



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **97-01781**

(22) Data de depozit: **01.03.1996**

(30) Prioritate:

02.03.1995 GB 9504235.4
18.08.1995 GB 9517063.5

(41) Data publicării cererii:

29.07.2011 BOPI nr. 7/2011

(86) Cerere internațională PCT:

Nr. **GB 1996/00484**

(87) Publicare internațională:

Nr. **WO 96/26720 06.09.1996**

(71) Solicitant:

• **R.P. SCHERER LIMITED,**
FRANKLAND ROAD BLAGROVE,
SWINDON, WILTSHIRE, GB

(72) Inventatori:

• **BREWER FRANCESCA MARY,**
BROOMFIELD, CHURCH LANE, STOKE
POGES, SLOUGH, GB;
• **JOHNSON EDWARD STUART, WILLOW**
VALE, CASTLE END ROAD, RUSCOMBE
BERKSHIRE, GB;
• **CLARKE ANTHONY, 4 PEARCES**
MEADOW, NETTLEBED,
HENLEY-ON-THAMES, OXFORDSHIRE, GB

(74) Mandatar:

ROMINVENT S.A.
STR. ERMIL PANGRATTI NR.35,
SECTOR 1, BUCUREȘTI

(54) COMPOZIȚII FARMACEUTICE CONȚINÂND INHIBITORI AI OXIDAZEI MONOAMINE B

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un compus farmaceutic pentru administrare pe cale orală și la un procedeu pentru obținerea acestuia. Compusul conform invenției cuprinde un inhibitor de monooxidază B ca substanță activă și un excipient de condiționare pentru absorbția pregastrică a inhibitorului. Procedeu conform invenției constă din asocierea unui excipient cu substanța activă,

compusul farmaceutic rezultat fiind utilizat pentru fabricarea unui medicament pentru tratamentul și/sau profilaxia depresiei, maladiei Alzheimer sau Parkinson.

Revendicări: 20

Figuri: 7

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
 Cerere de brevet de invenție
 Nr. 97 - 01781
 Data depozit 01.03.1996

COMPUSI FARMACEUTICI CONTINAND
 INHIBITORI DE MONOAMINO-OXIDAZA B

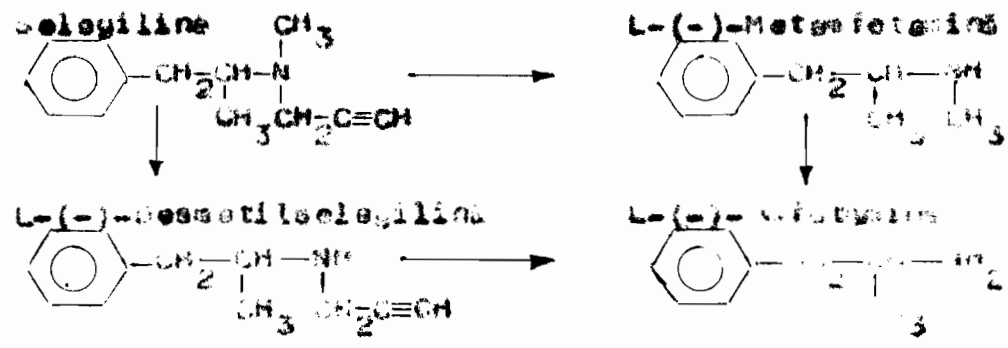
Prezenta invenție se referă la un compus farmaceutic, la un procedeu de preparare a acestui compus și la utilizarea acestui compus pentru tratamentul bolii Parkinson, depresiei și tratamentul și/sau profilaxia bolii Alzheimer.

Selegilina ((-)-N,alfa - dimetilam-2-propinil-fenetilamina) are o eficacitate cunoscută în tratamentul bolii Parkinson. Mecanismul de acțiune al selegilinei nu a fost pe deplin elucidat. Selegilina este un inhibitor ireversibil puternic al monoaminoxidazei, cu o afinitate mai mare pentru tipul B de enzimă. Monoaminoxidaza joacă un rol important în catabolismul aminelor biogene ca dopamina, noradrenalina și 5-hidroxi-triptamina (serotonina) în creier, cu creșterea prin inhibiția monoaminoxidazei de tip B (MAO-B) se poate obține amplificarea efectelor dopaminei și feniletilaminei în creierul pacienților cu boala Parkinson, ceea ce duce la îmbunătățirea controlului mișcărilor (vezi capitolul 4 din "Inhibitorii de monoaminoxidază B, Farmacologie și Utilizare Clinică în Tulburările Neurodegenerative" editată de I. Zelenski 1993, Circulașor Verlag, Basel, Elveția, de aici încolo citată "Zelenski").

Selegilina este în prezent administrată oral sub formă de tablete convenționale pentru înghițit sau sub formă unei cantități măsurate de sirop convențional pentru înghițirea rapidă. Selegilina administrată sub aceste forme este deci absorbită din tractul gastrointestinal, respectiv din stomac, intestin subțire și intestinul gros proximal (colonul proximal) pentru a trece în circulația portală hepatică și a ajunge la ficat înainte de a pătrunde în circulația sistemică. Ficatul este cunoscut drept sediul principal al conversiei selegilinei active în metabolizi, unii dintre aceștia având chiar efecte adverse. Prin urmare, prima etapă a trecerii selegilinei absorbite prin ficat este urmată de metabolizarea excesivă a medicamentului, astfel că o proporție semnificativă din doze absorbite de selegilina intactă nu mai ajunge în circulația sistemică și mai la creier. Fenomenul este cunoscut drept "efect de primă trecere" și duce la scăderea biodisponibilității selegilinei sistemice.

trate in acest mod (vezi Weinberger și alții, Clinical Pharmacology & Therapeutics, Vol. 56, no. 6, 1994, pag. 742 - 749).

În plus, este cunoscut că selegilina este metabolizată la N-desmetilselegilină, metasetamina și setetamina conform căii metabolice următoare :



și s-a sugerat că N-desmetilselegilina poate contribui la inhibiția monoaminooxidazelor (vezi Weinberger ș.a. (1993) în cap.10 din azelenyi), metasetamina și setetamina nu exercită efecte terapeutice în boala Parkinson, întrucât, deoarece metasetamina și setetamina sunt stimulante ale sistemului nervos central și cordului, prezența lor duce la apariția unor efecte secundare nedorite ca insomnia și aritmiile cardiace. Pentru minimizarea efectului stimulant asupra sistemului nervos central, formele farmaceutice de selegilina disponibile în prezent trebuie administrate cel mai târziu până la prânz, astfel încât efectul de stimulare să dispară înainte de culcare la sfârșitul zilei. Acest mod de rezolvare este departe de a fi satisfăcător.

Para - fluoro-selegilina este un analog al selegilinei cu activitate de inhibitor al monoaminooxidazei și prezintă proprietăți farmacologice foarte asemănătoare selegilinei.

Unii alți compuși, asemenea firmă și lungurii ca și selegilina, prezintă proprietăți inhibitoare ale monoaminooxidazei și unii dintre aceștia s-au dovedit utili în tratamentul bolii Parkinson, al depresiei și sau tratamentul și/sau profilaxia melancoliei. Alături de acești inhibitori ai MAO pot fi menționați : imipramina (3-(2-dimetil-etil)-N-cloropiridin-2-carbonil-1H-imidazol) ; nortriptina (2,3-dimetil-4-(2-propinil)-1H-imidazol-1-inol) ; 2-dona (N-(2-oxetil)-N-metilpropargilamine) ; 2-er (N-etil-4-(2-pentil)-N-propargilamina) ; 2-2-2-115 (2-(2-(fluorometil)-3,4-dimetoxi-benzenatamint) ; și marelilidol (1-(2-(fluoro-bora-(fluorometil) benzen)butanamină)clorhidrat).

Cate de derit din punct de vedere clinic a se găsi o cale de administrare a unor asemenea inhibitori de monoaminooxidază astfel încât biodisponibilitatea substanței active să crească și inhibiția monoaminooxidazei să fie mai precoce și pe o durată mai îndelungată.

Conform prezentei invenții este propus un compus farmaceutic

pentru administrare orală incluzând un excipient și, ca substanță activă, un inhibitor de monoaminooxidază D, caracterizat prin aceea că respectivul compus este condiționat astfel încât să se obțină absorbția pre-gastrică a substanței active.

Termenul "absorbție pre-gastrică" se referă la absorbția substanței active din porțiunea tubului digestiv situată înaintea stomacului și incluzând absorbția bucală, sublinguală, orofaringiană și esofagiană.

