(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta: HR P940305 A2

HR P940305 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP:
A61K 31/37 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)

(21) Broj prijave: P940305A
(22) Datum podnošenja prijave patenta: 17.05.1994.
(43) Datum objave prijave patenta: 31.12.1996.

(31) Broj prve prijave: P 43 16 537.0 (32) Datum podnošenja prve prijave: 18.05.1993. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: DE

(71) Podnositelj prijave: **BASF Aktiengesellschaft, 67056 Ludwigshafen, DE**
(72) Izumitelj: **Sven Grabowski, Pfalzgrafenstrasse 53, 67061 Ludwigshafen, DE**
Winfried Mueller, Meerwiesenstrasse 33, 68163 Mannheim, DE
Joerg Rosenberg, Bruchstrasse 29, 67158 Ellerstadt, DE
Rudolf Binder, Ostpreussenstrasse 18, 67551 Worms, DE
Axel Sanner, Lorscher Ring 2c, 67227 Frankenthal, DE
(74) Zastupnik: Zajednički odvjetnički ured dr. Dragutin Sikirić i Tomislav Hadžija, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **PRIPRAVCI U OBLIKU ČVRSTIH OTOPINA**

(57) Sažetak: Pripravci u obliku čvrstih otopina koji

a) kao aktivna tvar sadrže 1 do 90% tež. derivata kumarina A iz skupine heterociklički supstituiranih alkoksikumarina ili hidroksikumarine esterificirane sa sulfonskom kiselinom i

b) kao noseću tvar sadrže 10 do 99% barem jednog u vodi topivog polimera B.

HR P940305 A2

OPIS IZUMA

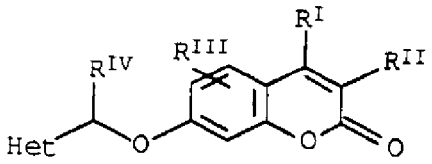
Ovaj izum odnosi se na nove pripremke u obliku čvrstih otopina koji

a) kao aktivnu tvar sadrže 1 do 90% težinski derivata kumarina A iz skupine heterociklički supstituiranih alkoksikumarina ili hidroksikumarina esterificiranog s jednom sulfonskom kiselinom i
b) kao noseću tvar sadrže 10 do 99% težinski najmanje jednog u vodi topivog polimera B.

Osim toga izum se odnosi na postupak za izradu tih pripremaka kao i na njihovu upotrebu kao lijekova.

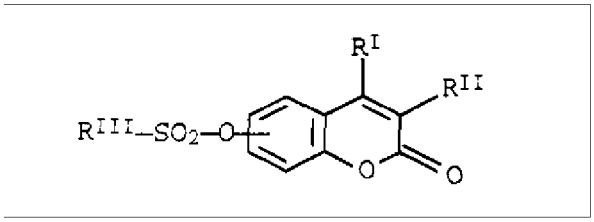
Pripremci, u kojima je aktivna tvar homogeno raspodijeljena u polimerima topivim u vodi općenito su poznati u brojnim izradama. U EP-A 240 773, EP-A 462 066, EP 521 310 i Drug Development and Industrial Pharmacy, 6 (2), 137-160 (1980) opisani su primjerice pripremci koji kao noseću tvar sadrže hidroksipropilmetilcelulozu odnosno polivinilpirolidon.

Heterociklički supstituiran alkoksikumarin



R^I, R^{II}, R^{III}, R^{IV} = supstituenti, Het = heterociklički ostatak koji sadrži N, S i O,

i ester sulfonske kiseline hidrokumarina



R^I, R^{II}, R^{III}, R^{IV} = supstituenti,

te farmaceutski pripremci koji te tvari sadrže kao aktivne tvari poznati su, i u US-A 5 073 563 predlažu se za liječenje bolesti središnjeg nervnog sustava, osobito neurodegenerativnih oboljenja i Parkinsonove bolesti, odnosno u EP-B 111 746 za liječenje psihičkih poremećaja, osobito depresija. Nedostatak ovih tvari i njihovih tamo opisanih galenskih pripremaka je to da su zbog svoje slabe topivosti u vodi glede njihove biološke podnošljivosti ostavljeni na želju. Stoga se ti derivati kumarina, koji dolaze u kristaliničnom obliku, nakon uzimanja ne resorbiraju potpuno, a i to samo vrlo polako.

