

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 724

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.08.2000**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.08.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/242444**
(33) Země priority: **JP**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.07.2002**
(Věstník č. 7/2002)
(86) PCT číslo: **PCT/EP00/08421**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/16106**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 213/30
C 07 D 213/75
C 07 D 213/65
A 61 K 31/4406
A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin, DE;

(72) Původce:
Ishibashi Masahiko, Mobara-shi, JP;
Sakabe Masahiro, Mobara-shi, JP;
Sakai Ikuo, Mobara-shi, JP;
Suzuki Tsuneji, Mobara-shi, JP;
Ando Tomoyuki, Mobara-shi, JP;

(74) Zástupce:
**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Farmaceutický přípravek obsahující derivát
benzamidu se zlepšenou rozpustností a orální
absorptivitou**

(57) Anotace:
Toto řešení popisuje farmaceutický přípravek se zlepšenou orální absorptivitou, který obsahuje jako účinnou složku derivát benzamidů a jeho farmaceuticky přijatelné soli, které jsou vhodné jako inhibitory histondeacetylasy.

CZ 2002 - 724 A3

Farmaceutický přípravek obsahující derivát benzamidu se zlepšenou rozpustností a orální absorptivitou

Oblast techniky

Vynález se vztahuje na farmaceutický přípravek obsahující derivát benzamidu nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl se zvýšenou rozpustností, kde uvedené sloučeniny jsou vhodné jako léčiva a zejména jako protinádorové prostředky. Zejména se vynález týká farmaceutického přípravku obsahujícího vysokou koncentraci účinné složky který má zlepšenou orální absorptivitu a který je možné rovněž použít pro injekční podání.

Dosavadní stav techniky

Benzamidové deriváty pro použití podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné sole mají inhibiční účinek na histondeacetylasu a jsou vhodné jako terapeutické a/nebo stav zlepšující prostředky pro chorobu spojenou s buněčným růstem, jako prostředky podporující účinek v genové terapii a jako imunosupresiva. Jsou zvláště účinné jako protinádorové prostředky kde působí na tumory křevetvorné tkáně a na solidní tumory (Japanese Unexamined Patent Publication HEI č. 10-152462).

Nicméně, přestože benzamidové deriváty vhodné k použití podle vynálezu mají uspokojivou absorptivitu při orálním podání myším a krysám, u psů byla v některých případech zjištěná nízká absorptivita. Případy nízké absorptivity při orálním podání byly zjištěné i v případě přípravy přípravků s použitím obvyklých aditiv jako je laktosa, kukuřičný škrob, karboxymethylcelulosa, lehká bezvodá kyselina křemičitá,

metakřemičitan hořečnato-hlinitý a oxid titaničitý. Proto se pokládá za obtížné docílit stabilní koncentraci v krvi pouze pomocí přípravku pro orální podání obsahujícího derivát benzamidu nebo jeho sůl jako účinnou složku.

Jsou rovněž známé pokusy rozpustit deriváty benzamidu nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole ve vodě, v roztoku fosforečnanového pufru a podobně s cílem připravit tekuté léčivé prostředky nebo injekční formy, ale díky nízké rozpustnosti výše uvedených sloučenin se ukázalo nemožné připravit přípravky o dostatečné koncentraci.

Injekční přípravky obsahující deriváty benzamidu nebo jejich soli jako aktivní složky musí mít díky nízké rozpustnosti účinných složek velký objem a jejich použití jako léčivých prostředků je z tohoto důvodu obtížné.

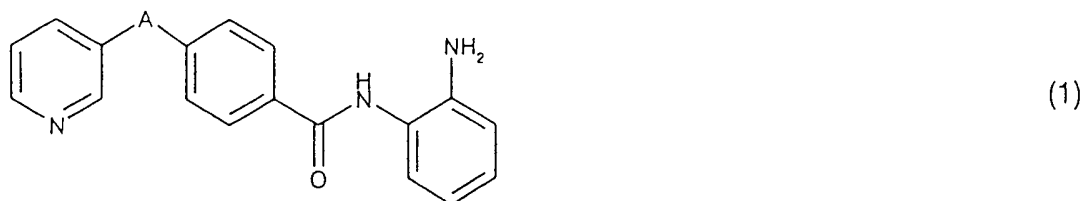
Podstata vynálezu

Cílem vynálezu je poskytnout přípravky charakterizované zvýšenou rozpustností a zlepšenou orální absorptivitou benzamidových derivátů a jejich farmaceuticky přijatelných solí, které jsou vhodné jako inhibitory histondeacetylasy, a poskytnout injekční přípravky obsahující účinnou složku ve vysoké koncentraci.