Capacitatea de absorbție, pre-gastrică a compusilor conținând inhibitori de MAO-A poate fi evaluată utilizându-se metoda descrisă pentru soluțiile în exemplul 3 de mai jos. Acest test este similar testului de absorbție bucală, considerat de Harris și Robinson într-un articol (J. Pharm. Sci., 1962, vol. 51, p. 1-10) ca fiind o metodă recunoscută de evaluare a absorbției bucale a medicamentelor. Astfel compusul de testat conținând doza eficientă clinic de inhibitor și medicament regăsit în cavitatea bucală timp de 1 minut înainte de a fi expectorat, este apoi clătit de trei ori cu câte 20 ml apă care sunt expectorați. Cantitatea totală de inhibitor MAO-A este apoi determinată în lichidul de clătire expectorat, utilizându-se o tehnică analitică adecvată ca HPLC, iar cantitatea de inhibitor MAO-A este apoi scăzută din cantitatea totală de medicament introdusă inițial în cavitatea bucală pentru a se determina cantitatea totală de medicament absorbită pre-gastric. Pentru a se produce o absorbție bucală semnificativă se consideră ca cel puțin 5% din cantitatea de inhibitor MAO-A a fost absorbită în timp de 1 minut, de preferință cel puțin 10% din cantitate a fost absorbită, cel mai avantajos cel puțin 15% din cantitatea de inhibitor MAO-A a fost absorbită într-un minut.

Se presupune că absorbția pre-gastrică va avea loc cu ușurință prin mucoasele orală, faringiană și esofagiană. Prin urmare, se preferă condiționarea compusului conform invenției astfel încât să fie facilitată absorbția prin mucoasele bucală, sublinguală, faringiană și/sau esofagiană. Prin urmare se preferă ca forma de condiționare a compusului conform invenției să determine menținerea substanței active în contact cu mucoasele bucală, sublinguală, faringiană și/sau esofagiană.

De preferință, compusul conform invenției este condiționat sub formă unei emulsii vâscoase, sirop sau elixir, tablete sublinguale, tablete de supt sau de mestecat, gel, pastile, soluții apoase sau non-apoase sau alte forme farmaceutice destinate să elibereze substanța activă într-o manieră controlată în salivă sau pe mucoasele bucală, faringiană și/sau esofagiană, unei forme farmaceutice cu dezagregare rapidă destinată eliberării rapide a substanței active în cavitatea bucală, sau

88

unui sistem biodezent. Prin sistem "biodezent" se înțelege o formă farmaceutică solidă sau lichidă care la temperatura corpului prezintă proprietăți de biodezență și eliberare controlată. Acest tip de formă farmaceutică poate fi o emulsie de apă în ulei a cărei fază internă este mai mare decât faza externă. Exemple ale unor asemenea sisteme biodezente pot fi găsite în US Patent No 3055303.

Studiile clinice au arătat că până la 82 % din pacienții cu boala Parkinson au dificultăți de înghițire și mulți dintre acești pacienți pierd salivă. Prin urmare, dintre formele farmaceutice prezentate mai sus sunt preferate formele cu dezagregare rapidă deoarece ele se vor desintegra rapid în cavitatea bucală, minimizând problemele prezentate. Această formă farmaceutică cu dezagregare rapidă vor fi mai ușor de luat de către pacienți și mai ușor de administrat de către personalul medical.

Un exemplu de formă farmaceutică cu dezagregare rapidă este descris în US Patent No 4833326, în care un excipient centrifugabil, de exemplu, apă, este combinat cu o substanță activă în sistemul obținut rezultând un gel sub formă de tip "wet" de zahăr. Acest sistem este utilizat și comprimat realizând o formă farmaceutică solidă care prezintă o dezagregare rapidă.

Un alt exemplu este prezentat în US Patent No 5125488 care prezintă un sistem matricial cu dezagregare rapidă preparat prin solidificarea inițială a unui sistem generator al matriciei dispersat într-un prim solvent și punerea ulterior în contact a matriciei solidificate cu un al doilea solvent care este miscibil cu primul solvent la o temperatură mai mică decât punctul de solidificare al primului solvent, elementele generatoare ale matriciei și substanța activă fiind insolubile în al doilea solvent, prin această procedură se obține un sistem matricial cu dezagregare rapidă.

Un alt exemplu este prezentat în US Patent No 5279333, prezintă o formă farmaceutică cu dezagregare rapidă care include o structură poroasă realizată într-un gel hidratat sau matricial exprimat în soluție care a fost hidratat cu apă, rigidizat în starea hidratată cu un agent de rigidizare și dehidratat cu un solvent organic lichid la o temperatură de 0 °C sau mai joasă obținându-se porozitatea prin extragerea lichidului de hidratare.

Un alt exemplu este prezentat în US Patent No 5312766 (EP/99 3/01531) descrie o formă farmaceutică cu eliberare foarte scăzută realizată prin solidificarea cu apă a substanțelor active și compoziției generatoare ale matriciei și a substanței active, urmată de îndepărtarea apei prin curent de aer sau uscarea în vid.

Un alt exemplu este prezentat în US Patent No 5298251 prezintă forme farmaceutice cu dezagregare rapidă care includ o rețea matricială în colaps parțial care a fost

uscată în vid deasupra temperaturii de colaps a matricii, totuși matricia este de preferință cel puțin parțial uscată sub punctul de solidificare.

Cererea internațională No 91/04757 (PCT/US90/05206) prezintă forme farmaceutice cu dezagregare rapidă care conțin un agent de dezintegrare efervescent care la contactul cu saliva determină dezintegrarea rapidă a formei farmaceutice și dispersia substanței active în cavitatea bucală.

Termenul "formă farmaceutică cu dezagregare rapidă" reunește deci toate tipurile de forme farmaceutice descrise în paragrafele precedente, este însă de preferat ca forma farmaceutică cu dispersie rapidă să fie de tipul descris în UK Patent No 1548022, adică o formă farmaceutică solidă cu dezagregare rapidă incluzând o rețea formată din substanța activă și un excipient hidrosolubil sau dispersabil în apă care este inert față de substanța activă, rețeaua fiind dizolvată prin sublimarea solventului dintr-o compoziție în stare solidă, compoziția incluzând substanța activă și o soluție de excipient într-un solvent.

Compusul conform invenției se dezintegrează și, referință la invenția în discuție, în particular, după 1-9 secunde, după introducerea în cavitatea bucală.

În cazul tipului preferat de formă farmaceutică descris mai sus, compusul va conține de preferință, în afara substanței active, agenți de formare a matriciei compoziți secundari, agenți de formare a matriciei care pot fi utilizați în prezenta invenției includ substanțe derivate din proteine animale sau vegetale care ar fi gelatine, caseină și proteine din ouă de păsă, și/sau și psyllium ; geluri precum acacia, guar, agar și xantani ; polisacaride ; alginat ; carboximetilceluloză ; caragennine ; dextrani ; pectine ; coliziari sintetici precum celulozile pirrolidone ; și coliziari sintetice, cationice sau anionice precum gelatină-acacia.

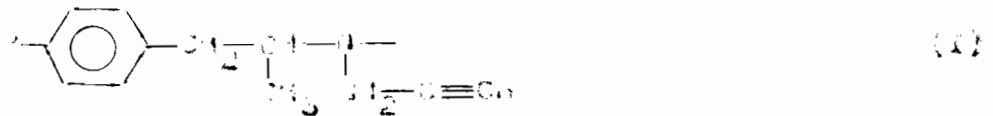
Alți agenți de formare a matriciei care pot fi utilizați în prezenta invenției sunt zaharuri precum amiloză, inulina, lactoză, siac-tara și trehaloză ; glucide ciclice precum ciclodextrine ; saruri ionic-gonice precum fosfatul de sodiu, clorura de sodiu și silicați de aluminiu și siliceoză și/sau între 2 și 10 stadii de carboxilare precum glicina, L-alanină, L-valină, L-leucină, L-isoleucină, L-hidrovalină, L-histidină, L-leucina și L-fenilalanina.

Alți agenți de formare a matriciei pot fi încorporați în soluție sau suspensie înainte de solidificare. Agentul de formare a matriciei poate fi adăugat în prezența sau în absența unui surfactant. În stadiul de formare a matriciei, agentul de formare poate facilita și, întrucât dizolvarea oricărei substanțe active în soluție sau suspensie

aceasta reprezintă un avantaj în cazul substanțelor active care nu sunt suficiente să se soluție în apă și trebuie prin urmare să fie suspendate.

