



EESTI VABARIIK
PATENDIAMET

(11) **EE 200200472 A**

(51) Int. Cl.⁷: A61K 31/535
A61K 9/20

(12) **PATENDITAOTLUS**

(21) Patenditaotluse number: P200200472	(71) Patenditaotleja: Therabel Pharmaceuticals Limited IDA Industrial Estate, Dublin Road, Loughrea, C. Galway, IE
(85) Rahvusvahelise patendi- taotluse siseriiklikku faasi esitamise kuupäev: 23.08.2002	
(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse number: PCT/EP01/02055	(72) Leiutise autor: Jozsef-Michel Geczy 21/6, avenue Woldendael, B-1180 Bruxelles, BE
(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse esitamise kuupäev: 22.02.2001	
(43) Patenditaotluse avaldamise kuupäev: 15.12.2003	(74) Patendivolinik: Lembit Mitt AAA Patendibüroo OÜ Tartu mnt 16, 10117 Tallinn, EE
(30) Prioriteediandmed: 24.02.2000 FR 00/02307	

(54) **Molsidomiini pikendatud vabanemisega suukaudse manustamisega galeeniline ravimvorm**

(57) Käesolev leiutis puudutab molsidomiini uut pikendatud vabanemisega suukaudse manustamisega galeenilist ravimvormi, stenokardia kõigi vormide (pingutus- ja rahuolekustenokardia, ebastabiilne stenokardia) ravimiseks. Vastavalt leiutisele sisaldab uus ravimvorm terapeutiliselt tõhusa koguse molsidomiini või üht selle aktiivset metaboliiti ja selle lahustumismäär *in vitro* [Pharmacopée Européenne 3. väljaandes (või U.S.P XXIV) kirjeldatud meetodi järgi spektrofotomeetriliselt mõõdetult 286 või 311 nm, kiirusel 50 p/min, keskkonnas 500 ml HCl 0,1 N ja temperatuuril 37 °C] on: 15-25% molsidomiinist vabaneb 1 tunni möödudes; 20-35% molsidomiinist vabaneb 2 tunni möödudes; 50-65% molsidomiinist vabaneb 6 tunni möödudes; 75-95% molsidomiinist vabaneb 12 tunni möödudes; rohkem kui 85% molsidomiinist vabaneb 18 tunni möödudes; rohkem kui 90% molsidomiinist vabaneb 24 tunni möödudes, molsidomiini *in vivo* mõõdetud tippkontsentratsioon saabub 2,5-5 tunni, soovitatavalt 3-4 tunni möödumisel peale nimetatud ravimi sissevõtmist ja selle väärtuseks on 25-40 ng/ml plasmast. Leiutist kasutatakse ravis.

(57) The invention concerns a novel galenical form for oral administration with prolonged release of molsidomine for treating angina attack in its various forms (exertion angina, spastic angina, mixed angina). The invention is characterised in that said novel galenical form contains a therapeutically efficient amount of molsidomine or one of its active metabolites and it has a dissolution rate *in vitro* [measured by spectrophotometry at 286 or 311 nm according to the European Pharmacopoeia, 3rd edition (or U.S.P XXIV) at 50 t.p.m in 500 ml of a HCl 0.1 N medium, at 37 °C] of: 15 to 25 % of molsidomine released after 1 hour, 20 to 35 % of molsidomine released after 2 hours, 50 to 65 % of molsidomine released after 6 hours, 75 to 95 % of molsidomine released after 12 hours, > 85 % of molsidomine released after 18 hours, > 90 % of molsidomine released after 24 hours, the plasma peak of molsidomine obtained *in vivo* occurring between 2.5 to 5 hours, preferably between 3 to 4 hours, depending on the administration of said form and exhibiting a value between 25 and 40 ng/ml of plasma. The invention has therapeutic uses.

Molsidomiini pikendatud vabanemisega
suukaudse manustamisega galeeniline ravimvorm

Käesolev leiutis puudutab molsidomiini uudset pikendatud vabanemisega suukaudse manustamisega ravimvormi stenokardia kõigi vormide (pingutus- ja rahuolekustenokardia, ebastabiilne stenokardia) ravimiseks.