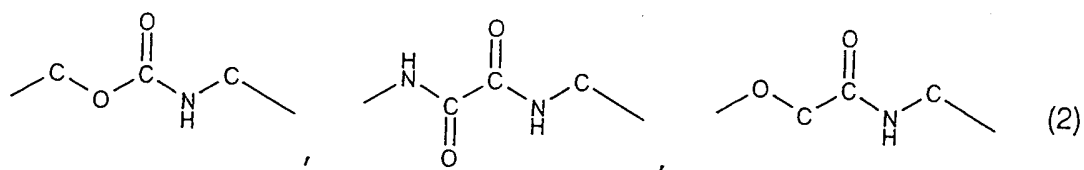
K překonání problémů popsaných výše provedli autoři vynálezu intenzivní výzkum spočívající v přidavku různých aditiv k benzamidovým derivátům a jejich farmaceuticky přijatelným solím pro zlepšení rozpustnosti a absorptivity, kde výsledek uvedeného výzkumu shrnuli do předloženého vynálezu na podkladě zjištění, že cíle vynálezu bylo dosaženo s použitím určitých typů aditiv.

Jinak řečeno předložený vynález poskytuje:

1) Farmaceutický přípravek obsahující benzamidový derivát obecného vzorce (1)



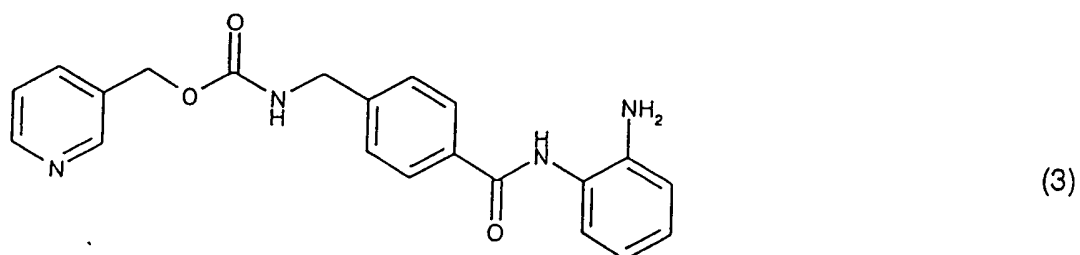
kde A znamená některou skupinu zvolenou ze skupin znázorněných vzorci (2)

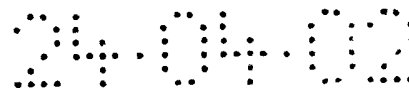


nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, a jednu nebo více složek ze skupiny zahrnující povrchově aktivní prostředky, kyselé substance, organická rozpouštědla a polyethylenglykoly;

2) Farmaceutický přípravek podle bodu (1) který dále obsahuje vodu;

3) Farmaceutický přípravek podle bodu (1) nebo (2), kde benzamidový derivát je znázorněný vzorcem (3)





4) Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z bodů (1) až (3) kde povrchově aktivní prostředek, který může být jeden nebo dva, se zvolí ze skupiny zahrnující anionogenní nebo neionogenní povrchově aktivní prostředky;

5) Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z bodů (1) až (4) kde kyselá substance, která může být jedna nebo jich může být více, se zvolí ze skupiny zahrnující minerální kyseliny, karboxylové kyseliny, sulfonové kyseliny, polysacharidy s kyselou skupinou, kyselé aminokyseliny a soli aminokyseliny a minerální kyseliny;

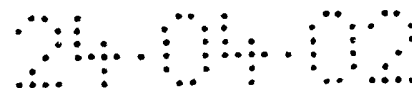
6) Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z bodů (1) až (5) kde organické rozpouštědlo, které může být jedno nebo jich může být více, se zvolí ze skupiny zahrnující methanol, ethanol, propylenglykol, glycerin, propylenkarbonát a dimethylacetamid;

7) Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z bodů (1) až (6), kde uvedený polyethylenglykol má molekulovou hmotnost od 200 do 20 000.

8) Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z bodů (4) až (7), kde anionogenní povrchově aktivní prostředek je natrium-laurylsulfát;

9) Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z bodů (4) až (8), kde neionogenní povrchově aktivní prostředek je ester polyoxyethylensorbitanu s mastnou kyselinou nebo ester cukru;

10) Farmaceutický přípravek podle bodu (9), kde ester



polyethylensorbitanu s mastnou kyselinou je polysorbát 80;

11) Farmaceutický přípravek podle bodu (9), kde ester cukru je ester sacharosy s mastnou kyselinou;

12) Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z bodů (5) až (11), kde minerální kyselina je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná;

13) Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z bodů (5) až (11), kde karboxylová kyselina je kyselina citronová, kyselina fumarová, kyselina adipová, kyselina vinná, kyselina jablečná nebo kyselina octová;

14) Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z bodů (5) až (11), kde sulfonová kyselina je kyselina aminoethylsulfonová;

15) Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z bodů (5) až (11), kde kyselý polysacharid je kyselina alginová;

16) Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z bodů (5) až (11), kde kyselá aminokyselina je kyselina asparagová nebo kyselina glutamová;

17) Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z bodů (5) až (11), kde sůl aminokyseliny a minerální kyseliny je glycinhydrochlorid, hydrochlorid kyseliny asparagové nebo hydrochlorid kyseliny glutamové.