În compusul farmaceutic pot fi încorporați compuși secundari precum conservanți, antioxidanți, surfactanți, promotori ai vâscozității, coloranți, agenți aromatizanți, modificatori de pH, edulcoranți sau agenți de îmbunătățire a gustului. Agenții coloranți pot fi oxizi de fier (roșu, negru și galben) sau coloranți cu C precum albastru no 2 FD & C și roșu no 40 FD & C produși de Allis & Overard. Agenții aromatizanți pot fi reprezentați de menta, lavandă, lemn-dulce, portocală, lămâie, grapefruit, caramizi, vanilie, cireșe și struguri și combinații ale acestor arome. Modificatorii de pH includ acizii citric, acidul tartric, acidul fosforic, acidul clorhidric și acidul maleic. Edulcoranții pot fi reprezentați de aspartam, acesulfam K și inozitol. Agenții de îmbunătățire a gustului pot fi bicarbonat de sodiu, rășini schimbătoare de ioni, ca și cei care includ ciclodextrina, substanțe active adsorbite sau microencapsulate.

Compușii farmaceutici preferați conform prezentei invenții având un efect inhibitor activ al MAO-B de conținând următoarea formulă generală:



sau o sare a acestuia (prin adăugarea de acid), unde X reprezintă un atom de hidrogen sau de preferință o grupare metil, iar Y reprezintă un atom de fluor sau de preferință un atom de hidrogen. În mod special se preferă ca X să fie o grupare metil iar Y un atom de hidrogen, adică inhibitorul activ al monoaminooxidazei să fie selegilina.

Selegilina sau para-fluoroselegilina adsorbite în regiunea gastrică a tubului digestiv dintr-un compus conform prezentei invenții vor trece direct în circulația sistemică, evitându-se metabolizarea hepatică. Prin urmare formarea rapidă inițială de metaboliți cu efecte nedorite este redusă iar biodisponibilitatea selegilinei active sau a para-fluoroselegilinei este crescută. Astfel se obțin așa multe avantaje. De exemplu, prin creșterea biodisponibilității selegilinei sau para-fluoroselegilinei dozarea acestora pot fi reduse în timp ce efectul farmacologic dorit rămâne același. Astfel se obține o reducere suplimentară a producției de metaboliți nedoriti, iar în cazul selegilinei o reducere corespunzătoare a efectelor stimulatorii ale metamfetaminei și amfetaminei asupra sistemului nervos central și cordului. În consecință, în cazul compuşilor farmaceutici conform invenției nu sunt necesare restricții privitoare la orarul administrărilor.

În cazul selegilinei și analogilor săi având formula (I) de mai sus, substanța activă este prezentă în compoziție în proporție de

B

1 până la 30 mg, de preferință între 1 și 20 mg din greutatea compoziției. De preferență asocierea cu principiul activ să fie prezent în compoziție în cantitate de 0,25 până la 30 mg, de preferință între 0,5 și 10 mg, în special între 1 și 5 mg.

În cazul altor inhibitori de MAO-B, aceștia vor fi prezenți în concentrații eficiente din punct de vedere clinic.

Opțiunea cea propusă din punct de vedere de preparare a unui compus farmaceutic este cea care a fost definită mai sus, constând în asocierea unui excipient cu un inhibitor activ al MAO-B.

Opțiunea mai propusă este un compus precum cel definit mai sus utilizat pentru tratarea bolii Parkinson.

Un alt motiv pentru care s-a optat pentru această para-florhidroxilamină este faptul că este un inhibitor selectiv al MAO-B, ceea ce înseamnă că este mai puțin toxic decât MAO-A inhibitorii. În plus, este un inhibitor de MAO-B selectiv deoarece MAO-B este prezent în cantități mici în țesutul cerebral, în timp ce MAO-A este prezent în cantități mari. În plus, MAO-B este prezent în cantități mici în țesutul cerebral, în timp ce MAO-A este prezent în cantități mari. În plus, MAO-B este prezent în cantități mici în țesutul cerebral, în timp ce MAO-A este prezent în cantități mari.

În aceste motive, s-a sugerat că inhibitorii de MAO-B pot fi utilizați în tratamentul depresiei deoarece inhibiția MAO-B va crește nivelul de serotonină și dopamină în creier. În practică însă s-a observat că, pentru ameliorarea simptomelor depresiei, dozele mari de MAO-B inhibitori (cum ar fi selegilina 30-60 mg pe zi) pe perioade lungi (de exemplu o săptămână) necesită doze mici de MAO-B inhibitori însoțite de MAO-B inhibitori de tip MAO-A ca să se evite efectele adverse. În plus, selegilina este un inhibitor al MAO-B și MAO-A, ceea ce înseamnă că este mai puțin selectiv decât MAO-B inhibitorii. În plus, selegilina este un inhibitor al MAO-B și MAO-A, ceea ce înseamnă că este mai puțin selectiv decât MAO-B inhibitorii. În plus, selegilina este un inhibitor al MAO-B și MAO-A, ceea ce înseamnă că este mai puțin selectiv decât MAO-B inhibitorii.

Ca alternativă, s-a propus administrarea unor doze mici de selegilina (10 mg) asociate cu fenilalanina (200 mg), care este precursorul provelor din alimente al fenilalaninei, ca această combinație de selegilina și fenilalanina, prin această interacțiune, să stimuleze sinteza fenilalaninei, iar fenilalanina să stimuleze sinteza serotoninei, în consecință nivelul fenilalaninei în creier crește și astfel nivelul serotoninei să se îmbunătățească. Este necesară însă administrarea și a altor substanțe,

82

*

... ..

... ..
... ..
... ..

... ..
... ..
... ..

... ..
... ..
... ..

... ..
... ..
... ..

... ..
... ..
... ..

TABELUL I

selegilina N-desmetilselegilina metamfetamina amfetamina

AUC				
exemplul I	6,93	36,58	219,43	104,85
Novergan	0,83	35,80	234,91	108,01
C _{max}				
exemplul I	5,17	14,47	8,90	3,01
Novergan	0,86	17,36	10,59	3,54
T _{max}				
exemplul I	0,33	0,71	2,40	5,40
Novergan	0,58	0,72	2,16	4,16

Legendă
 AUC = suprafața subraficului curbei concentrație/timp (ng.h/ml)
 C_{max} = concentrația plasmatică maximă (ng/ml)
 T_{max} = momentul apariției C_{max} (h)

Din figurile 1-4 și tabelul I reiese că biodisponibilitatea selegilinei din compusul conform exemplului I este de opt ori mai mare decât a selegilinei provenite din "Novergan", deși ambii compuși au conținut aceeași cantitate de selegilină drept principiu activ. De asemenea, biodisponibilitatea N-desmetilselegilinei este asemănătoare pentru cei doi compuși. Biodisponibilitățile metamfetamnei și amfetamnei, metaboliți ce nu contribuie la efectul terapeutic, sunt asemănătoare pentru compusul conform exemplului I și Novergan. Datorită biodisponibilității mult mai mari a selegilinei provenite din compusul conform exemplului I, se presupune însă ca doza de selegilină poate fi semnificativ redusă, prin aceasta reducându-se cantitatea de metaboliți cu efect stimulator asupra sistemului nervos central și cordului precum și efectele adverse ale acestora, în timp ce se mențin nivelele plasmatică dorite de selegilină și deci efectele terapeutice asociate inhibiției monoaminooxidazei de tip B.

În tabelul I raportul dintre AUC pentru selegilină și AUC pentru N-desmetilselegilină a fost 0,0233 pentru compusul "Novergan", indicând clar metabolizarea excesivă a selegilinei când este administrată sub o formă farmaceutică disponibilă în prezent. Raportul AUC corespunzător compusului din exemplul I a fost de 0,1894. Aceasta demonstrează că prin absorbția pregastrică a selegilinei, o proporție mai mare din doza administrată ajunge în sânge în forma nemetabolizată, se demonstrează de asemenea că raportul AUC selegilină : N-desmetilselegilină poate fi utilizat drept indicator al gradului de absorbție pregastrică al com-

pușilor conținând selegilina fabricați conform prezentei invenții. În general se preferă ca raportul dintre AUC pentru selegilina și AUC pentru 5-metilseligilina să fie mai mare de 0,05, de preferință mai mare de 0,075 și cel mai avantajos mai mare de 0,10.