U osnovi izuma bila je stoga zadaća staviti na raspolaganje pripremke u obliku čvrste otopine s dobrom topivošću i biološkom raspoloživošću kao i brzom resorpcijom derivata kumarina A.

Prema tome pronađeni su uvodno definirani pripremci.

Nadalje, izum se odnosi na pronalazak postupka za njihovo pripremanje, njihovu upotrebu kao ljekova, te njihove oblike davanja.

Pripremci u skladu s izumom sadrže

a) 1 do 90% težinski, prvenstveno 10 do 40% tež. derivata kumarina A iz skupine heterociklički supstituiranih alkoksikumarina ili hidroksi kumarina esterificiranih sa jednom sulfonskom kiselinom kao aktivnom tvari i
b) 10 do 99% tež., prvenstveno 60 do 90% tež. barem jednog u vodi topivog polimera B kao noseće tvari.

Kao heterociklički supstituirani alkoksikumarin A' u obzir dolaze spojevi navedeni u US-A 5 073 563, pri čemu ovdje su prikladni prvenstveno oni koji kao heterocikličke supstituente nose tiadiazol-ostatak i koji su traženi u navedenom spisu. Osobito su prikladni

4-trifluorometil-7-(2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-metoksi-kumarin,

3,4-dimetil-7-(2-izopropil-1,3, 4-tiadizol-5-il)-metoksi-kumarin,

3,6-diklor-4-metil-7-(2-ciklopropiltiazol-4-il) –metoksi-kumarin,

3,4-dimetil-7-(2-metiltiazol-4-il)-metoksikumarin,

3,4-dimetil-7, (2-feniltiazol-4-il)-metoksikumarin,

3,4-dimetil-7(2-benziltiazol-4-il)-metoksikumarin,

3,4-dimetil-7-(2-izopropiltiazol-4-il)-metoksikumarin,

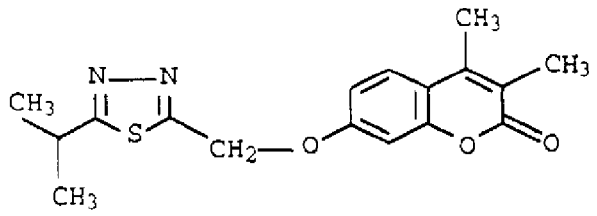
3,4-dimetil-7-(2-ciklopropiltiazol-4-il)-metoksikumarin,

3,6-diklor-4-metil-7-(2-izopropiltiazol-4-il)-metoksikumarin,

6-brom-3-klor-4-metil-7-(2-izopropiltiazol-4-il)-metoksikumarin .

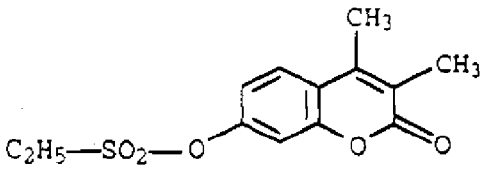
Kao hidroksikumarini A" esterificirani sa sulfonskom kiselinom obzir dolaze spojevi opisani u EP-B 111 746.

Posve osobito načelo u skladu s izumom prikladno je za pripremke s 3,4-dimetil-7(2-izopropil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-metoksikumarin A'/1



A'/1

iz skupine heterociklički supstituiranih alkoksikumarina A' i sa esterom A"/1 7-hidroksi-3,4-dimetilkumarin-etansulfonske kiseline



A"/1

iz skupine hidroksikumarina sa esterificiranih sa sulfonskom kiselinom kao aktivnom tvari.