Popis obrázku na připojeném výkresu

Na obr.1 jsou znázorněné postupné změny koncentrace plasmě po orálním podání přípravků podle příkladu 2 až 4 a

přípravku připraveného podle srovnávacího příkladu psům beagle na lačno s použitím 20 ml vody.

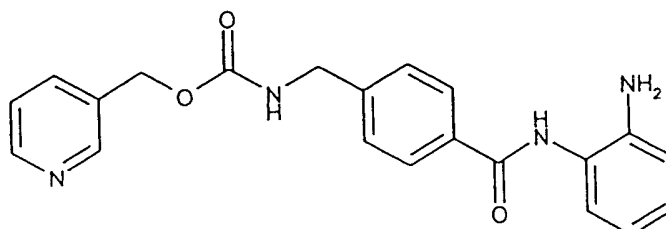
Provedení vynálezu

Níže je uveden podrobnější popis provedení vynálezu. Přípravky se obecně připraví spojením účinné složky s jedním nebo s více aditivy.

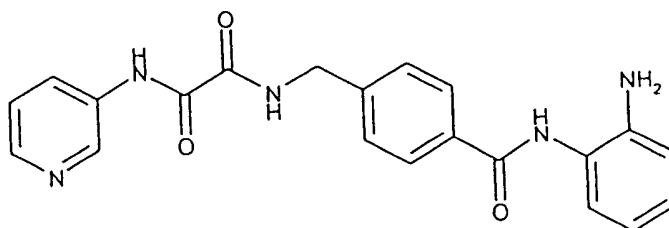
Deriváty benzamidu jako účinné složky ve výše uvedených přípravcích podle vynálezu, obecného vzorce (1), lze znázornit příklady uvedenými v tabulce 1, a je možné je připravit způsobem popsáným například v Japanese Unexamined Patent Publication HEI č.10-152462.

Tabulka 1

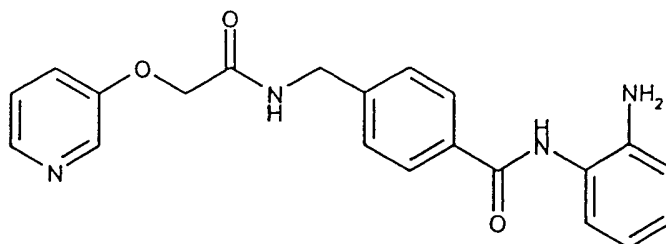
Sloučenina 1

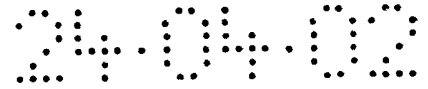


Sloučenina 2



Sloučenina 3





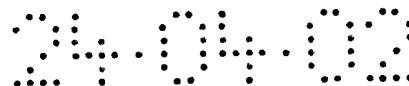
Povrchově aktivní prostředky pro použití podle vynálezu zahrnují anionogenní povrchově aktivní prostředky, kationogenní povrchově aktivní prostředky, neionogenní povrchově aktivní prostředky a podobně bez zvláštních omezení; přičemž výhodně se samostatně nebo v kombinaci použije natrium-laurylsulfát, polysorbát 80, ester sacharosy s mastnou kyselinou a podobně.

Kyselé substance pro použití podle vynálezu zahrnují minerální kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a kyselina fosforečná; karboxylové kyseliny jako je kyselina octová, kyselina mléčná, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina jantarová, kyselina citronová, kyselina šťavelová, kyselina malonová, kyselina maleinová, kyselina dl-jablečná, kyselina stearová a kyselina adipová; sulfonové kyseliny jako kyselina aminoethylsulfonová; kyselé polysacharidy jako kyselina alginová; kyselé aminokyseliny jako kyselina glutamová a kyselina asparagová; a soli aminokyseliny a minerální kyseliny jako je glycinhydrochlorid, hydrochlorid kyseliny asparagové a hydrochlorid kyseliny glutamové.

Podle vynálezu je možné použití jedné nebo více kyselých složek.

Uvedené kyselé substance je možné zpracovat s účinnou složkou současně s povrchově aktivním prostředkem, organickým rozpouštědlem a polyethylenglykolem a/nebo podobným prostředkem, ale také je možné je použít ve formě roztoku ve vodě.

Organická rozpouštědla pro použití podle vynálezu zahrnují methanol, ethanol, propylenglykol, glycerin,



dimethylformamid a propylenkarbonát, kde je možné použít jeden nebo více z výše uvedených prostředků, případně ve formě roztoku ve vodě.

Použití polyethylenglykolu podle vynálezu není zvláště omezené z hlediska jeho molekulové hmotnosti, výhodné však je použití polyethylenglykolu o molekulové hmotnosti v rozmezí 200 až 20 000 a ještě výhodněji v rozmezí 200 až 600. K použití je možné zvolit jeden nebo více druhů polyethylenglykolu, případně ve formě roztoku ve vodě.