EXEMPLUL 3 STUDIUL PRIVITOR LA ASORONIA PREGĂTITĂ

Scopul acestui studiu a fost evaluarea asoroniei sublinguale a compuşilor conținând selegilina clorhidrat produși conform procedurii prezentat în exemplul 1. Ca sursă pentru gradul de asoronie gastro-intestinală al selegilinei a fost utilizat profilul farmacocinetic al selegilinei clorhidrat provenit din compusul disponibil comercial "Lidapryl" fabricat de Somerset Pharmaceuticals Inc. 777 South Harbour Island Boulevard, Suite 880, Tampa, Florida. De asemenea, studiul a urmărit comparația excreției urinare pe 24 ore a feniletilaminei și acidului 5 - hidroxiindolacetic (5-HIAA) la subiecții cărora li s-a administrat asemenea compuşii.

Acesta a fost un studiu randomizat deschis triplu încrucișat pe voluntari, derulat astfel: uneprozece subiecți de ambele sexe, cu vârste între 45 și 62 ani, dându-și consimțământul informat scris, au fost supuși unui examen medical amănunțit pentru a se stabili oportunitatea participării lor la studiu. Subiecții au primit tratamentul următor în ordinea dictată de un program de randomizare predefinit:

- 1) 2 x 5 mg Lidapryl tablete, administrate cu 150 ml apă (Lidapryl 100mg)
- 2) 2 x 5 mg selegilina tablete, produsă conform exemplului 1, menținute în cavitatea bucală un minut și apoi expectorate iar gura clătită cu 3 x 25 ml apă expectorată ulterior (exemplul 1 (2,96 mg))
- 3) 2 x 5 mg selegilina tablete, produsă conform exemplului 1, menținute în cavitatea bucală timp de un minut și apoi înghițite (exemplul 1 (10 mg))

Au fost prelevate probe de sânge pentru determinarea parametrilor farmacocinetici înainte de administrarea drogurilor și apoi după 0,08 ; 0,16 ; 0,25 ; 0,5 ; 0,75 ; 1 ; 1,5 ; 2 ; 3 ; 4 ; 6 și 12 ore. Au fost colectate probe de urină imediat înainte de administrarea drogurilor și pe perioadele 0-2 ore, 2-4 ore, 4-6 ore, 6-12 ore și 12-24 ore.

A fost analizată concentrația selegilinei în probele de sânge și de urină și concentrațiile feniletilaminei și 5 - hidroxiindolacetatului (5-HIAA) în probele de urină. Concentrația selegilinei a fost de asemenea măsurată în salivă și apăscăturile bucale.

Feniletilamina este substratul principal al monoaminooxidazei de tip B (MAO-B) și în consecință excreția sa crește când MAO-B este inhibată. 5 - HIAA metabolitul rezultat prin acțiunea MAO-A asupra

5 - hidroxitriptamină (serotoninei) . Când MAOA este inhibată, nivelul 5 -HIAA excretat scade.

Rezultatele studiului sunt prezentate grafic în figurile 5, 6 și 7. Când tabletele produse conform exemplului 1 au fost reținute în cavitatea bucală timp de 1 minut iar saliva expectorată, în spălăturile bucale a fost măsurată o concentrație medie echivalentă cu 7,04 mg selegilina clorhidrat. Rezultă că o cantitate medie de 2,96 mg selegilina clorhidrat a fost absorbită pregastric prin acest tratament. Subiecții au primit prin urmare 2,96 mg sau 10 mg selegilina clorhidrat din compusul realizat conform exemplului 1 și 10 mg selegilina din compusul eldepryl. Figura 5 este un grafic al concentrației plasmatice a selegilinei în raport cu timpul, proba de sânge fiind prelevată atât pentru compusul expectorat cât și pentru cel înghițit realizat conform exemplului 1 (exemplul 1 (echivalent cu 2,96 mg) și exemplul 1 (10 mg)) și pentru compusul condiționat sub formă de tablete "eldepryl" 10 mg. Figura 6 prezintă excreția urinară cumulată a acidului 5-hidroxi indolacetic pe timp de 24 ore. Figura 7 prezintă excreția urinară cumulată a feniletilaminăi pe timp de 24 ore.

Din figura 6 reiese că biodisponibilitatea selegilinei din dozele de 2,96 mg (expectorată) și 10 mg (înghițită), produse conform exemplului 1, este mult mai mare decât cea a selegilinei din compusul "eldepryl" în ciuda faptului că unul dintre compuși (exemplul 1 (10 mg "înghițit")) conține aceeași cantitate de principiu activ ca și "eldepryl" iar compusul expectorat a echivalat cu mai puțin de o treime din cantitatea principiului activ prezentă în "eldepryl". Mai mult, din figura 7 se observă că creșterea biodisponibilității este asociată cu creșterea dependentă de doză a excreției urinare a feniletilaminăi. Acesta a fost un rezultat surprinzător deoarece creșterea excreției feniletilaminăi se datorează inhibiției monoaminooxidazei și iar până acum se credea că 10 mg selegilina sub formă de tablete standard (adică "eldepryl") ar fi suficientă pentru a determina inhibiția maximă a monoaminooxidazei și în primele 24 ore. În plus, viteze mai mare de excreție a feniletilaminăi în figura 7 pentru exemplul 1 (10 mg "înghițit") și exemplul 1 (2,96 mg "expectorat") față de compusul "eldepryl" indică o viteză mai mare de inhibiție a monoaminooxidazei și în comparație cu compușii anteriori și în consecință o ameliorare mai precoce a simptomelor bolii Parkinson, maladiei Alzheimer și depresiei nervoase ar putea fi posibilă.

Lipsa inhibiției monoaminooxidazei A prin tratamentul cu compusul conform exemplului 1 (10 mg "înghițit") și (2,96 mg "expectorat") a fost confirmată prin analiza probelor de urină pentru determinarea concentrației de acid 5-hidroxiindolacetic, care este metabolitul 5 -

hidroxitriptamină (serotonina) care reprezintă substratul principal pentru monoaminooxidaza A (vezi figura 6). Concentrațiile urinare de acid 5-hidroxiindolacetic au fost similare după administrarea compusului realizat conform Exemplului 1 (10 mg "înghițit" și 2,96 mg "expectorat") și a compusului "Eldopryl", ceea ce arată că inhibiția MAO-A nu a fost mai puternică în cazul compusilor produși conform Exemplului 1 decât în cazul tabletelor standard, în ciuda biodisponibilității mult mai mari a selegilinei.

Datorită biodisponibilității mai mari a selegilinei din compusul realizat conform Exemplului 1 (10 mg "înghițit" și 2,96 mg "expectorat"), se preconizează o reducere semnificativă a dozei de selegilină; astfel se va reduce semnificativ cantitatea de metaboliți neoriși cu efectele lor adverse, în timp ce efectele terapeutice asociate cu inhibiția monoaminooxidazei B vor fi în continuare exercitate.

În exemplele următoare sunt prezentați compusi ce pot fi realizați utilizându-se procedurile descrise în Exemplul 1 și care promovează absorbția pregastrică a selegilinei și altor inhibitori ai MAO-B :

EXEMPLUL 4

<u>Ingredient</u>	<u>Greutate (mg)</u>	<u>% din greutatea compoziției</u>
Apă purificată EP/USP*	221,625	88,65
Selegilină clorhidrat	5,000	2,00
Colatină EP/USNF	11,250	4,50
Manitol EP/USP	8,125	3,25
Apartea EP/USNF	1,250	0,50
Aromă grapefruit 502.106/A	0,750	0,30
Acid citric EP/USP	1,250	0,50
<u>Galben AD-22901 opatint</u>	<u>0,750</u>	<u>0,30</u>
TOTAL	250,000	100,00

*Aste îndepărtat în timpul procesului de liofilizare

EXEMPLUL 5

<u>Ingredient</u>	<u>Greutate (mg)</u>	<u>% din greutatea compoziției</u>
Apă purificată EP/USP*	224,125	89,65
Selegilină clorhidrat	5,000	2,00
Colatină EP/USNF	9,375	3,75
Manitol EP/USP	7,500	3,00
Aromă grapefruit 502.106/A	0,750	0,30
Acid citric EP/USP	1,250	0,50
<u>Galben AD-22901 opatint</u>	<u>0,750</u>	<u>0,30</u>
<u>Acesulfam K</u>	<u>1,250</u>	<u>0,50</u>
TOTAL	250,000	100,00

* Este îndepărtată în timpul procesului de liofilizare

77

EXEMPLUL 6

<u>Ingredient</u>	<u>Greutatea (mg)</u>	<u>% din greutatea compoziției</u>
Apă purificată EP/USP*	219,500	87,80
Selegilină clorhidrat	5,000	2,00
Gelatină EP/USNF	10,000	4,00
Manitol EP/USP	7,500	3,00
Aspartam EP/USNF	1,000	0,40
Glicină USP	2,500	1,00
Acid citric EP/USP	1,250	0,50
Galben AD-2290I Opatint	0,750	0,30
<u>Aromă lămâie 59,15 /AP</u>	<u>2,500</u>	<u>1,00</u>
TOTAL	250,000	100,00