On teada, et molsidomiin (või N-(etoksükarbonüül)-3-(4-morfolinüül)südnonimiin) on uue stenokardiaravimite perekonna, südnonimiinide, esimene esindaja; südnonimiine on kirjeldatud ravimi nr 6734 eripatendis.

Molsidomiin on eriti kasulik stenokardiahoogude kõigi vormide profülaktikaks, kuna selle aine toimel arterioolide silelihased lõdvestuvad ja varased lupjumisprotsessid aeglustuvad.

Toimeaine mõju omistatakse võimele vabastada biotransformatsiooni käigus NO radikaali.

Täpsemalt öeldes on molsidomiin prodroog.

Suukaudsel manustamisel imendub molsidomiin täielikult ja maksas toimub ensüümne transformatsioon (hüdrolüüs ja dekarboksülaas). Nii moodustunud SIN-1 transformeerub kiiresti veres ilma ensüümide sekkumiseta SIN-1A-ks. SIN-1 ja SIN-1A on molsidomiini aktiivsed metaboliidid.

Seejärel laguneb SIN-1A oksüdeerimise tulemusena SIN-1C-ks NO vabanemisega.

SIN-1C metaboliseerub maksas, nagu on kirjeldatud teoses Bernd Rosenkranz *et al.*, Clinical Pharmacokinetics of Molsidomine, Clin. Pharmacokinet. 1996, May; 30 (5) 372-384.

Praegu levitatakse molsidomiini peamiselt 2 mg ja 4 mg poolitusjoonega tablettidana, mida üldiselt manustatakse kolm korda päevas pingutusstenokardia raviks ja neli korda päevas rahulolekustenokardia ja ägeda pingutusstenokardia raviks.

Hiljuti pakuti välja molsidomiini uus pikendatud vabanemisega suukaudne ravimvorm doosiga 8 mg manustamiseks kaks korda päevas stenokardia ennetavaks ja pikaajaliseks raviks.

Sel kujul saabub molsidomiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1-3 tundi pärast sissevõtmist.

Molsidomiin toimib üldiselt 4 – 5 tundi, kui doos oli 4 mg ja 10-12 tundi, kui doos oli 8 mg.

Üldiselt on patsiendi mugavuse seisukohast kasulikud pikema toimeajaga ravimvormid, sest seeläbi väheneb ravimi võtmiskordade arv, mis omakorda tagab patsiendi parema koostöö.

Ometi on farmaatsias tuntud tõsiasi, et toimeaja pikendamine toob kaasa
5 maksimaalse plasmakontsentratsiooni märgatava vähenemise ja hilisema sisenemise terapeutilisse tsooni.

On avastatud, ja selles seisneb käesoleva leiutise põhialus, et molsidomiini ja tema aktiivsete metaboliitide osas on võimalik saavutada toimeaja pikendamist ilma maksimaalse plasmakontsentratsiooni märgatava vähenemiseta ja 4 või 8 mg doosidega
10 ravimvormidega võrreldava terapeutilisse tsooni sisenemise ajaga.

Niisiis vabastab uus leiutisele vastav ravimvorm, kuigi tal on pikendatud vabanemisega ravimi omadused, piisava ja täpselt mõõdetud koguse toimeainet happelisse keskkonda, seega peamiselt makku, mis kindlustab ravimi kiire sisenemise (umbes 30 min enne sööki kuni 1 h 30 peale sööki) terapeutilisse tsooni (5-10 ng/ml) ja kohese toimega
15 ravimvormidega võrdse plasma tippkontsentratsiooni (33-40 ng/ml).

Mao läbimise ehk teisisõnu happelise keskkonna tähtsust tõendavad *in vivo* – *in vitro* suhete mõõtmised. Kõigi molsidomiini vormide puhul on *in vitro* vabanemise protsendi ja *in vivo* imendumise protsendi suhe kõige kõrgem HCl 0,1 N keskkonnas.

