiekvienoje tabletėje yra šie:

nuo 100 iki 300 mg amiodarono hidrochlorido, nuo 40 iki 90 mg kukurūzų krakmolo, nuo 10 iki 30 mg krakmolo natrio gliukolato, nuo 6 iki 18 mg kopolividono VA64, nuo 15 iki 35 mg manitolio SD200, nuo 0,5 iki 35 mg koloidinio silicio dioksido, nuo 6 iki 15 mg talko ir nuo 1 iki 5 mg magnio stearato.

Vaisto pagal šį išradimą sudėtis yra paprastesnė, o parinkti priedai garantuoja labai geras fizikines - mechanines savybes, pagerintą veikliosios medžiagos ištirpimą *in vitro* bei terapinius plazminės koncentracijos lygius, patvirtintus bioekvivalentiniais tyrimais.

Išradimas yra vaistas nuo aritmijos, kurio sudėtyje yra (2-butil-3-benzofuranil)[4-[2-(dietilamino)etoksi]-3,5-dijodofenil]metanono hidrochlorido, kurio bendrinis pavadinimas yra amiodaronas, medicinos praktikoje naudojamas kaip vaistas nuo aritmijos, tachikardijai, ekstrasistolei, širdies ritmo sutrikimams gydyti bei recidyvų pasireiškimo profilaktikai.

Yra žinomas vaistas nuo aritmijos, kurio sudėtyje yra amiodarono hidrochlorido, ir kurio tabletės su veikliąja medžiaga gaminamos iš anksto pagaminus sausą granuliata.

Tam tikslui amiodarono hidrochloridą sumaišo su 40 masės % mikrokristalinės celiuliozės (Avicel PH 102) ir 64 masės % vandens. Gaunama drėgna masė, kuri džiovinama sūkurinių srovių džiovinimo aparate, ir gautas sausas granuliatas (90,25g) sumaišomas su 1,45g mikrokristalinės celiuliozės, 5,34g mažai pakeistos hidroksipropilceliuliozės, 2,00g dažiklio, 0,16g koloidinio silikagelio ir 0,80g magnio stearato. Gautų tablečių sudėtis ir jų gamybos technologija yra gana sudėtinga (žiūr. EP330284).

Yra žinomas vaistas nuo aritmijos su amiodarono hidrochloridu, kurio 500 mg tabletėje yra šie komponentai: 200mg amiodarono hidrochlorido, 125mg laktozės, 130,5mg kviečių krakmolo, 20mg polivinilpirolidono, 10 mg algino rūgšties, 1,5 mg koloidinio silicio dioksido, 3 mg magnio stearato (žiūr. DE 2130480).

Taip pat yra žinomas vaistas nuo aritmijos, turintis 0,200g amiodarono hidrochlorido, 0,071g laktozės, kukurūzų krakmolo, povidono, koloidinio silicio ir magnio stearato (VIDAL, 1992).

Žinomų vaistų trūkumas yra žemas veikliųjų medžiagų ištirpimas in vitro, o taip pat palyginti žema terapinė plazminė koncentracija.

Buvo sukurtas vaistas nuo aritmijos, turintis nuo 100 iki 300 mg amiodarono hidrochlorido ir pagalbinių medžiagų tokia proporcija: nuo 40 iki 90 mg kukurūzų krakmolo, nuo 10 iki 30 mg krakmolo natrio gliukolato, nuo 6 iki 18 mg kopolividono VA64, nuo 15 iki 35 mg manitolio SD200, nuo 0,5 iki 35 mg koloidinio silicio dioksido, nuo 6 iki 15 mg talko, ir nuo 1 iki 5 mg magnio

stearato.

Vaistas nuo aritmijos gaunamas tokiu technologiniu režimu.

Nustatytas kiekis amiodarono hidrochlorido ir kukurūzų krakmolo su krakmolo natrio gliukolatu, santykiu 2,3:1, dedamas į maišytuvo-granuliatoriaus kamerą, homogenizuojamas 3 min. ir gauta masė sudrėkinama kopolividono VA64 ir 96-ių % etanolio tirpalu.

Sudrėkinta masė granuliuojama ir džiovinama 40-50°C temperatūroje, kol drėgmės medžiagoje lieka 3%, bei praleidžiama pro kalibravimo sieta, kurio skylių diametras - 1mm. Į sausą granuliatą pridedama manitolio SD200, koloidinio silicio dioksido, talko ir magnio stearato. Po to, kai mišinys homogenizuotas, iš jo, rotacine tablečių formavimo mašina su plokščiais 10 mm diametro stūmokliais su facetu ir atskyrimo linija iš vienos pusės, gaminamos tabletės.