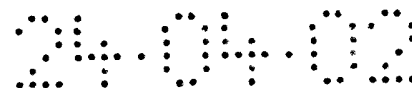
Měkké tobolky se zapouzdřenou tekutinou, tvrdé tobolky se zapouzdřenou tekutinou a podobné formy podle vynálezu je možné připravit rozpuštěním příslušného množství derivátu benzaldehydu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli

i) v tekutině obsahující jednu nebo více než jednu složku zvolenou ze skupiny zahrnující organická rozpouštědla, polyethylenglykoly a povrchově aktivní prostředky;

ii) v tekutině obsahující vodu a jednu nebo více než jednu složku zvolenou ze skupiny zahrnující organická rozpouštědla, polyethylenglykoly a povrchově aktivní prostředky;

iii) v tekutině obsahující jednu nebo více než jednu kyselou substanci, vodu a jednu nebo více než jednu složku zvolenou ze skupiny zahrnující organická rozpouštědla, polyethylenglykoly a povrchově aktivní prostředky; nebo

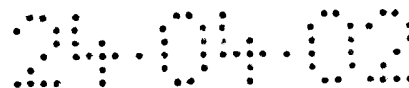
iv) v tekutině obsahující jednu nebo více než jednu kyselou substanci a vodu,



a zapouzdřením tekutiny do měkké tobolky, zapouzdřením tekutiny do tvrdé tobolky, obvyklým způsobem obecně v oboru známým.

Organické rozpouštědlo vhodné pro přípravu měkkých tobolek, tvrdých tobolek a podobně je ze skupiny zahrnující methanol, ethanol, propylenglykol, glycerin, dimethylformamid a propylenkarbonát; polyethylenglykol k přípravě měkkých tobolek, tvrdých tobolek a podobně zahrnuje polyethylenglykoly o molekulové hmotnosti 200 až 600; povrchově aktivní prostředek pro přípravu měkkých tobolek, tvrdých tobolek a podobně zahrnuje polysorbát 80; jako kyselá složka se pro použití podle vynálezu použije složka ze skupiny zahrnující minerální kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a kyselina fosforečná; karboxylové kyseliny jako je kyselina octová, kyselina mléčná, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina jantarová, kyselina citronová, kyselina šťavelová, kyselina malonová, kyselina maleinová, kyselina dl-jablečná, kyselina stearová a kyselina adipová; sulfonové kyseliny jako kyselina aminoethylsulfonová; kyselé polysacharidy jako kyselina alginová; kyselé aminokyseliny jako kyselina glutamová a kyselina asparagová; a soli aminokyseliny a minerální kyseliny jako je glycinhydrochlorid, hydrochlorid kyseliny asparagové a hydrochlorid kyseliny glutamové.

Pevné lékové formy jako je prášek, granule, tablety, pilulky a tobolky podle vynálezu je možné připravit spojením účinné složky a jedné nebo více složek zvolených ze skupiny zahrnující povrchově aktivní prostředky jako je natrium-laurylsulfát a ester sacharosy s mastnou kyselinou; polyethylenglykol jako je polyethylenglykol 4000 a polyethylenglykol 6000; kyselé substance zahrnující minerální

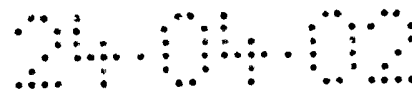


kyseliny jako kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu sírovou a kyselinu fosforečnou; karboxylové kyseliny jako je kyselina octová, kyselina mléčná, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina jantarová, kyselina citronová, kyselina šťavelová, kyselina malonová, kyselina maleinová, kyselina dl-jablečná, kyselina stearová a kyselina adipová; sulfonové kyseliny jako je kyselina aminoethylsulfonová; kyselé polysacharidy jako je kyselina alginová, kyselé aminokyseliny jako je kyselina glutamová a kyselina asparagová; a soli aminokyseliny a minerální kyseliny jako je glycin-hydrochlorid, hydrochlorid kyseliny asparagové a hydrochlorid kyseliny glutamové a dále s použitím přísady, pojiva, prostředku podporujícího rozpadavost, kluzného prostředku, prostředku pro potažení a podobnými prostředky vhodnými pro přípravu výše uvedených forem obvyklými způsoby obecně známými v oboru.

Přísady pro použití podle vynálezu zahrnují D-mannitol, laktosu, sacharosu, kukuřičný škrob, krystalickou celulosu a podobně. Pojiva pro použití podle vynálezu zahrnují hydroxypropylcelulosu, polyvinylpyrrolidon, želatinu, glycerin, vodu a podobně.