Kao u vodi topivi polimeri B navode se:

- alkilceluloza kao metilceluloza,
- hidroksialkilceluloza kao hidroksimetil-, hidroksietil-, hidroksipropil- i hidroksibutilceluloza,
- hidroksialkilalkilceluloza kao hidroksietilmetil- i hidroksipropilmetilceluloza,

- karboksialkilceluloza kao karboksimetilceluloza,
- alkilmetalna sol karboksialkilceluloze kao natrij -karboksimetilceluloza,
- karboksialkilcelulozni ester,
- N-vinilpirolidon-vinilacetat-kopolimer,
- polivinilpirolidon,
- polivinilalkohol,
- poliakrilna kiselina i njene soli,
- polimetakrilna kiselina i njene soli,
- polialkilenoksidi kao polietilen oksid i polipropilenoksid kao i kopolimeri etilen- i propilenoksida,
- polisaharidi kao alginska kiselina, njihove alkalne i amonijačne soli, karagenani, galaktomanani, tragant, agar-agar, gumirabika, guma guar i ksantan guma,
- derivati kitina kao kitosan,
- pektini kao natrijkarboksimetilamilpektin,
- škrobovi,

te mješavine ovih u vodi topivih polimera.

Kao polimeri B prednost imaju metilceluloza, hidroksipropilmetilceluloza, hidroksipropilceluloza, polivinilpirolidon i N-vinilpirolidon-vinilacetat- kopolimer, osobito polivinilpirolidon i kopolimeri od 40 do 70 % tež. N-vinilpirolidona i 30 do 60% tež. vinilacetata.

Pod topivim u vodi podrazumijeva se da se pri 20°C u 100 g vode topi najmanje 0,5 g, prvenstveno 2 g polimera po potrebi koloidalno odnosno uz stvaranje gela.

Čvrsta otopina postoji onda kad je aktivna tvar raspodijeljena uglavnom molekularno dispergirana u polimernoj matrici (J. Pharm. Sci. 60, 1281-1302, 1971).

Da bi se pripremili pripremci u skladu s izumom, derivat kumarina A može se rastaliti ili izravno ili u obliku fizičke smjese s polimerom B ili se pomiješa s već pripremljenom polimernom talinom.

U ostalom smješavanje derivata kumarina A s talinom provodi se na sam po sebi poznat način u ekstruderima, prvenstveno jednopužnim ili dvopužnim ekstruderima u temperaturnom području između 50 i 200°C. Oblikovanje polimerne taline koja sadrži derivat kumarina A u pripremke u skladu s izumom može se provesti primjerice kalandriranjem ekstrudata po metodi opisanoj u EP-A 240 906, kao i postupkom prerade poznatim iz DE-A 38 30 355, usitnjavanjem ekstrudata pomoću rotirajućih noževa u volumno jednakim komadima sa skrutnutom površinom, a koji se još mogu preoblikovati, i konačno prešanjem u tablete na konvencionalnoj preši za tabletiranje.

Miješanje aktivne tvari s talinom može se provesti također i u za to prikladnim uređajima, s kojima se na uobičajen način prerađuje plastika, npr. kalanderima i kalupima za injekcijsko prešanje.

Za proizvodnju pripremaka u skladu s izumom derivat kumarina A može se također smiješati - otopljen u hlapivom otapalu - s polimernom talinom. Nadalje, mješavina derivata kumarina A i polimera B može se dobiti zajedničkim otapanjem u hlapivom otapalu i konačnim uparavanjem otapala. Ohlađeni ostatak prerađuje se dalje u čvrste oblike za davanje sukladno talini uz oblikovanje u konvencionalnim uređajima.

U pojedinim slučajevima prije oblikovanja može biti svrhovito, kako u obliku taline tako i u obliku otopine, staviti također uključene spojeve npr. sa ciklodekstrinima.na fino razdijeljen porozni noseći materijal kao što je silika gel i napraviti njihove derivate.

Osim toga pripremci u skladu s izumom mogu sadržavati uobičajene farmaceutske pomoćne tvari kao što su punila, klizna sredstva, sredstva za odvajanje od kalupa, sredstva za reguliranje tečenja, omekšivala, bojila i stabilizatore u količinama od pribl. 60% tež. Te i količine navedene u nastavku uvijek se odnose na ukupnu težinu pripremka (=100%).

Kao punila navode se npr. oksidi magnezija, aluminija, silicija i titana te laktoza, manit, sorbit, ksilit, pentaeritrit i njihovi derivati, pri čemu količina punila je pribl. 0,02 do 50, prvenstveno 0,2 do 20% težine.

Kao sredstva za regulaciju tečenja navode se npr. mono-, di- i trigliceridi masnih kiselina dugačkog lanca kao što su C_{12}-,C_{14}-, C_{16} i C_{18}-masne kiseline, voskovi kao karnauba vosak te lecitin, pri čemu količina je približno 0,1 do 30, prvenstveno 0,1 do 5% težinski.