Niisiis on käesoleva leiutise eesmärk esiteks molsidomiini pikendatud toimeajaga
20 tahke suukaudne ravimvorm, mida iseloomustab asjaolu, et see sisaldab terapeutiliselt tõhusa koguse molsidomiini või üht tema aktiivsetest metaboliitidest ja selle lahustumismäär *in vitro* [Pharmacopée Européenne 3. väljaandes (või U.S.P XXIV) kirjeldatud meetodi järgi spektrofotomeetriliselt mõõdetult 286 või 311 nm, kiirusel 50 p/min, keskkonnas 500 ml HCl 0,1 N ja temperatuuril 37 °C] on:

- 25 - 15-25 % molsidomiinist vabaneb 1 tunni möödudes
- 20-35 % molsidomiinist vabaneb 2 tunni möödudes
- 50-65 % molsidomiinist vabaneb 6 tunni möödudes
- 75-95 % molsidomiinist vabaneb 12 tunni möödudes
- rohkem kui 85 % molsidomiinist vabaneb 18 tunni möödudes
- 30 - rohkem kui 90 % molsidomiinist vabaneb 24 tunni möödudes,

molsidomiini *in vivo* mõõdetud tippkontsentratsioon saabub 2,5-5 tunni, soovitatavalt 3-4 tunni möödumisel peale nimetatud ravimi sissevõtmist ja selle väärtuseks on 25-40 ng/ml plasmast.

Käesolevas kirjelduses "molsidomiini *in vivo* mõõdetud tippkontsentratsioon" vastab molsidomiini keskmisele maksimaalsele kontsentratsioonile vähemalt 10 terve vabatahtliku veres.

5 Käesoleva leiutise raames kasutatud väljend "terapeutiliselt tõhus kogus" tähendab piisavat molsidomiini kogust, saavutamaks vähemalt 5 ng/ml suurune plasmakontsentratsioon, soovitavalt vähemalt 10 ng/ml plasmast, umbes 24 tunni jooksul.

Üldiselt sisaldab käesolevale leiutisele vastav ravimvorm 14-24 mg, soovitavalt 16-20 mg molsidomiini ühe ühiku kohta, praegu kasutatav vorm sisaldab 16 mg molsidomiini.

10 Väljend "aktiivsed metaboliidid" hõlmab eelkõige peale molsidomiini sissevõtmist toimuva biotransformatsiooni tulemusena tekkinud ühendeid SIN-1 ja SIN-1A.

Uuel ravimvormil on praegu kasutusel olevate molsidomiini vormide ees mitu eelist.

15 Esiteks pakub ta patsientidele suuremat mugavust, sest vajaliku ravitoime saavutamiseks on seda vaja sisse võtta vaid üks kord päevas. Seeläbi suureneb patsiendi koostöövalmidus.

Teiseks, kõrge maksimaalse plasmakontsentratsiooni säilitamine tagab parima efektiivsuse esimeste tundide jooksul peale ravimi manustamist väga kiire sisenemisega (30 min enne ja 1h 30 peale sööki) terapeutilisse tsooni (5-10 ng/ml).

20 Seega väldib uus ravimvorm:

- ühelt poolt võimalikke perioode, mille kestel patsient ei ole kaitstud (kui kontsentratsioon on madalam kui 5-10 ng/ml); ja
- teiselt poolt mitmes jaos manustamisest ja sellele vastavast mitmest plasma tippkontsentratsioonist päevas tulenevaid kõrvaltoimeid.

25 Eelnev kliiniline uuring tõestas üllatavalt, et patsiendid, kelle seisund stabiliseerus kaks korda päevas võetud molsidomiiniravi tulemusena (8 mg retardtabletid) kombineeritult stenokardiahoogude ajal keele all hoitud nitraatühenditega, näitasid peale järgnenud ravi uue parandatud ravimvormiga (doosiga nt 16 mg) üles märgatavat stenokardiahoogude ja seega ka nitraatühendite tarbimise vähenemist.

30 Uus parandatud koostisega ravim võib esineda tablettide, kapslite või dražeedena, kuid eelistatud vormiks on tabletid.

Molsidomiin on kaasatud vabastussüsteemi, mis võimaldab saavutada eelpool toodud *in vitro* lahustumise määra.

