

(11) *Número de Publicação:* PT 92142 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

A61K031/41 A

A61K047/24 B

A61K009/08 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.10.27	(73) <i>Titular(es):</i> A. NATTERMANN & CIE. GMBH. NATTERMANN ALLEE 1 5000 COLONIA 30 DE
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.10.29 DE 3836892	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.04.30	(72) <i>Inventor(es):</i> JORG HAGER DE ANDREA MICHAELA HUTHER DE JOACHIM RODING DE
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 12/94 1994.12.06	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SOLUÇÕES PARENTÉRICAS ESTÁVEIS CONTENDO 2-FENIL-1,2-BENZISOSELENAZOL-3 (H)-ONA

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 92 142

REQUERENTE: A. NATTERMANN & CIE. GmbH, alemã, industrial,
com sede em Nattermannallee 1, 5000 Köln 30,
República Federal da Alemanha.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SOLUÇÕES
PARENTÉRICAS ESTÁVEIS CONTENDO 2-FENIL-
-1,2-BENZISOSELENAZOL-3(H)-ONA "

INVENTORES: Jörg Hager, Andrea Michaela Hüther e Joachim
Röding.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

República Federal da Alemanha em 29 de
Outubro de 1988 sob o nº. P383692.7.

P. A. n° 92. 142

A. NATTERMANN & CIE. GmbH

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SOLUÇÕES PARENTÉRICAS ESTÁVEIS CONTENDO 2-FENIL-1,2-BENZISOSELENAZOL-3(H)-ONA"

A presente invenção refere-se a novas soluções que podem ser administradas por via parentérica e que contêm 2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-ona (Ebselen), em associação com um ou mais fosfolípidos numa proporção em peso de 1:2500 a 1:15 e, possivelmente, um ou mais agentes auxiliares. A presente invenção refere-se ainda à produção destas soluções assim como à sua utilização na produção de medicamentos que contêm 2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-ona (Ebselen) e um ou mais fosfolípidos.

O Ebselen é um produto conhecido (patente de invenção alemã N° DE-PS 3027073). Pode preparar-se pelo processo de R. Weber e M. Renson, Boletín de la Soc. Chim. de France, 7/8 (1976), 1124-1126, que consiste em submeter a 2-metilseleno-N-fenilbenzamida a uma reacção com pentacloreto de fósforo e a uma hidrólise subsequente para se obter o produto. As preparações que contêm Ebselen podem utilizar-se no tratamento de muitas doenças tais como na profilaxia e terapêutica de infecções, terapêutica de tumores malignos (patente de invenção alemã N° DE-OS 3630124).

É ainda considerada a aplicação das propriedades antiarterioscleróticas e anti-inflamatórias do Ebselen

e a sua aplicação na terapêutica de doenças reumáticas (patente de invenção alemã N^o DE-OS 3027073). O Ebselen é ainda um agente importante aplicável na terapêutica de deficiências provocadas pelo stress oxidativo (patente de invenção alemã N^o DE-OS 3616920), tais como deficiências hepáticas, enfarte do miocárdio, psoríase e doenças provocadas pelas radiações. É ainda conhecido um medicamento para aplicação tópica de Ebselen (patente de invenção alemã N^o DE-OS 3620674), que se pode utilizar em tratamento externo de doenças cutâneas alérgicas e inflamatórias tais como a psoríase.

Este largo espectro de propriedades está em contraste com uma muito baixa solubilidade do Ebselen na água. Devido a este facto está impedida a utilização de soluções de Ebselen para aplicação parentérica. As preparações que contêm dissolventes orgânicos e Ebselen dissolvido nestes não proporcionam resultados satisfatórios porque a diluição destas soluções com água para injectáveis ou com soluções de cloreto de sódio fisiológicas provoca a precipitação de cristais de Ebselen.

Descobriu-se agora que, surpreendentemente, se podem preparar soluções aquosas estáveis de 2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-ona (Ebselen) com um pH fisiológico por associação de Ebselen com um ou mais fosfolípidos naturais ou sintéticos e isto numa proporção em peso de Ebselen para o fosfolípido numa relação compreendida entre 1:2500 e 1:15. possivelmente, podem adicionar-se outros agentes auxiliares.

Neste sentido, preparam-se novas soluções de

4.

Ebselen em associação com um ou mais fosfolípidos. Estas soluções são muito apropriadas para a administração parentérica em vez da administração intramuscular ou endovenosa, e estas soluções mostram uma eficácia prolongada. Para a preparação destas soluções, os seus componentes são misturados uns com os outros e agitados para se obterem soluções homogênicas de um modo habitual, por exemplo com o auxílio de homogeneizadores de alta pressão. Em alguns casos é possível obterem-se soluções por simples agitação. Outra possibilidade para produzir as soluções é o tratamento com ultrasons ou utilizando-se a designada "French Press".