Sukurto vaisto su amiodarono hidrochloridu, privalumai yra šie: paprastesnė sudėtis, lengvas atgaminimas, sėkmingai parinktos pagalbinės medžiagos leidžia gauti labai gerus fizikinius-mechaninius rodiklius, pagerintą veikliosios medžiagos ištirpimo in vitro laipsnį. Terapiniai plazminiai lygmenys yra įrodyti bioekvivalentiniais tyrimais.

Kopolividono VA64, kaip rišamosios medžiagos, panaudojimas dėl jo higroskopinių savybių apsaugo laikymo metu amiodarono hidrochloridą nuo drėgmės įtakos, be to, panaudotas manitolis SD200 yra kaip ekscipientas, specialiai skirtas drėgmei jautrių vaistų gamyboje, turintis puikias reologines savybes, leidžiantis tolygiai pasiskirstyti veikliajai sudėtinei daliai, stipriai ją suslėgti ir ypatingai pagerinantis jos ištirpimą.

Kitas privalumas yra krakmolo natrio gliukolato panaudojimas, nes jis pasižymi labai geromis dezintegravimo savybėmis, o tai yra susiję su greita ir aktyvia absorbcija, užtikrinančia veikliosios sudėtinės dalies gerą ištirpimą.

Išradimas paaiškinamas šiais pavyzdžiais:

1 pavyzdys.

Tabletės, turinčios 200 mg amiodarono, sudėtis:

amiodarono hidrochloridas, 200 mg;

kukurūzų krakmolas, 68 mg;

krakmolo natrio gliukolatas, 20 mg;

manitolis SD200, 25 mg;

kopolividonas VA64, 12 mg;

koloidinis silicio dioksidas, 2 mg;

talkas, 10 mg;

magnio stearatas, 3 mg.

Paprastai gaminama 30 tūkstančių aukščiau aprašytos sudėties tablečių, panaudojant: 6,000 kg amiodarono hidrochlorido; 2,040 kg kukurūzų krakmolo ir 0,600 kg krakmolo natrio gliukolato. Mišinys homogenizuojamas ir sudrėkinamas tirpalu, gautu 0,360 kg kopolividono VA64 ištirpinus 1,500 kg 96-ių % etanolyje.

Sudrėkinta masė granuliuojama praleidžiant per sieta, kurio skylių diametras yra 2,5 mm, džiovinama temperatūroje nuo 40^o iki 50^oC (±3^oC), kol lieka 3% drėgmės, ir praleidžiama per kalibravimo sieta, kurio skylių diametras yra 1mm. Gautas mišinys homogenizuojamas "turbula" tipo maišytuve 30 min., o po to, rotacine tablečių formavimo mašina su plokščiais stūmokliais, kurių diametras yra 10 mm, su facetu ir atskyrimo linija iš vienos pusės, gaminamos tabletės, kurių vidutinė masė yra 340 mg ±5%.

2 pavyzdys.

Bandymų rezultatai in vitro dėl amiodarono hidrochlorido ištirpimo iš medžiagos pagal siūlomą vaisto išradimą, tabletėse esant 200 mg amiodarono, ir lyginamiesiems pavyzdžiams, taip pat turintiems 200 mg amiodarono hidrochlorido, yra pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė

Bandinys	Siūloma medžia- ga, turinti 200 mg amioda- rono	Lygina- masis pavyz- dys	Siūloma medžia- ga, turinti 200 mg amioda- rono	Lygi- nama- sis pavyz- dys	Siūloma medžia- ga, turinti 200 mg amioda- rono	Lygi- nama- sis pavyz- dys	Siūloma medžia- ga, tu- rinti 200 mg amioda- rono	Lygi- nama- sis pa- vyz- dys
	Trukmė, amiodarono hidrochlorido ištirpimo laipsnis (xi), % nuo pažymėto kiekio							
	Po 15 min.		Po 30 min.		Po 45 min.		Po 60 min.	
1 tabletė	85,15	79,35	94,83	93,66	94,98	95,96	99,27	96,82
2 tabletės	82,20	75,77	93,22	89,66	94,78	89,45	98,58	95,50
3 tabletės	89,62	95,97	93,00	91,55	98,50	93,66	100,08	98,87
4 tabletės	83,03	72,40	93,13	90,50	96,29	96,82	98,71	97,24
5 tabletės	86,09	82,50	94,57	93,03	98,69	92,66	99,72	96,40
6 tabletės	85,63	81,24	94,31	91,13	98,20	95,55	99,80	94,34
Vidurkis, %	85,28	81,21	93,84	91,59	96,91	94,02	99,36	96,53
Standar- tinis nuo- krypis, %	2,61	8,13	0,82	1,52	1,79	2,71	0,62	1,54
Santyki- nis stan- dartinis nuokry- pis, %	3,06	10,00	0,87	1,65	1,85	2,88	0,62	1,60