Kao omekšivala navode se npr. pored niskomolekularnih polialkilenoksida kao polietilenglikol, polipropilenglikol i polietilenpropilenglikol također i viševalentni alkoholi kao propilenglikol, glicerin, pentaeritrit i sorbit te natrijdimetilsulfosukcinat, mono-, di- i triacetat glicerina i ester polietilenglikolsterarinske kiseline.

Pri tome količina omekšivala je približno 0,5 do 15, prvenstveno 0,5 do 5% težinski.

Kao sredstva za podmazivanje navode se npr. stearati aluminija ili kalcija te talk i silikon, pri čemu njihova količina je pribl. 0,1 do 5, prvenstveno 0,1 do 3% težinski.

Kao stabilizatori navode se primjerice svjetlosni stabilizatori, antioksidanti, sredstva koja hvataju radikale i stabilizatori protiv mikroba, pri čemu njihova količina je pribl. 0,01 do 0,05% težinski.

Moguće je primiješati pomoćne tvari u talinu ili otopinu derivata kumarina A i polimera B. Nadalje, pomoćne tvari mogu se obraditi zajedno s derivatom kumarina A u polimernoj talini ili u otopini polimera B. Osim toga mješavine pomoćnih tvari, derivata kumarina A i polimera B mogu se izravno rastaliti ili otopiti zajedno u jednom otapalu. Općenito uobičajeno je zajedno rastaliti fizičku mješavinu pomoćnih tvari, derivata kumarina A i polimera B.

Pripremci u skladu s izumom upotrebljavaju se kao lijekovi u obliku praha, granulata, tableta, pilula, čepića ili stavljeni u kapsule.

Za oralno davanje preporuča se pripremke na uobičajen način prevući sa slojem bojila npr. od titanodioksida i višebojnih pigmenata za poboljšanje izgleda. Za poboljšanje okusa prikladne su prevlake npr. od glukoze, saharoze, ksilita i manita.

Novi pripremci u obliku čvrstih otopina u usporedbi sa sadašnjim stanjem tehnike pokazuju prednost u tome da se derivat kumarina A bolje oslobađa, čime je njegova biološka raspoloživost i resorpcija značajno povećana. Gotovo homogenom razdiobom amorfnog derivata kumarina A u polimernoj tvari nosiocu B postiže se poboljšanje topivosti u usporedbi sa kristaliničnim derivatom kumarina A.

Primjeri 1 do 9

Za proizvodnju pripremaka u skladu s izumom upotrebljavaju se aktivne tvari

A'/1 3,4-dimetil-7-(2-izopropil-lf 3,4-tiadiazol-5-il)-metoksikumarin i

A"/1 ester 7-hidroksi-3,4-dimetilkumarin-etansulfonske kiseline.

Njihova sinteza vrši se po postupcima opisanim u US-A 5 073 563 odnosno EP-B 111 746.

Upotrebljavaju se slijedeći komercijalno dostupni polimeri B: (relativne viskoznosti određene po kapilarnoj metodi ASTM D 2365-72 (Europaisches Arzneibuch, Bd.III., S. 37)):

B/1 Kopolimerizat od 60% težinski N-vinilpirolidona (NVP) i 40% tež. vinilacetata; V = 1,18-1,31 cps (1%-tna otopina u vodi, 25°C) (KollidonR VA64 tvrtke BASF AG).

B/2 Polivinilpirolidon; V = 1,430-1,585 cps (5%-tna otopina u vodi, 25°C) (Kollidon^R 17PF tvrtke BASF AG).

B/3 Polivinilpirolidon; V = 1,202-1,276 cps (1%-tna otopina u vodi, 25°C) (Kollidon^R 30 tvrtke BASF AG).

(V = viskoznost)

Kao pomoćne tvari C upotrebljavaju se slijedeće tvari:

C/1 polietilenoksid, $\overline{M}_w$ = 6000 (Lutrol^R E6000 tvrtke BASF AG),

C/2 polietilenoksid, $\overline{M}_w$ = 1500 (Lutrol^R E1500 tvrtke BASF AG) ,

C/3 laktoza-monohidrat, fino praškasta; prema DAB-u, Ph Eur, BP, USP (tvrtka Meggle).