Prostředky podporující rozpadavost pro použití podle vynálezu zahrnují karmelosu, vápenatou sůl karmelosy, sodnou sůl karboxymethylškrobu, hydroxypropylcelulosu s nízkou substitucí, částečně pregelatizovaný škrob a podobně. Kluzné prostředky pro použití podle vynálezu zahrnují magnesium-stearát, kalcium-stearát a podobně.

Prostředky pro potažení pro použití podle vynálezu zahrnují hydroxypropylmethylcelulosu, kopolymery kyseliny methakrylové, ftalát hydroxypropylmethylcelulosy a podobně.



Uvedené tablety mohou být tablety pokud je to žádoucí tablety opatřené celkovým potahem, jako jsou tablety opatřeny cukerným potahem, tablety zapouzdřené v želatině, tablety s enterosolventním potahem nebo tablety s filmovým potahem. Dále mohou být tablety ve formě zahrnující dvojitou vrstvu nebo vícevrstvé tablety mající oddělené vrstvy účinné složky, kyselé složky, povrchově aktivní složky a podobně.

Injekční přípravky podle vynálezu je možné připravit rozpuštěním vhodného množství derivátu benzamidu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli

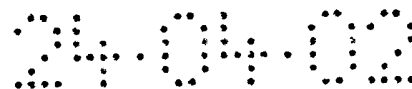
i) v tekutině obsahující jednu nebo více než jednu složku zvolenou ze skupiny zahrnující organická rozpouštědla, polyethylenglykoly a povrchově aktivní prostředky;

ii) v tekutině obsahující vodu a jednu nebo více než jednu složku zvolenou ze skupiny zahrnující organická rozpouštědla, polyethylenglykoly a povrchově aktivní prostředky;

iii) v tekutině obsahující jednu nebo více než jednu kyselou substanci, vodu a jednu nebo více než jednu složku zvolenou ze skupiny zahrnující organická rozpouštědla, polyethylenglykoly a povrchově aktivní prostředky; nebo

iv) v tekutině obsahující jednu nebo více než jednu kyselou substanci a vodu,

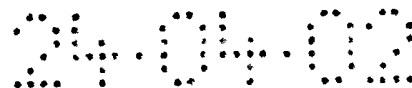
a přípravu injekčního přípravku způsoby obecné v oboru známými.



Organické rozpouštědlo vhodné pro přípravu injekčních přípravků je ze skupiny zahrnující methanol, ethanol, propylenglykol, glycerin, dimethylformamid a propylenkarbonát; polyethylenglykol k injekčním přípravkům zahrnuje polyethylenglykoly o molekulové hmotnosti 200 až 600; povrchově aktivní prostředek pro přípravu injekčních přípravků zahrnuje polysorbát 80; jako kyselá substance se pro přípravu injekčních přípravků použije složka ze skupiny zahrnující zahrnují minerální kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a kyselina fosforečná; karboxylové kyseliny jako je kyselina octová, kyselina mléčná, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina jantarová, kyselina citronová, kyselina šťavelová, kyselina malonová, kyselina maleinová, kyselina dl-jablečná, kyselina stearová a kyselina adipová; sulfonové kyseliny jako kyselina aminoethylsulfonová; kyselé polysacharidy jako kyselina alginová; kyselé aminokyseliny jako kyselina glutamová a kyselina asparagová; a soli aminokyseliny a minerální kyseliny jako je glycin-hydrochlorid, hydrochlorid kyseliny asparagové a hydrochlorid kyseliny glutamové.

Alternativně je možné po rozpuštění jedné nebo více z uvedených kyselých složek ve vodě rozpustit v získaném roztoku vhodné množství benzamidového derivátu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a připravit obecně známým způsobem injekční přípravek. Při tomto způsobu je možné společně s výše uvedenými složkami použít s cílem zlepšit rozpustnost benzamidového derivátu povrchově aktivní prostředek jako je natrium-laurylsulfát a/nebo ester sacharosy s mastnou kyselinou a/nebo polyethylenglykol jako je polyethylenglykol 4000 a/nebo polyethylenglykol 6000.

Z hlediska způsobu podání přípravku podle vynálezu



neexistují žádná zvláštní omezení, a je možné ho podávat způsobem vhodným pro připravenou formu, věk, pohlaví a závažnost stavu pacienta a další faktory. Například tablety, pilulky, tekuté lékové formy, sirupy, suspenze, emulze, granule a tobolky je možné podávat orálně, zatímco injekce se podávají intravenózně buď samotné nebo ve směsi s obvykle podávaným fyziologickým roztokem obsahujícím glukosu, aminokyseliny nebo podobně; je-li to potřebné podávají se intramuskulárně, subkutánně nebo intraabdominálně.

Dávku uvedených farmaceutických přípravků podle vynálezu lze vhodně zvolit na základě způsobu podání, věku, pohlaví a závažnosti stavu pacienta a na základě dalších faktorů; nicméně dávka neúčinnějších složek může být asi 0,0001 až 100 mg na dem a kg tělesné hmotnosti. Množství účinné složky jednodávkové lékové formě je výhodně v rozmezí asi 0,001 až 1000 mg.