See vabastussüsteem võib koosneda näiteks pikendatud vabanemisega matriitsist või traditsioonilise vormiga kestast, mis toimeainet pikendatult vabastab.

Käesolevale leiutisele iseloomulikuks jooneks on asjaolu, et vabastussüsteem koosneb aktiivsest matriitsist, mis sisaldab molsidomiini või ühe selle aktiivse 5 metaboliidiga segatult polümeeri, millel on kokkupuutel vee või vett sisaldavate ainetega suur paisumisvõime ja geelistavat polümeeri, eelpooltoodud polümeerid võib asendada üheainsa polümeeriga, millel on nii paisumisvõime kui ka geelistav omadus: kõnealune matriits sisaldab vajaduse korral ka mitmesuguseid abiaineid, eelkõige tagamaks aine head surveomadused.

10 Need abiained on eelkõige lahjendajad, nt laktoos, määrdeained, nt magneesiumstearaat, granuleerimisained, nt polüvinüülpirrolidoon, voolavust parandavad ained, nt kolloidne silikageel ja värvained, nt raudoksiid.

Abiainete hulk ülaltoodud matriitsis võib olla 25-60 % matriitsi kogumassist.

15 Üks suure paisumisvõimega polümeer, mida käesolevas leiutises hästi kasutada saab, on näiteks retikulaarne naatriumkarboksümetüülselluloos, retikulaarne hüdroksüpropüülselluloos, kõrge molekulmassiga hüdroksümetüülpropüülselluloos, polümetüülmetakrülaad, retikulaarne polüvinüülpirrolidoon või kõrge molekulmassiga polüvinüülalkohol.

20 Üks geelistav polümeer, mida käesolevas leiutises hästi kasutada saab, on näiteks metüülselluloos, karboksümetüülselluloos, madalmolekulaarne hüdroksüpropüülmetüülselluloos, madalmolekulaarne polüvinüülalkohol, polüoksüetüleenglükool või mitteretikulaarne polüvinüülpirrolidoon.

25 Käesolevas leiutises kasutatakse eelistatavalt ühtainsat polümeeri, millel on paisumis- kui ka geelistamisvõime. Üks selline aine on kõrge molekulmassiga hüdroksüpropüülmetüülselluloos, mida tuntakse kaubandusliku nimetuse all METHOCEL® K100M, see aine annab lõppproduktile ka suurepärase viskoossuse.

Üldiselt moodustavad suure paisumisvõimega ja geelistav polümeer kokku umbes 40-60 %, soovitavalt 49 % kõnealuse matriitsi kogumassist.

30 Kaaluvahekord suure paisumisvõimega ja geelistava polümeeri vahel võib suures ulatuses varieeruda.

Et saavutada vajalikku lahustumismäära *in vitro*, võib mõnikord osutada vajalikuks lisada lipofiilset ainet, et reguleerida molsidomiini vabanemiskiirust.

Selline sobiv lipofiilne aine on hüdrofoobne lipiid, nagu näiteks hüdrogeenitud riitsinusõli (Cutina®), stearüül, tsetostearüül, tsetüülalkohol, mono-, di- ja triglütseriid, nt palmiostearaat- ja monoleaatglütserüül, või tahke parafiin.

5 Käesolevas leiutises kasutatakse eelistatavalt glütseroolbehenaati, nt toodet, mida tuntakse kaubandusliku nimetuse all COMPRITOL® 888 ATO, sest see aine võimaldab suurepäraselt reguleerida matriitsi läbilaskvust.

Kõnealune lipofiilne aine võib moodustada umbes 12-25 % matriitsi kogumassist.

10 Käesolevas leiutises kasutatavat molsidomiini vabastussüsteemi võib valmistada asjatundjale hästi tuntud traditsiooniliste võtete abil, selle valmistamise etapid on muuhulgas segamine, sõelumine, granuleerimine, kuivatamine ja kokkusurumine.

Et saavutada soovitud vabanemisprofiil, võib olla kasulik anda matriitsile geomeetriline kuju, mis kindlustab vabanemise pikendamise 24-tunnise vahemiku peale.