($\overline{M}_w$ = srednja molekulna masa, težinsko sredstvo).

Količine derivata kumarina A, polimera B i dijelom pomoćne tvari C, navedene u primjerima 1 do 6 i 9, bile su pomiješane i zatim stavljene u dvopužni ekstruder i ekstrudirane kroz 5 temperaturnih zona od 60 do 130°C. Izlazni polimerni ekstrudat odvodi se u kalander koji se nalazi neposredno iza do ekstrudera, i koji je u plastu valjka prema unutra presvođen udubljenjima i tu se oblikuju tablete od 1000 mg. Dobiju se svjetlo žute, prozirne tablete.

U primjerima 1 do 6 izmjereno je oslobađanje aktivne tvari metodom s lopaticama za miješanje (paddle-metoda prema USP XXI, US-Arzneibuch). Ova ispitna metoda in vitro služi za određivanje brzine otapanja pripremaka koji sadrže aktivnu tvar (npr. tableta).

Pored toga 900 ml 0,1 N solne kiseline s 0,05 mola/litru natrij sulafata bilo je zagrijano na 37°C u posudi od 1 litre s okruglim dnom. Tijekom ispitivanja ispitna tableta od 1000 mg nalazila se je na okruglom dnu posude u sredini ispod lopatice miješalice, koja se je okretala sa 100 okretaja u minuti. Nakon 1 sata trajanja pokusa količina oslobođene aktivne tvari određena je UV-spekroskopski.

U primjerima 7 do 9 bila je određena apsolutna biološka raspoloživost F ispitnom metodom in vivo.

Pod biološkom raspoloživošću F nekog lijeka podrazumijeva se brzina i količina kojom se terapeutski aktivan sastojak oslobađa iz lijeka, resorbira i konačno dođe na mjesto djelovanja. Kod intravenoznih aplikacija biološka raspoloživost iznosi 100%.

Apsolutna biološka raspoloživost F računa se po slijedećoj jednadžbi:

$$F = \frac{AUC_x \cdot doza\ i.v.}{AUX_{i.v.} \cdot doza_x} \cdot 100\%$$

AUC = e. area undre the curve; površina ispod krivulje koncentracija/vrijeme (krivulja razine plazme),

AUC_X = površina ispod krivulje kod proizvoljne aplikacije,

$AUC_{i.v.}$= površina ispod krivulje kod intravenozne aplikacije.

Kod ispitne metode in vivo davala se je jedanput po 1 tableta sa 300 mg aktivne tvari po psu (Beagle). Tijekom 24 sata u definiranom vremenskom razmaku uzimani su uzorci krvi i određena je koncentracija aktivne tvari.

Pojedinosti tih pokusa kao i njihovi rezultati prikazani su u tablici 1.

Tablica 6

Primjer	Derivat kumarina A tež. %	Polimer B tež. %	Pomoćni materijal C tež.%	Oslobađanje aktivne tvari nakon 1 h	Apsolutna biološka raspoloživost F (%)
1	20 A"/1	80 B/1	-	6	nije istraženo
2	20 A"/1	80 B/2	-	77	
3	20 A"/1	60 B/1	20 C/1	37	
4	20 A"/1	60 B/2	20 C/3	78	
5	19,5 A"/1	40,5 B/1	40 C/3	22	
6	20 A"/1	40 B/2	40 C/3	44	
7	50 A'/1	-	50 C/3	-	1,00 (c)
8	10 A'/1	-	90 C/2	-	0,17 (d)
9	10 A'/1	90 B/1	-	-	3,05 (d)

a) Umješavanje A' sa laktozom (usporedbeni primjer).

b) Smješavanje u talini (usporedbeni primjer).

c) F određeno na jednom psu.

d) Srednja vrijednost za F određeno na psa (računato preko medijana).

* Usporedbni primjer

** Svi oblici dosegli su 100%-tno oslobađanje aktivne tvari nakon najkasnije 8 sati.

Primjer 10

U slijedećem primjeru mjerena je biološka raspoloživost. U tu svrhu ispitana je farmakokinetika sastava ekstrudata (čvrsta otopina, aktivna tvar bila je u amorfna) na psu (Beagle). Postignute razine plazme navedene su u tablici 2. Za usporedbu date su također i vrijednosti dobivene s granulatom (aktivna tvar bila je samljevena, ali prethodno kristalinična).