Příklady provedení vynálezu

Vynález je níže podrobněji popsán pomocí příkladu a srovnávacího příkladu. Je však nutné upozornit, že vynález není těmito příklady žádným způsobem omezený.

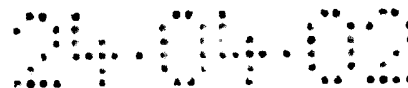
Příklad 1

100 mg sloučeniny (1) se důkladně smísí při teplotě místnosti s 10 ml složky ze skupiny složek zahrnujících roztok kyseliny chlorovodíkové 0,05 mol/l, methanol, ethanol, propylenkarbonát, polysorbát 80, polyethylenglykol 300, glycerin, dimethylacetamid nebo propylenglykol, směsi se odstředí a supernatant se vždy oddělí a použije se jako léčivý roztok. Srovnávací kontrolní vzorky se připraví důkladným

rozpuštěním při teplotě místnosti 100 mg sloučeniny (1) s 10 ml objemem zahrnujícím přečištěnou vodu, tlumivý roztok obsahujícího natrium-acetát o pH 4,0 nebo tlumivý roztok obsahující fosforečnan sodný o pH 6,8, a oddělí se supernatanty získané odstředěním. V tabulce 2 jsou znázorněny výsledky stanovení koncentrace sloučeniny (1) v každém vzorku metodou HPLC. Všechny vzorky podle vynálezu obsahují rozpuštěnou sloučeninu (1) v koncentraci 5 mg/ml nebo větší, což je koncentrace dostatečná pro injekční formu. Na druhé straně všechny srovnávací kontrolní vzorky obsahovaly rozpuštěnou sloučeninu (1) pouze v koncentraci 0,2 mg/ml nebo menší, kde tato koncentrace nemůže zajistit potřebnou koncentraci pro injekční podání.

Tabulka 2: Srovnání rozpustnosti sloučeniny 1 v rozpouštědlech

Rozpouštědlo		Koncentrace sloučeniny (1) (mg/ml)
Srovnávací kontrolní vzorky	voda	0,04
	natrium-acetátový pufr pH 4,0	0,2
	fosforečnanový pufr pH 6,8	0,04
Vzorky podle vynálezu	roztok HCl 0,05 mol/l	14,0
	methanol	9,9
	ethanol	5,4
	propylenkarbonát	17,5
	polysorbát 80	29,9
	polyethylenglykol 400	77,7
	polyethylenglykol 300	69,1
	glycerin	10,0
	dimethylacetamid	>100
propylenglykol	54,6	



Příklad 2

10,13 g polyethylenglykolu, 1,08 g polysorbátu 80 a 200 mg sloučeniny (1) se smísí a směs se zcela rozpustí s použitím ultrazvuku po dobu 30 minut a za občasného promíchání. Pak se připraví léčivý přípravek rozplněním roztoku do tvrdých želatinových tobolek v množství umožňujícím podání psům v dávce 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti před podáním.

Příklad 3

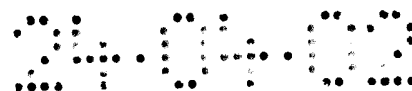
200 mg sloučeniny (1), 700 mg polyethylenglykolu 4000, 800 mg polyethylenglykolu 6000, 600 mg natrium-laurylsulfátu a 1200 mg esteru mastné kyseliny se sacharosou se po odvážení smísí v achátové misce a směs se upráškuje tloučkem. Pak se připraví léčivý přípravek rozplněním práškovité směsi do tvrdých želatinových tobolek v množství umožňujícím podání psům v dávce 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti před podáním.

Příklad 4

200 mg sloučeniny (1), 1350 mg hydrochloridu glutamové kyseliny a 1950 mg D-mannitolu se po odvážení smísí v achátové misce a směs se upráškuje tloučkem. Pak se připraví léčivý přípravek rozplněním práškovité směsi do tvrdých želatinových tobolek v množství umožňujícím podání psům v dávce 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti před podáním.

Srovnávací příklad 1

200 mg sloučeniny (1) a 1000 mg D-mannitolu se po odvážení smísí v achátové misce a směs se upráškuje tloučkem.



Pak se připraví léčivý přípravek rozplněním práškovité směsi do tvrdých želatinových tobolek v množství umožňujícím podání psům v dávce 1,5 mg/kg tělesné hmotnosti před podáním.