* Este îndepărtată în timpul procesului de liofilizare

EXEMPLUL 7

<u>Ingredient</u>	<u>Greutatea (mg)</u>	<u>% din greutatea compoziției</u>
Apă purificată EP/USP*	223,625	89,45
Selegilină clorhidrat	5,000	2,00
Gelatină EP/USNF	10,000	4,00
Manitol EP/USP	7,500	3,00
Aspartam EP/USNF	0,750	0,30
Aromă grapefruit 502.106/A	0,750	0,30
Acid citric EP/USP	1,250	0,50
Galben AD-2290I Opatint	0,750	0,30
Para-metil benzoat de sodiu EP/USNF	0,250	0,10
Para-propil benzoat de sodiu EP/USNF	0,125	0,05
	<u>250,000</u>	<u>100,00</u>

* Este îndepărtată în timpul procesului de liofilizare

EXEMPLUL 8

<u>Ingredient</u>	<u>Greutatea (mg)</u>	<u>% din greutatea compoziției</u>
Apă purificată EP/USP*	219,125	87,65
Selegilină clorhidrat	5,000	2,00
Gelatină EP/USNF	10,625	4,25
Manitol EP/USP	6,875	2,75
Aspartam EP/USNF	1,250	0,50
Glicină USP	5,000	2,00
Aromă grapefruit 502.106/A	0,750	0,30
Acid citric EP/USP	0,625	0,25
Galben AD-2290I Opatint	0,750	0,30
	<u>250,000</u>	<u>100,00</u>

EXEMPLUL 9

<u>Ingredient</u>	<u>Greutatea (mg)</u>	<u>% din greutatea compoziției</u>
Apă purificată EP/USP*	216,750	86,7
Delegilina clorhidrat	5,000	2,0
Gelatina EP/USNF	10,000	4,0
Manitol EP/USP	7,500	3,0
Aspartat EP/USNF	1,250	0,5
Glicina USP	3,750	1,5
Acid citric EP/USP	1,250	0,5
Galben AU-22901 Upatint	0,750	0,3
Acosulfam K	1,250	0,5
<u>Aromă lămâie 59.15/AP</u>	<u>2,500</u>	<u>1,0</u>
TOTAL	250,000	100,0

* este îndepărtată în timpul procesului de liofilizare

EXEMPLUL I

<u>Ingredient</u>	<u>Greutatea (mg)</u>	<u>% din greutatea compoziției</u>
Apă purificată EP/USP*	215,875	86,35
Mofejilina	12,000	4,80
Gelatina EP/USNF	10,000	4,00
Manitol EP/USP	8,125	3,25
Aspartat EP/USNF	1,250	0,50
Aromă grapefruit 502.106/A	0,750	0,30
Glicina USP	1,250	0,50
<u>Galben AU-22901 Upatint</u>	<u>0,750</u>	<u>0,30</u>
TOTAL	250,000	100,00

* este îndepărtată în timpul procesului de liofilizare

EXEMPLUL II

<u>Ingredient</u>	<u>Greutatea (mg)</u>	<u>% din greutatea compoziției</u>
Apă purificată EP/USP*	797,500	79,75
Lazarexidă	100,000	10,00
Gelatina EP/USNF	45,000	4,50
Manitol EP/USP	35,000	3,50
Aromă lămâie 59.15/AP	5,000	0,50
Glicina USP	10,000	1,00
Aspartat EP/USNF	7,500	0,75
TOTAL	1000,000	100,00

* este îndepărtată în timpul procesului de liofilizare

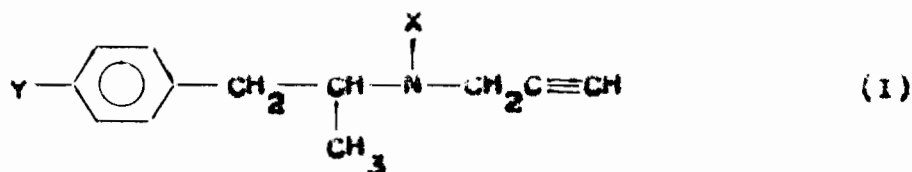
REVENDIRI

1. Compus farmaceutic pentru administrare pe cale orală cuprinzând un excipient și, ca substanța activă, un inhibitor de monoaminooxidază B, caracterizat prin aceea că respectivi compus este condiționat astfel încât să se promoveze absorbția pre-gastrică a inhibitorului de monoaminooxidază B.

2. Compus farmaceutic conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că este condiționat astfel încât să se promoveze absorbția inhibitorului de monoaminooxidază B prin mucoasele bucală, sublinguală, faringiană și/sau esofagiană.

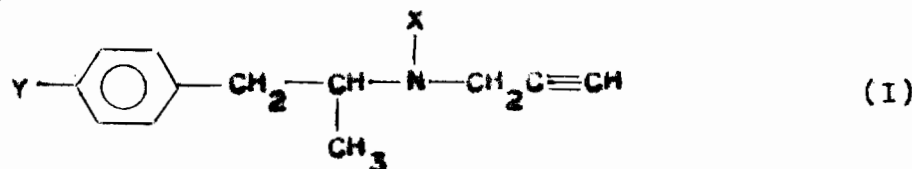
3. Compus farmaceutic conform revendicării 1 sau 2, caracterizat prin aceea că este condiționat astfel încât cel puțin 5 %, de preferință cel puțin 10 % și cel mai avantajos cel puțin 15 % din inhibitorul de monoaminooxidază B este absorbit în timp de un minut în cadrul testului de absorbție bucală descris mai sus.

4. Compus farmaceutic conform oricăreia dintre revendicările precedente, caracterizat prin aceea că inhibitorul de monoaminooxidază B este selectat dintre mofegilină, rasagilină, lazabemidă, 2 - GUMP, M-2-PP, MOL - 72145, compuși având formula generală :



în care X reprezintă un atom de hidrogen sau o grupare metil iar Y reprezintă un atom de fluor sau de hidrogen, și săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale inhibitorilor de monoaminooxidază B respectivi.

5. Compus farmaceutic conform revendicării 4, caracterizat prin aceea că inhibitorul de monoaminooxidază B este un compus având formula generală :



în care X și Y sunt definiți ca în revendicarea 4.

6. Compus farmaceutic conform revendicării 5, caracterizat prin aceea că X reprezintă o grupare metil iar Y reprezintă un atom de hidrogen.

7. Compus farmaceutic conform revendicărilor 5 sau 6, caracterizat prin aceea că substanța activă este prezentă într-o cantitate de 1 până la 30 % din greutatea compusului.

8. Compus farmaceutic conform revendicărilor 5 - 7 , caracterizat prin aceea că substanța activă este prezentă în cantitate de 0,25 până la 30 mg .

9. Compus farmaceutic conform revendicărilor 6, 7 sau 8 pendin te de revendicarea 6, caracterizat prin aceea că este condiționat astfel încât raportul arilor sufragricelor curbelor concentrație plasmatică - timp pentru selegilină și N-desmetilselegilină este mai mare de 0,05 , de preferință mai mare de 0,075 și cel mai avantajos mai mare de 0,10 .

10. Compus farmaceutic conform oricăreia dintre revendicările precedente , caracterizat prin aceea că este condiționat sub formă unei emulsii vâscoase, sirop sau elixir, tablete sublinguale, tablete de supt sau de mestecat, gel, pastile, soluții apoase sau non-apoase sau altă formă farmaceutică destinată a elibera substanța activă într-o manieră controlată în salivă sau pe mucoasele bucală, faringiană și/sau esofagiană, unei forme farmaceutice cu dezagregare rapidă destinată eliberării rapide a substanței active în cavitatea bucală , sau unui sistem bioaderent.

11. Compus farmaceutic conform revendicării 10, caracterizat prin aceea că este condiționat ca o formă farmaceutică solidă cu dezagregare rapidă incluzând o rețea formată din substanța activă și un excipient hidrosolubil sau dispersabil în apă care este inert față de substanța activă, rețeaua fiind obținută prin sublimarea solventului dintr-o compoziție în stare solidă, compoziția incluzând substanța activă și o soluție de excipient într-un solvent.

12. Compus farmaceutic conform revendicării 10, caracterizat prin aceea că se dezintegrează în una până la zece secunde după plasa rea în cavitatea bucală.