15 Niisiis võib käesolevas leiutises kasutatud vabanemissüsteem koosneda mitmekihilisest matriitsist, kus on vähemalt üks „aktiivne“ kiht, mis sisaldab molsidomiini, ja vähemalt üks „mitteaktiivne“ kiht soovitavalt samadest ainetest kui aktiivne kiht, aga ilma molsidomiinita.

Vastavalt praegu eelistatavalt valmistusviisile valmistatakse käesolevale leiutisele vastav ravimvorm tablettidena, milles üks aktiivne kiht on kahe mitteaktiivse kihi vahel.

20 Leiutise täpsemaks kirjeldamiseks on toodud alljärgnevad näited, millel on ainult illustreeriv tähendus.

NÄIDE 1

Leiutisele vastava ravimvormi valmistamine mitmekihiliste 16 mg doosiga tablettide kujul

25 Valmistati käesolevale leiutisele vastav ravimvorm kahe inaktiivse kihi vahel oleva aktiivse kihiga tableti kujul, mille mõõtmed on järgmised:

- tableti läbimõõt: 8,0 mm
- aktiivse kihi paksus: umbes 2,1 mm
- mõlema inaktiivse kihi paksus: umbes 1,55 ja 1,95 mm.

30 Iga kihi valmistamiseks kasutati peamiselt identseid materjale tabelis 1 näidatud kogustes ühe tableti kohta.

TABEL 1

AINE	AKTIIVNE KIHIT mg	INAKTIIVSED KIHID	
		mg	mg
- MOLSIDOMIIN	16,00	-	-
- METHOCEL K100M Premium	60,00	39,88	31,90
- COMPRITOL 888 ATO	20,00	13,50	10,80
- MANNITOL 60	5,00	-	-
- PLASDONE K29-32	3,70	5,00	4,00
- MAGNEESIUMSTEARAAT	1,06	1,00	0,80
- AEROSIL 200	0,44	0,50	0,40
- SICOVIT GELB 10	-	0,25	0,20
- LACTOSE PULVIS H ₂ O	-	39,87	31,90
KOGUMASS	106,20	100,00	80,00

Aktiivne kiht valmistati järgmisel moel:

- 5 Segati hoolega molsidomiin, polümeer (METHOCEL® K100M), lipofiilne aine (COMPRITOL® 888 ATO), hüdrofiilne aine (MANNITOL® 60) ja granuleerimisvahend (PLASDONE® K29-32) sobivas segistis.

Saadud tolmja segu niisutamiseks valmistati 95%-ne etanoolilahus.

- 10 Nii saadud homogeenne mass granuleeriti ja kuivatati õhu käes, peale segu kalibreerimist saadi graanulid.

Nii saadud homogeensed graanulid segati voolavust parandava ainega (AEROSIL® 200) ja määrdeainega (MAGNEESIUMSTEARAAT) ja siis pressiti kokku.

Inaktiivsed kihid valmistati eelpoolkirjeldatud viisil, pressimisetapil kasutatud surve valiti vajalik täielikult homogeense tableti saamiseks (surve umbes 1000 kg/cm²).

15

NÄIDE 2

Leitusele vastava galeenilise ravimvormi *in vitro* lahustumisprofili määramine

Kasutades Pharmacopée Européenne 3. köites (või U.S.P. XXIV) kirjeldatud meetodit, mõõdeti näites 1 valmistatud uue ravimvormi lahustumismäär *in vitro*.

20

Katsed korraldati järgmistes katsetingimustes:

- Aparaat Sotax AT7, mis oli varustatud labadega

- Pöörlemiskiirus: 50 p/min
- Lahustumiskeskonna temperatuur: 37 °C
- Filtreerimine: Warthman GF-D filter
- Doseerimine: UV spektrofotomeeter umbes 286-311 nm
- 5 - Spectro: Hitachi U-3000 1 cm kvartsrakuga
- Lahustumiskeskond: 500 ml HCl 0,1 N (pH happeline)

Saadi järgmised tulemused:

- 18% molsidomiinist vabaneb 1 tunni möödudes
- 27% molsidomiinist vabaneb 2 tunni möödudes
- 10 - 57% molsidomiinist vabaneb 6 tunni möödudes
- 88% molsidomiinist vabaneb 12 tunni möödudes
- 96% molsidomiinist vabaneb 18 tunni möödudes
- 100% molsidomiinist vabaneb 24 tunni möödudes.