Os produtos para a produção de soluções isotónicas podem adicionar-se antes ou após a preparação das soluções homogêneas. Estes produtos são o cloreto de sódio, a glucose, etc.. Pode ser vantajoso adicionar uma base, por exemplo lixívia de soda ou um agente tampão a fim de se obter um pH próximo do pH fisiológico. As soluções preparadas podem esterilizar como habitualmente e encher em ampolas.

Devido à sensibilidade dos fosfolípidos à luz e ao oxigénio, é preferível trabalhar na ausência de oxigénio e sob uma atmosfera protectora e na ausência de luz.

Podem utilizar-se quer fosfolípidos naturais quer sintéticos.

Os fosfolípidos naturais, de origem vegetal ou animal são, em particular, a fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicol, cardiolipina ou plasmalogénios que se podem obter a partir da soja e dos ovos. São ainda úteis misturas de vários fosfolípidos

tais como os produtos comercializados:

- Phospholipon (R) 100 (fosfatidilcolina natural a 95%
proveniente da soja)
- Phospholipon (R) 100 H (fosfatidilcolina de soja totalmen-
te hidrogenada a 98%)
- Phospholipon (R) 80 (fosfolípidos da soja compreenden-
do 76% de fosfatidilcolina e 12%
de fosfatidil-etanolamina).

Os fosfatideos sintéticos são, por exemplo:

di-hexadecanoilfosfatidilcolina,

ditetradecanoilfosfatidilcolina,

dióleilfosfatidilcolina,

dilinolilfosfatidilcolina,

em especial

dipalmatoilfosfatidilcolina e

dipalmatoilfosfatidilglicerol.

São agentes auxiliares, por exemplo, o coles-
terol, derivados dos ácidos biliares e seus sais, álcool ben-
zílico, óleos neutros (Migliol 812) e glicerol.

A produção das preparações de acordo com a
presente invenção são melhor ilustradas nos exemplos seguin-
tes.

EXEMPLO 1

Ebselen	0,110 g
DPPC (dipalmatoilfosfatidilcolina)	13,330 g
DPPG (dipalmatoilfosfatidilglicerol)	1,330 g
Colesterol	6,450 g
Agente tampão para pH 4	até 1000 ml

Dissolvem-se o Ebselen, DPPC, DPPG e o colesterol numa mistura de 1 parte de metanol e 1 parte de clorofórmio. Elimina-se o dissolvente e a película resultante e hidrata-se com um agente tampão sob uma atmosfera inerte. Juntam-se contas de vidro e formam-se lipossomas por agitação. Filtra-se de um modo convencional sob condições estéreis e enchem-se ampolas.

EXEMPLO 2

Ebselen	0,150 g
DPPC	18,180 g
DPPG	1,818 g
Colesterol	8,790 g
Água para injectáveis	até 1000 ml

Misturam-se os produtos e continua-se o processo como descrito no EXEMPLO 1.

EXEMPLO 3

Ebselen	0,250 g
DPPC	30,300 g
DPPG	3,030 g
Colesterol	14,650 g
Agente tampão	até 1000 ml

Misturam-se os produtos e continua-se o processo como descrito no EXEMPLO 1.

EXEMPLO 4

Ebselen	0,330 g
DPPC	39,970 g
DPPG	3,997 g
Colesterol	19,338 g
Agente tampão	até 1000 ml

Misturam-se os compostos e continua-se o processo como descrito no EXEMPLO 1.

EXEMPLO 5

Ebselen	0,400 g
DPPC	48,480 g
DPPG	4,848 g
Colesterol	23,440 g
Agente tampão	até 1000 ml

Misturam-se os compostos e continua-se o processo como descrito no EXEMPLO 1.

EXEMPLO 6

Ebselen	0,430 g
DPPC	50,170 g
DPPG	5,017 g
Colesterol	24,112 g
Agente tampão	até 1000 ml

Misturam-se os compostos e continua-se o processo como descrito no EXEMPLO 1.

EXEMPLO 7

Ebselen	0,100 g
Phospholipon (R) 100	45,215 g
desoxicolato de sódio	17,621 g
álcool benzílico	15,700 g
água para injectáveis	até 1000 ml

Dissolve-se o Ebselen e o Phospholipon 100 em etanol. Após a eliminação do dissolvente sob vazio agita-se a mistura resultante numa solução de desoxicolato de sódio. Após adição de álcool benzílico e de água como descrito no EXEMPLO 1, filtra-se a solução sob condições estéreis e enchem-se ampolas.



EXEMPLO 8

Ebselen	0,300 g
Phospholipon (R) 100	116,900 g
desoxicolato de sódio	45,900 g
álcool benzílico	15,700 g
água para injectáveis	até 1000 ml

Misturam-se os compostos e continua-se o processo como descrito no EXEMPLO 7.