13. Compus farmaceutic pentru administrare pe cale orală , cuprinzând un excipient și selegilină ca substanță activă , c a r e c a r a c t e r i z a t p r i n a c e a c a e s t e c o n d i ț i o n a t c a o f o r m ă farmaceutică solidă cu dezagregare rapidă incluzând o rețea formată din selegilină și un excipient hidrosolubil sau dispersabil în apă care este inert față de selegilină, rețeaua fiind obținută prin sublimarea solventului dintr-o compoziție în stare solidă, compoziția incluzând selegilină și o soluție de excipient într-un solvent.

14. Compus farmaceutic pentru administrare pe cale orală , cu-

prinzând salegilină într-o formă farmaceutică solidă cu dezagregare rapidă care se dezintegrează în una până la zece secunde după plasarea în cavitatea bucală.

15. Compus farmaceutic conform oricăreia dintre revendicările precedente destinat utilizării în tratamentul bolii Parkinson.

16. Utilizare a unui compus conform oricăreia dintre revendicările 1 - 14 pentru fabricarea unui medicament destinat tratamentului și/sau profilaxiei depresiei nervoase.

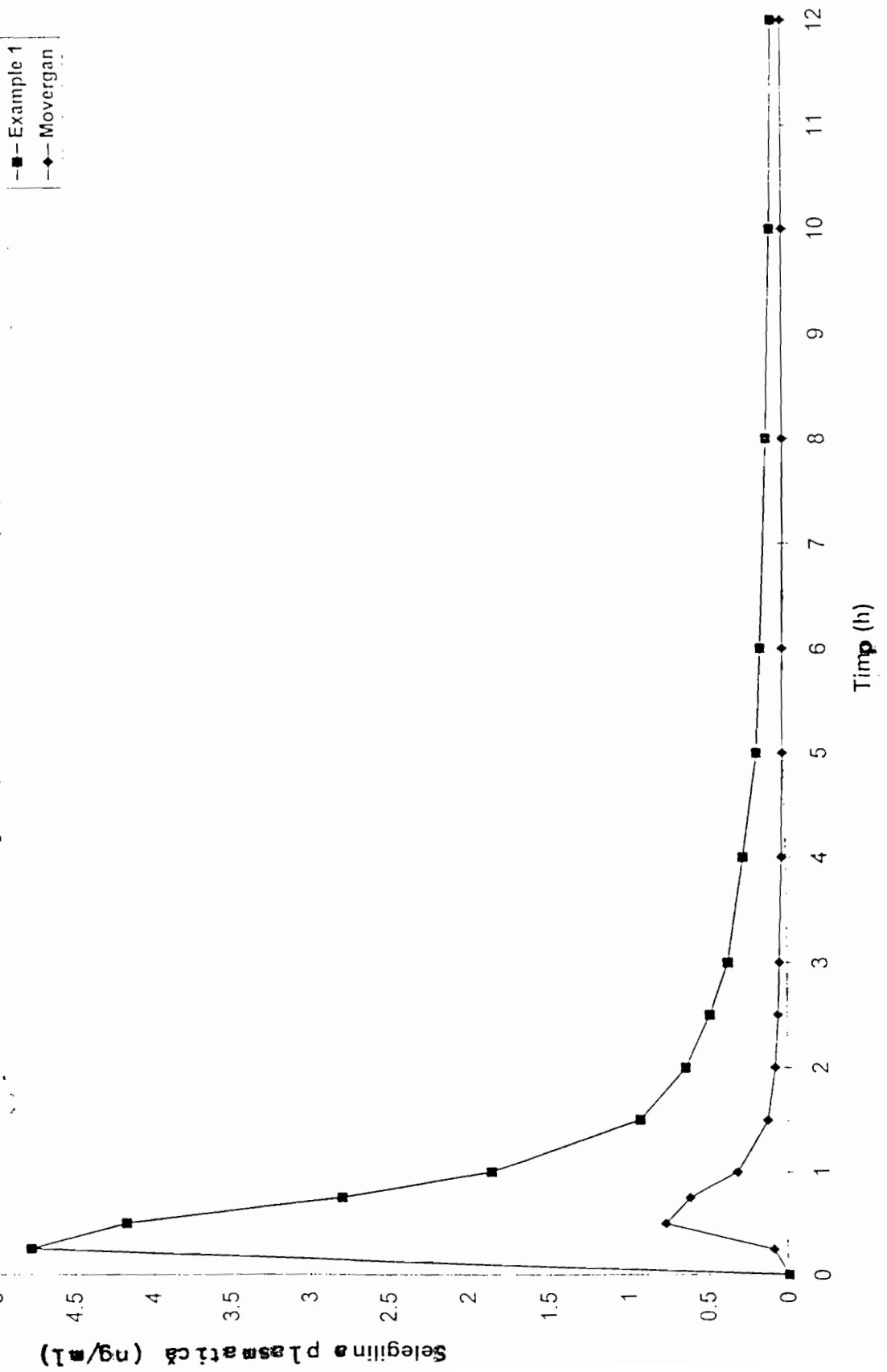
17. Utilizare a unui compus conform oricăreia dintre revendicările 1 - 14 pentru fabricarea unui medicament destinat tratamentului și/sau profilaxiei maladiei Alzheimer.

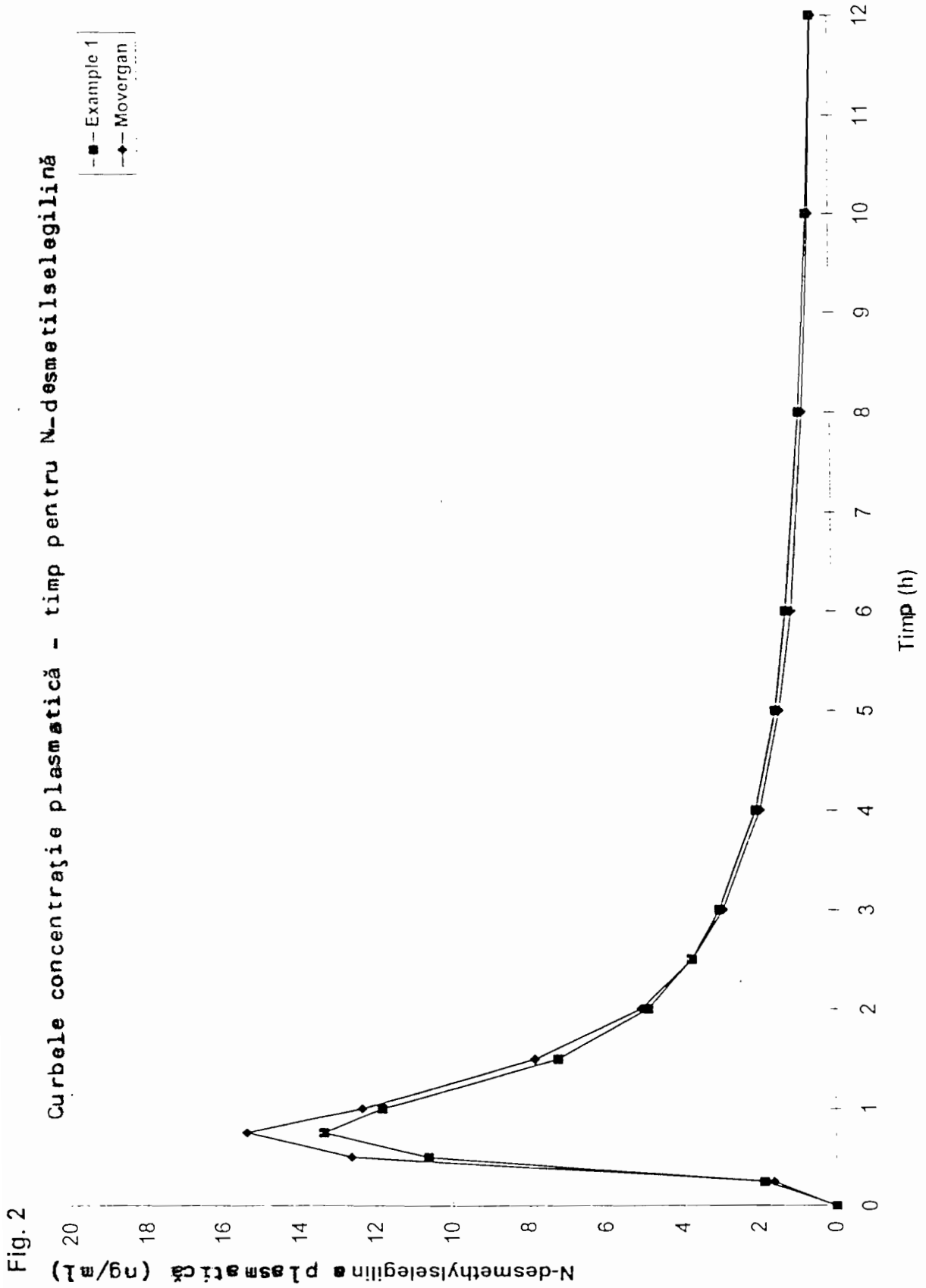
18. Utilizare a unui compus conform oricăreia dintre revendicările 1 - 14 pentru fabricarea unui medicament destinat creșterii nivelului de feniletilamină în organism.