15 NÄIDE 3

Molsidomiinil põhinevate ainete peamiste farmakokineetiliste omaduste võrdlev uuring

Et tuua välja käesoleva leiutise eelised ja tähtsus juba tuntud molsidomiini vormide ees, mõõdeti kolme järgneva variandi farmakokineetilisi omadusi:

- Molsidomiinil põhinev 4 mg doosiga vorm, mis vastab praegu Belgias
- 20 CORVATON® 4mg nime all levitatavale tootele.
- Molsidomiinil põhinev 8 mg doosiga vorm, mis vastab praegu Belgias
- CORVATARD® nime all levitatavale tootele.
- Käesolevale leiutisele vastav 16 mg doosiga vorm (valmistatud vastavalt näitele 1).

25 Kasutades asjatundjale hästi tuntud katsemehhanisme, mõõdeti iga variandi järgmised parameetrid:

- C_{max}: maksimaalne plasmakontsentratsioon.
- T_{max}: aeg, mille jooksul C_{max}'i jälgiti.
- AUC 0-t: kõvera aeg 0 ja aeg t vahele jääv pindala.
- 30 - T_{1/2}: elimineerimise poolväärtusaeg
- MRT: aine keskmine organismis olemise aeg.

Käesoleva leiutise puhul määrati need farmakokineetilised omadused noorte tervete vabatahtlike peal enne ja pärast sööki.

Tabelis 2 on esitatud saadud tulemused.

TABEL 2

	molsidomiin 4 mg (n=12)	molsidomiin 8 mg (n=12)	molsidomiin 16 mg (enne sööki) (n=10)	molsidomiin 16 mg (pärast sööki) (n=10)
C _{max} (ng/ml)	40,13±19,03	33,80±15,44	34,19±25,37	34,76±15,03
T _{max} (h)	0,75±0,34	1,67±0,94	3,00±1,41	4,60±2,10
AUC 0-t (ng.h/ml)	103,6±79,40	195,5±124,5	372,5±278,1	327,7±166,9
AUC 0- [∞] (ng.h/ml)	114,8±89,40	229,8±154,4	527,2±466,6	409,3±194,1
T _{1/2} (h)	1,55±0,50	3,35±0,78	11,87±10,35	11,54±10,21
MRT (h)	2,64±0,74	5,81±1,47	18,99±11,84	17,58±11,33

5 Joonisel fig 1 on kujutatud iga uuritud variandi plasmakontsentratsiooni muutumine aja jooksul.

Saadud tulemused näitavad, et 4 mg doosiga vorm annab plasmakontsentratsiooni umbes 4-5 tunni kestel, 8 mg doosiga vorm umbes 10-12 tunni kestel ja uus 16 mg doosiga vorm umbes 24 tunni kestel.

10 Võib märgata, et maksimaalne plasmakontsentratsioon on kõigi kolme variandi puhul enamvähem sarnane ning see asub vahemikus 33-40 ng/ml.

Käesolevale leiutisele vastava ravimvormiga saadud tulemus on täiesti ootamatu, sest toimeaja pikendamine ei too kaasa märkimisväärset C_{max}'i vähenemist. Käesolevale leiutisele vastava ravimvormi ja teiste traditsiooniliste vormide vahel ei ole statistiliselt olulist erinevust.

15 Need tulemused näitavad muuhulgas, et uus ravimvorm tagab tuntud vormidega võrreldava tõhususe, isegi juba esimeste tundide jooksul peale ravimi manustamist, kiire sisenemisega terapeutilisse tsooni (30 min enne ja 90 min peale sööki).