EXEMPLO 9

Ebselen	0,300 g
Phosfolipon (R) 100	116,900 g
ácido glicocolínico	58,200 g
hidróxido de sódio	5,000 g
álcool benzílico	15,700 g
água para injectáveis	até 1000 ml

EXEMPLO 10

Ebselen	0,300 g
Phospholipon (R) 80	116,900 g
ácido imerocolínico	64,370 g
hidróxido de sódio	5,000 g
álcool benzílico	15,700 g
água para injectáveis	até 1000 ml

Misturam-se os compostos e continua-se o processo como descrito no EXEMPLO 7.

EXEMPLO 11

Ebselen	0,450 g
Phospholipon (R) 100	110,440 g
colato de sódio	40,125 g
álcool benzílico	15,700 g
água para injectáveis	até 1000 ml

Misturam-se os compostos e continua-se a preparação como descrito no EXEMPLO 7.

EXEMPLO 12

Ebselen	0,500 g
Phospholipon (R) 80	108,700 g
água para injectáveis	até 1000 ml

Dispersa-se o Ebselen e o phospholipon (R) 100 sob agitação em água para injectáveis. Trata-se a mistura resultante num homogeneizador de alta pressão. A filtração subsequente sob condições estéreis e o enchimento das ampolas são realizados como descrito no EXEMPLO 1.

EXEMPLO 13

Ebselen	0,420 g
Fosfolipon (R) 80	111,250 g
água para injectáveis	até 1000 ml

Misturam-se os compostos e continua-se a preparação como descrito no EXEMPLO 12.

EXEMPLO 14

Ebselen	0,200 g
lecitina	20,000 g
Migliol 812	170,000 g
glicerol	16,000 g
água para injectáveis	até 1000 ml

Dissolve-se o Ebselen no Migliol 812 na lecitina (solução I). Adiciona-se glicerol à água para injectáveis (solução II). Misturam-se ambas as soluções e tratam-se num homogeneizador de alta pressão. Esteriliza-se a emulsão resultante na autoclave e enchem-se ampolas do modo habitual.

EXEMPLO 15

Ebselen	0,500 g
lecitina	24,000 g
Migliol 812	200,000 g



glicerol	32,000 g
água para injectáveis	até 1000 ml

Misturam-se os compostos e continua-se a preparação como descrito no EXEMPLO 14.

EXEMPLO 16

Ebselen	1,000 g
lecitina	24,000 g
Migliol 812	200,000 g
glicerol	32,000 g
água para injectáveis	até 1000 ml

Misturam-se os compostos e continua-se a preparação como descrito no EXEMPLO 14.

EXEMPLO 17

Ebselen	2,000 g
lecitina	32,000 g
Migliol 812	220,000 g
glicerol	37,000 g
água para injectáveis	até 1000 ml

Misturam-se os compostos e continua-se a preparação como descrito no EXEMPLO 14.



REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de soluções parentéricas estáveis sob a forma de uma associação solúvel na água, caracterizado pelo facto de se misturar 2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-ona (Ebselen) com um fosfolípido ou com uma mistura de vários fosfolípidos e, eventualmente, um ou mais agentes auxiliares adicionais diversos, de se adicionar essa mistura a uma solução fisiológica de cloreto de sódio, de se adicionarem, eventualmente, agentes auxiliares para neutralizarem a solução obtida e, finalmente, de se esterilizar a solução resultante, encontrando-se a proporção em peso de 2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-ona e de fosfolípido ou fosfolípidos compreendida entre 1:2500 e 1:15.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo facto de se utilizarem fosfolípido(s) naturais ou sintéticos.

3.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo facto de se utilizar lecitina de soja ou lecitina de ovo ou uma sua fracção muito pura como fosfolípido natural.

4.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo facto de se utilizar fospatidil-colina, fospatidil-glicerol ou uma sua mistura como fosfolípido sintético.

5.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas sob a forma de medicamentos, caracterizado pelo facto de se misturar uma solução constituída por uma associação de 2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-ona (Ebselen) e de um ou vários fosfolípidos, preparada de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4, como ingrediente activo, com um ou mais agentes auxiliares de formulação apropriados.

Lisboa, 27 de Outubro de 1989
O Agente Oficial de Propriedade Industrial

4

R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE SOLUÇÕES PARENTÉRICAS ESTÁVEIS CON-
TENDO 2-FENIL-1,2-BENZISOSELENAZOL-3(H)-ONA"

Descreve-se um processo para a preparação de soluções paren-
téricas estáveis sob a forma de uma associação solúvel na água,
que consiste em misturar 2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-ona
(Ebselen) com um ou vários fosfolípidos e, eventualmente, um ou vã
rios agentes auxiliares.

As soluções obtidas deste modo são úteis para a preparação de
medicamentos.

Lisboa, 27 de Outubro de 1989
O Agente Oficial do Proprietário Industrial