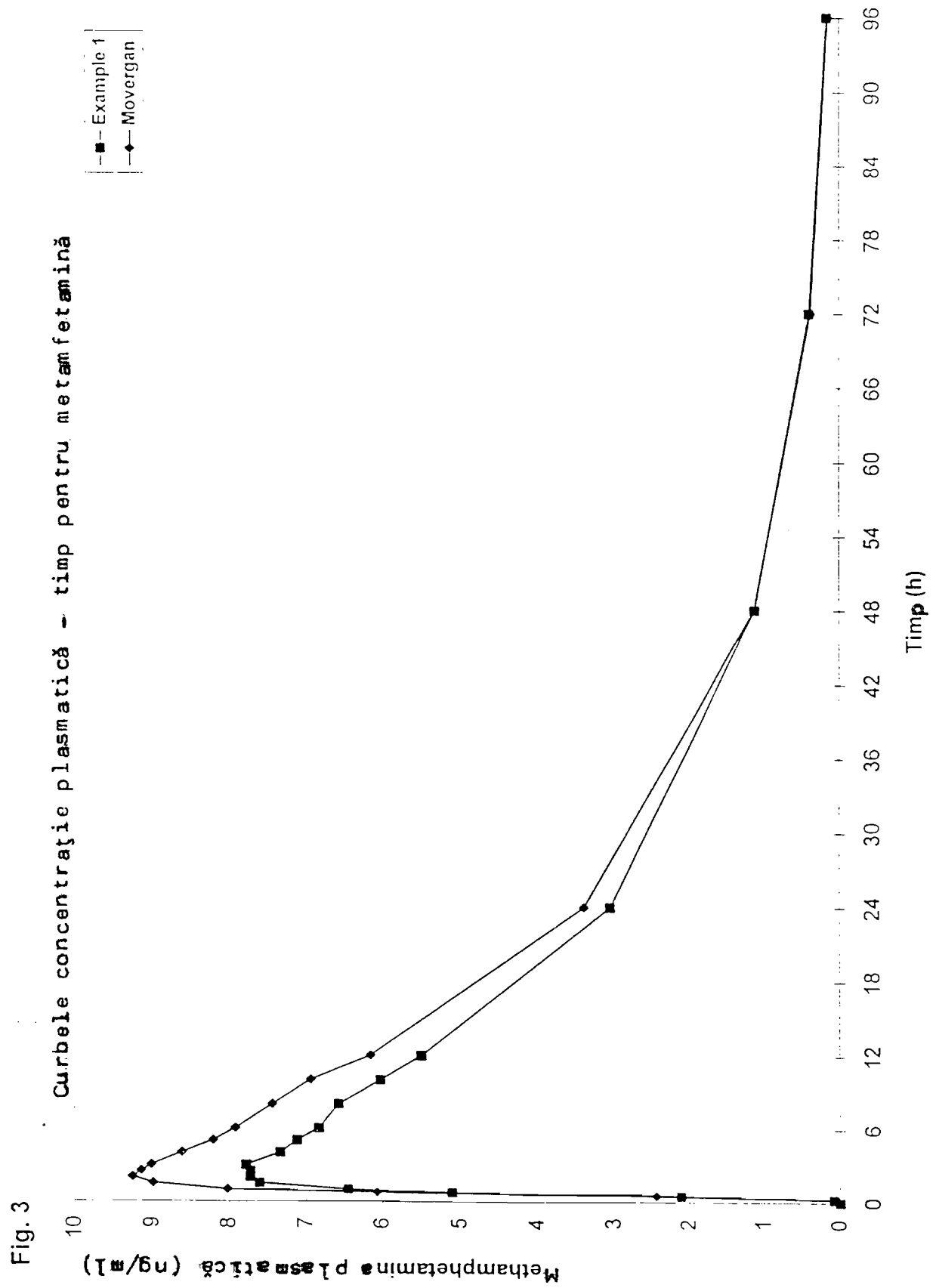
19. Utilizare a unui compus conform oricăreia dintre revendicările 1 - 14 pentru fabricarea unui medicament destinat tratamentului unei boli asociate cu nivele subnormale de feniletilamină în organism.

20. Procesul de preparare a unui compus farmaceutic conform oricăreia dintre revendicările precedente, incluzând asocierea unui excipient cu substanța activă respectivă.