20 **NÄIDE 4**

In vitro vabanemise kineetika erinevates keskkondades ja in vivo imendumise kineetika suhete võrdlev uuring

<i>In vivo – in vitro</i> suhe	molsidomiin 4 mg	molsidomiin 8 mg	molsidomiin 16 mg (enne sööki)	molsidomiin 16 mg (pärast sööki)
pH 6,8	0,958	0,835	0,712	0,761
happeline pH (HCl 0,1 N keskkonnas)	0,877	0,855	0,748	0,812
pH sõltuvus*	NA	0,817	0,719	0,755

NA - mitte kohaldatav

* Märkus: mõiste „pH sõltuvus“ tähendab, et *in vitro* lahustumise katse ajal hoiti katsealuseid tablette

- 5 1 tund pH 1,3 juures
30 min pH 5,0 juures
3 tundi pH 6,3 juures
ülejäanud aja pH 7,0 juures

10 Kõik korelatsioonikoefitsendid on tähtsad ($p < 0,001$ – Pearson'i test). Parim suhe (0,958) saadi kohese imendumisega vormiga (molsidomiin 4 mg), mis tundub ka küllalt loogiline. On tõepoolest teada, et mida keerulisem ravimvorm on, seda raskem on saavutada parimat suhet *in vitro* vabanemise ja *in vivo* imendumise vahel. Ka 8 mg molsidomiini puhul on suhe väga kõrge (0,855). 16 mg-se molsidomiini puhul on suhe parim (0,812) siis, kui arvestada kineetikat pärast sööki ja lahustumist happelises keskkonnas. Pikendatud vabanemisega ravimite puhul ongi suhtarvud üldiselt parimad, 15 kui vabanemine toimub happelises keskkonnas. Seda võib selgitada asjaoluga, et suure osas sõltub molsidomiini kineetika imendumisest maokeskkonnas.

NÄIDE 5

- 20 Eakatele stenokardiat põdevatele patsientidele molsidomiini uue ravimvormi manustamisele järgneva plasmakontsentratsiooni uuring.

25 33 patsienti, kellel esines stabiilne stenokardia, said ühekordse 16 mg molsidomiini doosi (näites 1 esitatud retsepti järgi) hommikusöögi ajal kell 8. Katserühmas oli 22 meest ja 11 naist keskmise vanusega $62,6 \pm 1,3$ aastat (noorim 49 ja vanim 73 aastane). Patsiendid olid jaotatud 7 gruppi ning saamaks teada molsidomiini annust veres, võeti neilt vereproovid vastavalt 3, 6, 10, 14, 18, 22 ja 24 tundi pärast ravimi tarvitamist.

Joonisel fig 2 on näidatud molsidomiini keskmine kontsentratsioon plasmas ja selle standardhälve kõigi seitsme uuritud patsientidegrupi lõikes.

Nagu see joonis näitab, on eakatel patsientidel vaadeldud kineetika vägagi sarnane vastava näitajaga vabatahtlike tervete noorte juures, mis on kajastatud joonisel fig 1.

5 Enamgi veel, C_{max} , T_{max} ja poolväärtusaeg on võrdsed.

Peale selle tuleb märkida, et

- maksimaalne keskmine kontsentratsioon on $36,0 \pm 10,8$ ng/ml;
- kõrgeim keskmine kontsentratsioon täheldati grupis 2, st 6 tundi pärast molsidomiini sissevõtmist;
- 10 - kontsentratsioon kahaneb aeglaselt - 50% 8 tunni jooksul;
- molsidomiini kontsentratsioon plasmas püsib muutumatuna 8 tunni jooksul ajavahemikul 14-22 tunnini pärast ravimi sissevõtmist, kõikides 16,5 ja 18,1 ng/ml vahel;
- $8,5 \pm 4,3$ ng/ml jääkkontsentratsioon on märgatav veel 24 tundi pärast 16 mg
- 15 molsidomiini manustamist.

NÄIDE 6

Uuring seosest parandatud koostisega molsidomiini ravitõhususe ja plasmakontsentratsiooni vahel.

20 10 stabiilse stenokardiaga patsienti võõrutati igasugusest stenokardiaravist (pikendatud toimega nitraatderivaadid, molsidomiin, kaltsiumikanalite blokaatorid ja/või beetablokaatorid) vähemalt 3 päevaks, beetablokaatorite tarvitamise korral aga pikemaks ajaks. Ainsana olid sel ajal lubatud isosorbiiddinitraadi 5 mg sublingvaalsed tabletid või nitroglütseriini pihusti. Seejärel said need patsiendid ühekordse 16 mg molsidomiini doosi

25 (valmistatud vastavalt näitele 1) või platseebot, vastavalt topelpimeda juhuslikkuse meetodile vähemalt kahepäevase võõrutusperioodi jooksul.