Rezultatų palyginimas rodo, kad vaistas nuo aritmijos, pagamintas panaudojant siūlomą sudėtį, pasižymi amiodarono hidrochlorido ištirpimo aukštesniais kiekybiniais rodikliais, nustatytais minučių intervalais (iki 60 min.) bei žemesniu santykinio standartiniu nuokrypiu, lyginant su lyginamųjų pavyzdžių rodikliais. Šie rezultatai patvirtinta optimaliai parinktos sudėties geras savybes, t.y. aukštesnį veikliosios sudedamosios dalies ištirpimą, kuris daro vaistą biologiškai tinkamesnį (žiūr. 3 pavyzdį).

3 pavyzdys.

Siūlomos sudėties vaisto, kuriame yra 200 mg amiodarono hidrochlorido,

pažymėto "Tiriamasis" (T), ir kontrolinio pavyzdžio, pažymėto "Nuoroda" (R), biologinio tinkamumo palyginamųjų tyrimų rezultatai yra pateikti 2 lentelėje ir 1 figūroje.

Farmako-kinetinių parametrų tyrimo rezultatų lyginamoji analizė rodo, kad pagal pagrindinį farmako-kinetinį rodiklį, t.y. plotą po kreive (AUC) (plazminės koncentracijos priklausomybė nuo laiko (AUC nuo 0 iki 12 h)), vaistas pagal išradimą pasižymi aukštesnėmis dydžių reikšmėmis ir geresniais statistiniais rodikliais, lyginant su pasirinkto kontrolinio pavyzdžio rodikliais. Tai rodo gautus tolygesnius terapinius plazminius lygius, garantuojančius aukštą preparato naudojimo efektyvumą.

Šiuos rezultatus patvirtina ir vidutiniai tiriamųjų farmako-kinetinių parametrų dydžiai, paskaičiuoti naudojant regresinės analizės kompiuterinę programą (3 lentelė).

2 lentelė

Plotas po kreive (AUC) (plazminės koncentracijos priklausomybė nuo trukmės (nuo 0 iki 24 h)), tirtiems savanoriams, priėmusiems po 1 tabletę per dieną "Tiriamojo" (T) ir "Nuorodos" (R) vaisto.

Savanorio Nr.	Seka R-Nuoroda T-Tiriamasis	AUC 0-∞ (µg/ml.h)		Santykis (T/R)
		Pirmasis periodas	Antrasis periodas	
01	TR	2,65	6,68	0,39671
02	TR	4,43	7,31	0,60602
03	RT	4,82	5,42	1,12448
04	TR	2,56	4,24	0,60377
05	TR	3,07	4,56	0,67325
06	RT	6,12	7,25	1,18464
07	RT	6,26	7,51	1,19968
08	RT	3,69	9,86	2,67209
09	TR	5,28	6,72	0,78571
10	RT	4,38	5,21	1,18950
11	RT	4,31	4,46	1,03480
12	TR	6,48	7,73	0,83829
13	RT	14,83	15,66	1,05597
14	TR	3,31	5,83	0,56775
15	RT	2,60	3,89	1,49615
16	RT	3,72	4,65	1,25000
17	TR	5,52	6,59	0,83763
18	TR	3,44	4,96	0,69355
19	TR	5,54	6,59	0,83764
20	TR	7,29	4,83	1,50932
21	RT	5,00	5,93	1,1860
22	TR	3,69	5,68	0,64965
23	TR	5,87	6,99	1,19080
24	RT	3,76	5,11	1,35904

3 lentelė

Plazminių farmako-kinetinių parametrų vidurkiai su standartiniais nuokrypiais (SD) ir minimaliais-maksimaliais dydžiais.

	Siūloma sudėtis Tiriamasis (T)	Nurodytas pavyzdys Nuoroda (R)
C _{max} (µg/ml)	0,317±0,17	0,294±0,12
min-max	0,123-0,694	0,110-0,666
AUC 0-∞ (µg/ml.h)	5,695±2,33	5,663±2,77
min-max	2,56-15,66	2,60-14,83
T _{max} (h)	4,88±2,34	5,25±2,63
min-max	1,5-8	2-12

AUC 0-∞ (µg/ml.h) – plotas po kreive,

C_{max} (µg/ml) - pasiekta maksimali plazminė koncentracija,

T_{max} (h) – maksimalios koncentracijos pasiekimo laikas.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