Sastav ekstrudata (tableta, pribl. 1 g):

A"/1	18,87% tež.
vinilpirolidon-vinilacetat-kopolimer (60:40), (Kollidon^{R} VA-64)	41,13% tež.
Laktoza	40,00% tež.

Sastav granulata (kapsule, veličina 0):

A"/1	77,55% tež.
Laktoza	11,64% tež.
mikrokristalinična celuloza	7,75% tež,
polivinilpirolidon, K-vrijednost 30	2,58% tež.
Mg-stearat	0,48% tež.

Rezultati su prikazani u tablici 2.

Tablica 2

Razina plazme A"/1 (Esupron) kod pasa Beagle - 400 mg/kg KG Esuprona p.o. dnevno kroz 14 dana.

	Vrijeme nakon aplikacije (h)	Životinja br.3 400 mg/kg tj.t. granulat (ng/ml)	Životinja br.4 400 mg/kg tj.t. granulat (ng/ml)	Životinja br.5 400 mg/kg tj.t. ekstrudat (ng/ml	Životinja br.6 400 mg/kg tj.t. ekstrudat (ng/ml)
1. aplikacija	prije davanja tvari	*)	2.68	11.38	1.73
	1	28.56	1.72	1245.92	2558.33
	2	10.64	2.88	6907.77	8097.63
	3	11.52	2.62	7307.85	12625.00
	4	7.81	1.81	4653.01	5178.90
	6	4.18	1.14	1011.11	1497.21
	8	2.70	0.78	339.09	776.71
	24	9.17	3.29	14.13	53.98
13.aplikacija	24	7.16	9.31	17.87	54.34
14. aplikacija	1	6.76	9.97	178.59	4795.10
	2	16.48	0.66	263.98	12257.10
	3	7.45	9.42	461.53	6466.05
	4	4.70	7.15	542.59	3096.27
	6	5.22	6.66	3503.58	1086.55
	8	7.56	5.99	1242.95	714.03
	24	1.63	3.33	7.48	36.62

*) Vrijednost ispod granice pronalaženja od 0,2 (ng/ml)

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Pripremci u obliku čvrstih otopina koji kao aktivnu tvar sadrže
   a) 1 do 90% tež. derivata kumarina A iz skupine heterociklički supstituiranih alkoksikumarina ili hidroksikumarin esterificiran s jednom sulfonskom kiselinom i
   b) 10 do 99% tež. barem jednog u vodi topivog polimera B kao noseću tvar.
2. Pripremci prema zahtjevu l, koji sadrže
   a) 10 do 40% tež. derivata kumarina A i
   b) 60 do 90% tež. u vodi topivog polimera B.
3. Pripremci prema zahtjevu 1 ili 2, koji kao derivat kumarina A sadrže 3,4-dimetil-7-(2-izopropil-1,3,4-tiadiazol-5-il)-metoksikumarin ili ester 7-hidroksi3,4-dimetilkumarinetansulfonske kiseline.
4. Pripremci prema zahtjevima 1 do 3, koji kao polimer B sadrže polivinilpirolidon i/ili N-vinilpirolidon-vinilacetat-kopolimer.
5. Postupak za proizvodnju pripremaka sukladno zahtjevima 1 do 4, **naznačen time**, da se derivat kumarina A pomiješa s talinom ili otopinom polimera B i da se talina ili ostatak nakon uklanjanja otapala dalje prerađuje uz oblikovanje komadića.
6. Upotreba pripremaka u skladu sa zahtjevima 1 do 4 kao lijekova.
7. Prašak, granulat, tablete, pilule, čepići i injekcijske otopine iz pripremaka u skladu sa zahtjevima 1 do 4.

SAŽETAK

Pripravci u obliku čvrstih otopina koji
a) kao aktivna tvar sadrže 1 do 90% tež. derivata kumarina A iz skupine heterociklički supstituiranih alkoksikumarina ili hidroksikumarine esterificirane sa sulfonskom kiselinom i
b) kao noseću tvar sadrže 10 do 99% barem jednog u vodi topivog polimera B.