Fig. 1 Curbele concentrație plasmatică - timp pentru selegilină







Curbele concentrație plasmatică - timp pentru amfetamină

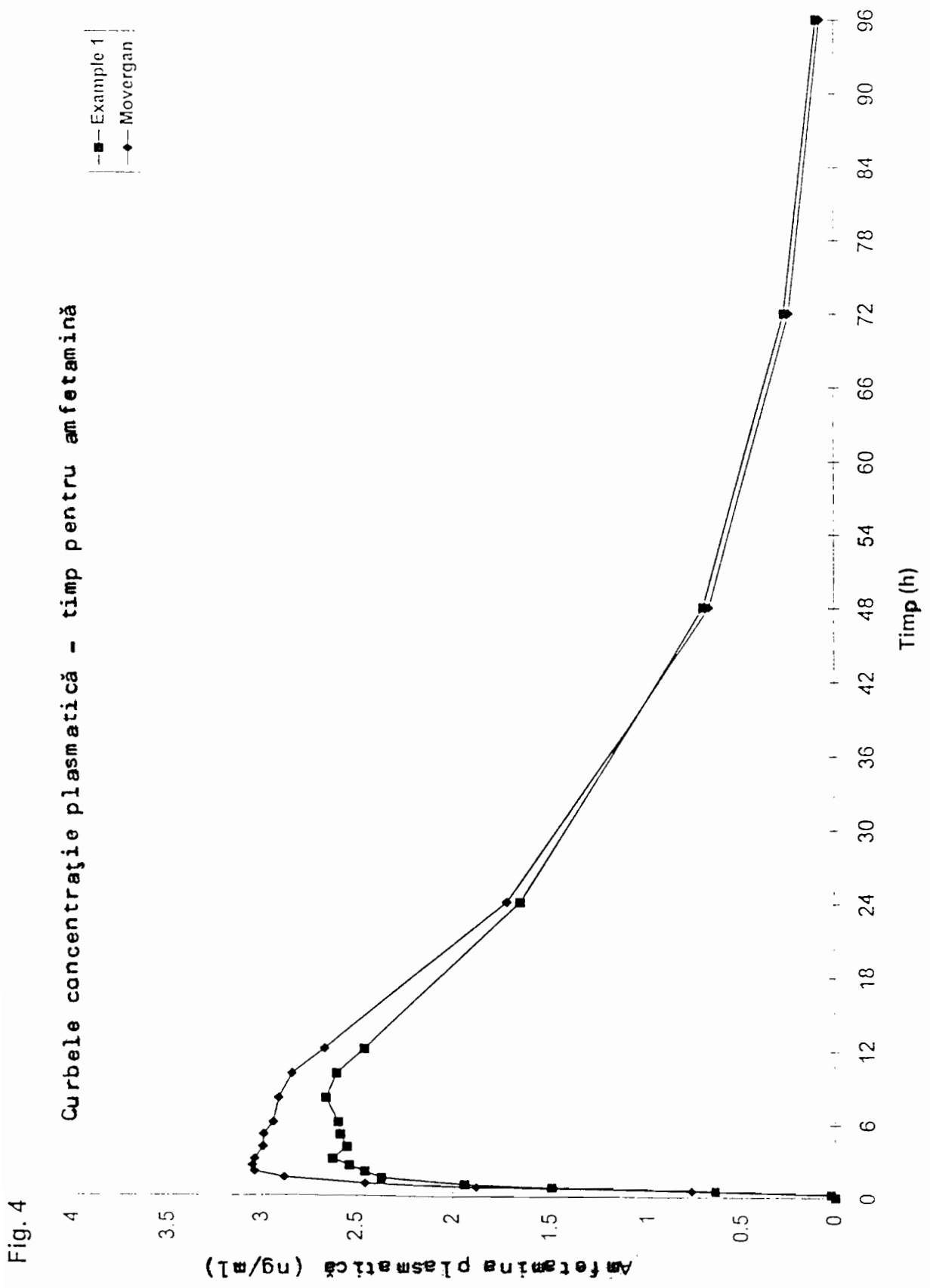
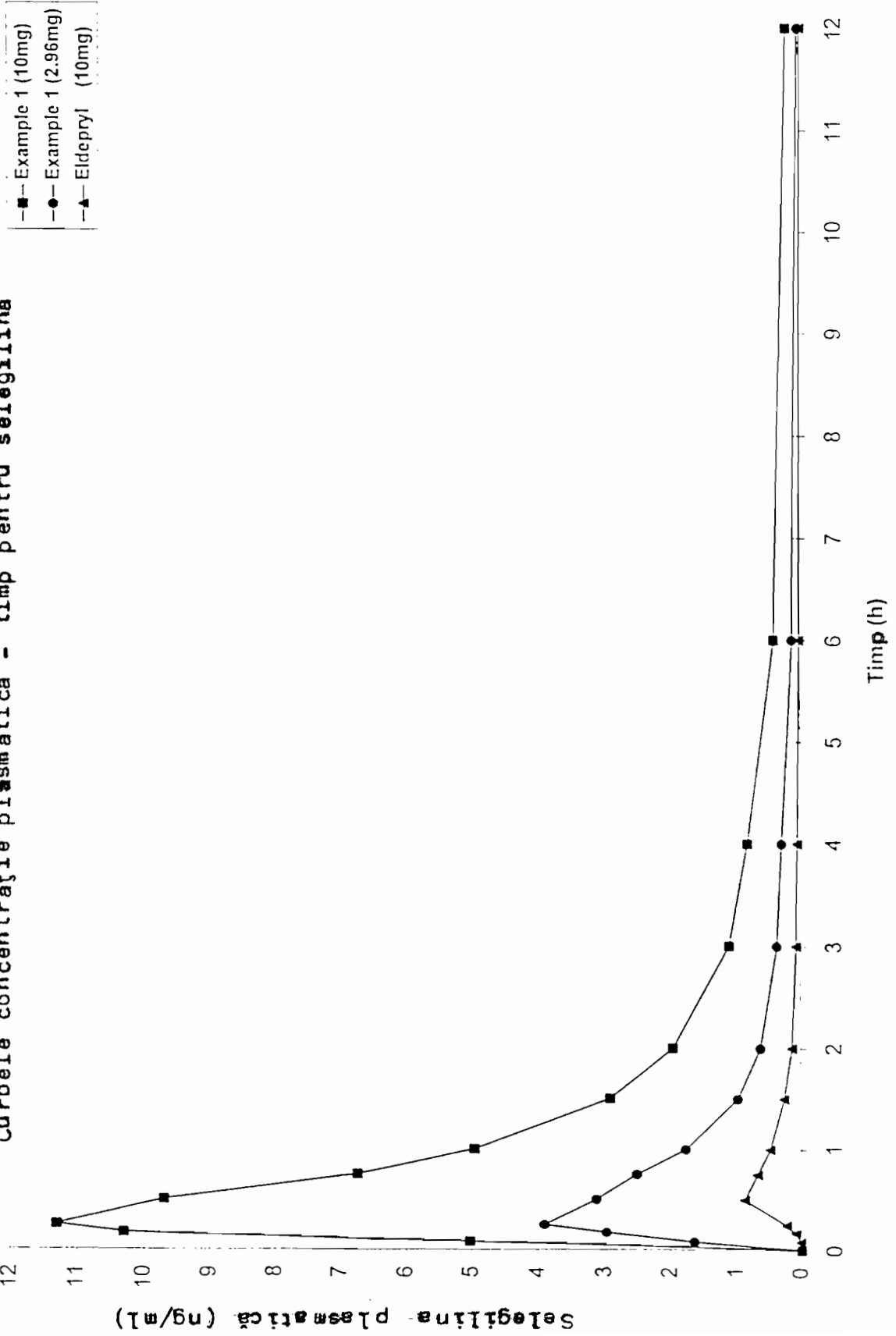


Fig. 4

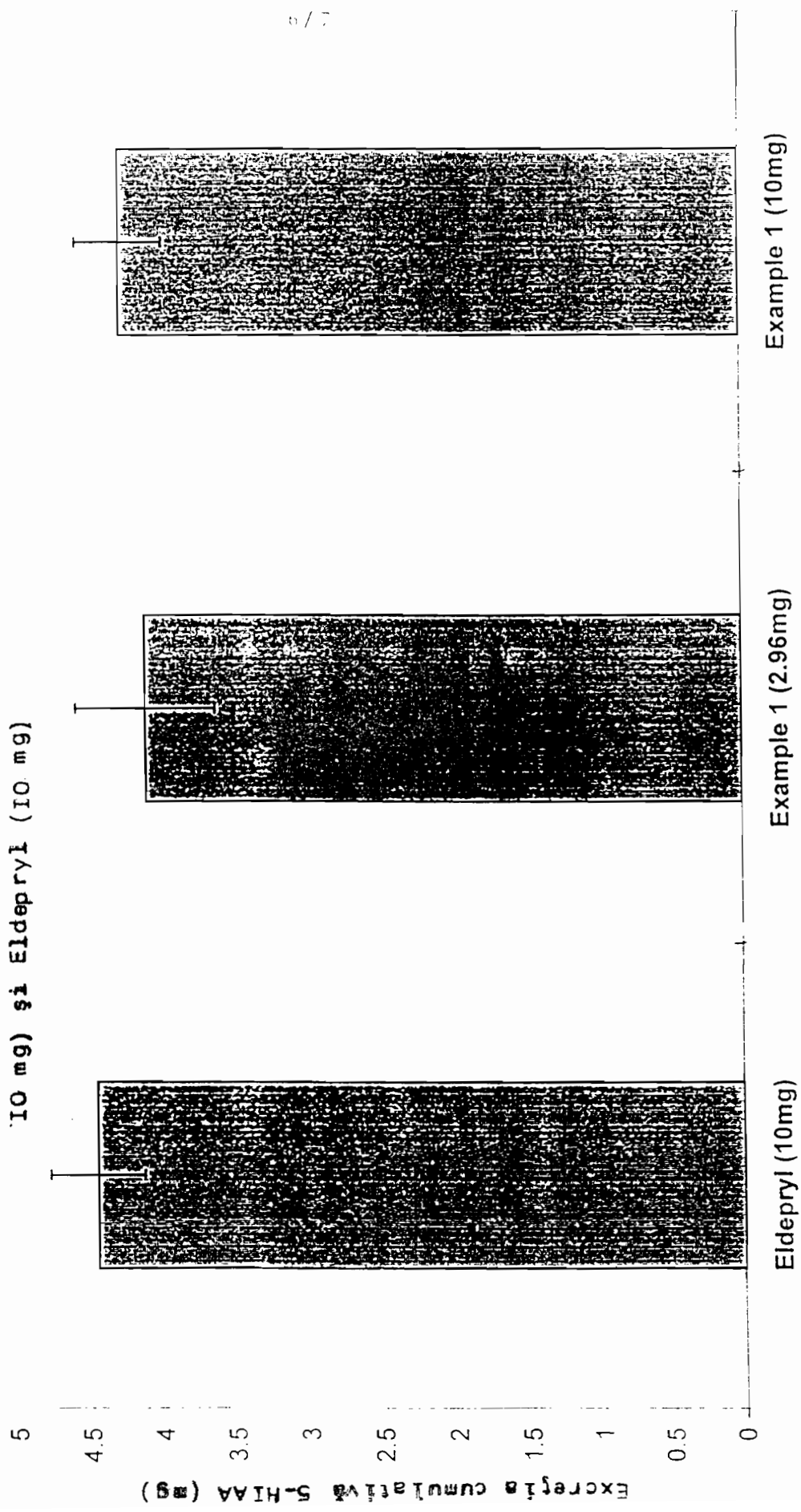
Fig. 5 Curbele concentrație plasmatică - timp pentru selegilină



Excreția urinară cumulară a 5 - HIAA (medie ± deviație)

După administrarea compusului preparat conform Exemplului I (2,96 mg și 10 mg) și Eldepryl (10 mg)

Fig. 6



6/7

a-97-01781 - - -
-01-03-1996 - - -

66

6)

Fig. 7
Excreția urinară cumulată a beta-feniletileminei (medie \pm deviație)
După administrarea compusului preparat conform Exemplului I (2,96 mg și
10 mg) și Eldepryl (10 mg)

Excreția cumulată beta-feniletilemină (micrograme)