Vaistas nuo aritmijos, kurio sudėtyje yra (2-butil-3-benzofuranil)[4-[2-(dietilamino)etoksi]-3,5-dijodofenil]metanono hidrochloridas ir pagalbinės medžiagos, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad amiodarono hidrochlorido ir kukurūzų krakmolo su krakmolo natrio gliukolatu kiekių santykis yra 2,3:1, o sudėtinių dalių kiekiai yra šie:

nuo 100 iki 300 mg amiodarono hidrochlorido, nuo 40 iki 90 mg kukurūzų krakmolo, nuo 10 iki 30 mg krakmolo natrio gliukolato, nuo 6 iki 18 mg kopolividono VA64, nuo 15 iki 35 mg manitolio SD200, nuo 0,5 iki 35 mg koloidinio silicio dioksido, nuo 6 iki 15 mg talko ir nuo 1 iki 5 mg magnio stearato.

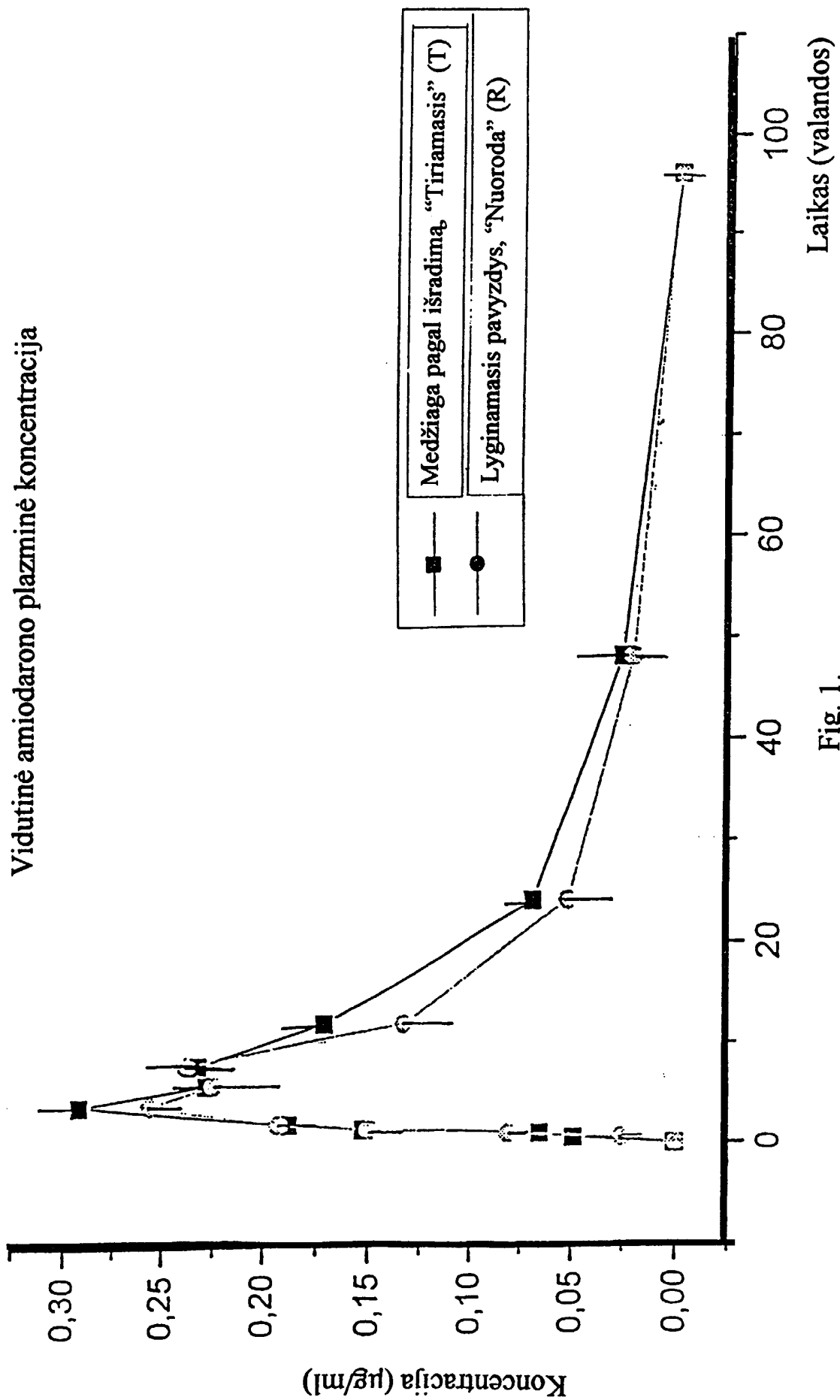


Fig. 1.