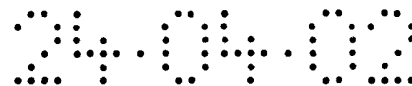
Příklad 5

Hodnocení rozpustnosti ve vodě

Obsah každého farmaceutického přípravku připraveného podle příkladů 2 až 4 a podle srovnávacího příkladu 1 se smísí s vodou a rozpustnost se zjistí stanovením koncentrace sloučeniny (1) metodou HPLC nebo zjištěním čirosti nebo barvy supernatantu. V tabulce 3 jsou uvedené výsledky hodnocení rozpustnosti na základě stanovení koncentrace sloučeniny (1) metodou HPLC nebo zjištěním čirosti nebo barvy v jednotlivých supernatantech poté, kdy obsah každého z přípravků připravených podle příkladů 2 až 4 a podle srovnávacího příkladu 1 (obsah sloučeniny (1) je 20 mg) byl smísen s 1 až s 1000 ml vody. Podle výše uvedeného hodnocení, u přípravku podle příkladu 2 nebyla zjištěna žádná sraženina sloučeniny (1) ve směsi s vodou v kterémkoli poměru. U přípravků podle příkladu 3 a 4 byla zjištěná rozpustnost asi čtyřikrát až stokrát větší než v přípravku podle srovnávacího příkladu 1.

Tabulka 3: Rozpustnost farmaceutického přípravku ve vodě

	množství vody			
	1 ml	10 ml	250 ml	1000 ml
příklad 1	0	0	0	0
příklad 3	x	x	0	0
příklad 4	x	0	0	0
srov.př.1	x	x	x	0



V uvedené tabulce 3 symbol x znamená že nedošlo k žádnému rozpuštění sloučeniny (1) a symbol 0 znamená úplné rozpuštění sloučeniny (1).

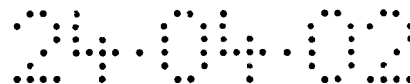
Hodnocení orální absorptivity

Farmaceutické přípravky připravené podle příkladů 2 až 4 a podle srovnávacího příkladu 1 byly orálně podané samcům psa druhu beagle nalačno s 20 ml vody. Po 15, 30 a 45 minutách a po 1, 2, 4, 6 a 9 hodinách po podání byl do heparinizované zkumavky proveden intravenózní odběr asi 2,5 ml krve, krev byla odstředěna a plasma izolovaná. Účinná složka byla separovaná extrakcí v tuhé fázi metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie. Výsledky jsou znázorněné na obr.1. Hodnoty absorptivity všech přípravků podle příkladů 2 až 4 jsou vyšší než u srovnávacího příkladu 1.

V tabulce 4 jsou uvedené farmakokinetické parametry po orálním podání farmaceutických přípravků podle příkladů 2 až 4 a srovnávacího příkladu 1 samcům psa druhu beagle nalačno s 20 ml vody. Přípravky podle příkladů 2 až 4 mají všechny vyšší hodnoty AUC a C_{max} než jsou hodnoty pro přípravek podle příkladu 1, a mají při orálním podání zlepšenou absorptivitu.

Tabulka 4: Farmakokinetické parametry jednotlivých léčivých přípravků

Přípravek	AUC _{0-∞} (µg.h/ml)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (h)
příklad 2	0,82	0,85	0,67
příklad 3	0,83	0,52	1,08
příklad 4	0,92	0,70	0,75
srovn.př.1	0,31	0,25	0,42



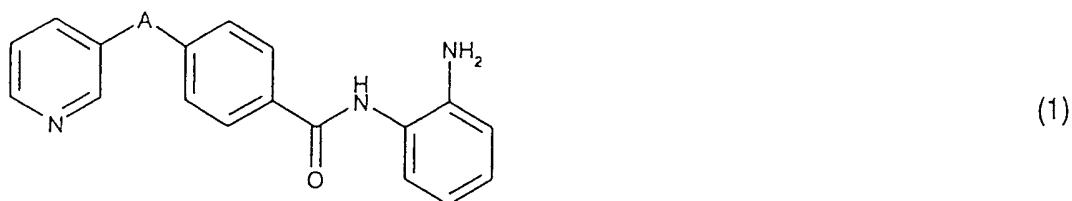
Hodnoty uvedené v tabulce jsou průměrné hodnoty pro n=3.

Průmyslová využitelnost

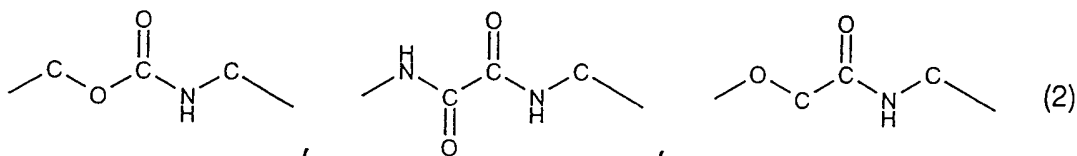
Farmaceutické roztoky se připraví rozpuštěním derivátu benzamidu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole v organických rozpouštědlech a/nebo v kyselých tekutinách, a farmaceutické přípravky se připraví přidavkem povrchově aktivních prostředků, kyselých substancí a/nebo polyethylenglykolu k derivátům benzamidu nebo jejich farmaceuticky přijatelným solím, a připraví se tak léčivé přípravky s vysokou absorptivitou při orálním podání a injekce, které obsahují jako účinné složky deriváty benzamidu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, které jsou vhodné jako inhibitory histondeacetylasy.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický přípravek v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že obsahuje benzamidový derivát obecného vzorce (1)



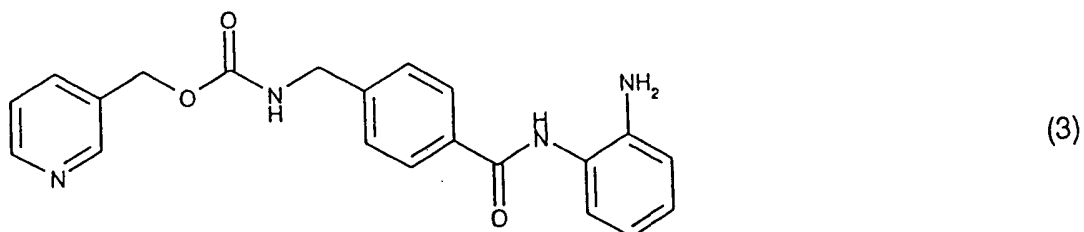
kde A znamená skupinu zvolenou ze skupin znázorněných
vzorci (2)

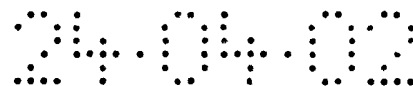


nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, a jednu nebo
více složek ze skupiny zahrnující povrchově aktivní
prostředky, kyselé substance, organická rozpouštědla a
polyethylenglykoly.

2. Farmaceutický přípravek podle nároku 1
v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále obsahuje vodu.

3. Farmaceutický přípravek podle nároku 1 nebo 2
v y z n a č u j í c í s e t í m , že benzamidový derivát je
znázorněný vzorcem (3)





4. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 v y z n a č u j í c í s e t í m , že povrchově aktivní prostředek, který může být jeden nebo dva, se zvolí ze skupiny zahrnující anionogenní nebo neionogenní povrchově aktivní prostředky.

5. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4 v y z n a č u j í c í s e t í m , že kyselá substance, která může být jedna nebo jich může být více, se zvolí ze skupiny zahrnující minerální kyseliny, karboxylové kyseliny, sulfonové kyseliny, polysacharidy s kyselou skupinou, kyselé aminokyseliny a soli aminokyseliny a minerální kyseliny.

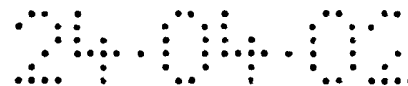
6. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5 v y z n a č u j í c í s e t í m , že organické rozpouštědlo, které může být jedno nebo jich může být více, se zvolí ze skupiny zahrnující methanol, ethanol, propylenglykol, glycerin, propylenkarbonát a dimethylacetamid.

7. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedený polyethylenglykol má molekulovou hmotnost od 200 do 20 000.

8. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z nároků 4 až 7 v y z n a č u j í c í s e t í m , že anionogenní povrchově aktivní prostředek je natrium-laurylsulfát.

9. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z nároků 4 až 8 v y z n a č u j í c í s e t í m , že neionogenní povrchově aktivní prostředek je ester polyoxyethylensorbitanu s mastnou kyselinou nebo ester cukru.

10. Farmaceutický přípravek podle nároku 9



v y z n a č u j í c í s e t í m , že ester polyethylensorbitanu s mastnou kyselinou je polysorbát 80.

11. Farmaceutický přípravek podle nároku 9 v y z n a č u j í c í s e t í m , že ester cukru je ester sacharosy s mastnou kyselinou.

12. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z nároků 5 až 11 v y z n a č u j í c í s e t í m , že minerální kyselina je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná.

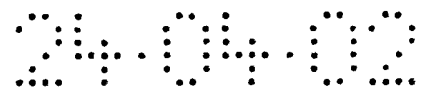
13. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z nároků 5 až 11 v y z n a č u j í c í s e t í m , že karboxylová kyselina je kyselina citronová, kyselina fumarová, kyselina adipová, kyselina vinná, kyselina jablečná nebo kyselina octová.

14. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z nároků 5 až 11 v y z n a č u j í c í s e t í m , že sulfonová kyselina je kyselina aminoethylsulfonová.

15. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z nároků 5 až 11 v y z n a č u j í c í s e t í m , že kyselý polysacharid je kyselina alginová.

16. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z nároků 5 až 11 v y z n a č u j í c í s e t í m , že kyselá aminokyselina je kyselina asparagová nebo kyselina glutamová.

17. Farmaceutický přípravek podle kteréhokoliv z nároků 5 až 11 v y z n a č u j í c í s e t í m , že sůl aminokyseliny a minerální kyseliny je glycin-hydrochlorid, hydrochlorid



kyseliny asparagové nebo hydrochlorid kyseliny glutamové.

.

.

Obr.1

KONCENTRACE SLOUČENINY (1) V PLASMĚ