Katserühm koosnes 8 mehest ja 2 naisest, kelle keskmine vanus oli $61,3 \pm 3,1$ aastat (noorim 49 ja vanim 73-aastane). Patsiendid olid jaotatud 7 gruppi ja neilt võeti vereproovid pärast veloergomeetril läbitud koormustesti sooritamist vastavalt 3, 6, 10, 14,

30 18, 22 ja 24 tunni möödudes ravimi või platseebo manustamisest.

Koormustest koosnes 30-vatisest algkoormusest, mida suurendati 30 vati võrra iga 3 minuti tagant kuni testi lõpuni, maksimaalse teoreetilise südame rütmisageduse saavutamiseni, lihaskõnnimiseni või turvalisuse kaalutlustel (rütmihäired või häired südame

töös, rõhulangus enam kui 20mm Hg, segmendi ST alanemine alla 3 mm). Puhkeseisundis ning kogu koormustesti vältel registreeriti EKG ja arteriaalsurve.

Parandatud koostisega ravimi ravitõhusust võib kirjeldada järgmiste näitajate kaudu:

5 a) harjutuste kogukestuse erinevus platseebo ja molsidomiini manustamise korral, väljendatuna sekundites;

b) erinevus tehtud töö vahel platseebo ja molsidomiini tarvitamise korral, väljendatuna vattide ja igale koormusastmele kulunud minutite korrutisena.

10 Joonisel fig 3 on kujutatud molsidomiini kontsentratsioon plasmas kõigil 10 vaatlusalusel patsiendil ning erinevused seoses harjutuse kogukestusega.

Taandatud võrrand muutujate X (erinevus harjutuse kogukestuses platseebo ja molsidomiini tarvitamise korral) ja Y (molsidomiini kontsentratsioon plasmas) vahel on $Y=0,18X+5,35$.

15 Pearsoni korrelatsioonikoefitsent r on 0,88 ($p<0,001$), determinatsioonikoefitsent r^2 on 0,77. 77% ravitõhususe erinevusest on seletatav molsidomiini kontsentratsiooniga plasmas.

Kvadraat- või kuupmudel ei paranda korrelatsioonikoefitsenti.

20 Kui pidada 30-sekundilist erinevust platseebo ja molsidomiini tarvitamise järel tehtud koormustestide vahel kliiniliselt märkimisväärseks, ilmneb, et vajalik molsidomiini kontsentratsioon plasmas selle taseme jaoks on 10,75 ng/ml, tase, mis praktiliselt püsib veel 24 tunni möödudes 16 mg uuendatud koostisega molsidomiini üksikdoosi manustamisest (vt joonis fig 2).

Joonisel fig 4 on kujutatud molsidomiini kontsentratsioon plasmas kõigil 10 patsiendil ning vastavad erinevused tehtud töös.

25 Taandatud võrrand muutujate X (erinevus tehtud tööd platseebo ja molsidomiini kasutamise järel) ning Y (molsidomiini kontsentratsioon plasmas) on $Y=0,11X+5,90$.

Pearsoni korrelatsioonikoefitsent r on 0,86 ($p=0,002$), determinatsioonikoefitsent r^2 on 0,74, 74% ravitõhususe erinevusest on seletatav molsidomiini kontsentratsiooniga plasmas.

30 Kvadraat- või kuupmudel ei paranda korrelatsioonikoefitsenti.

Kui pidada kliiniliselt märkimisväärseks 50 vatti x min suurust erinevust platseebo ja molsidomiini tarvitamise järel sooritatud koormustestides, ilmneb, et molsidomiini vajalik kontsentratsioon plasmas selle tõhususe taseme saavutamiseks on 11,40 ng/ml

tase, mis praktiliselt püsib veel 24 tunni möödudes 16 mg uuendatud koostisega molsidomiini üksikdoosi manustamisest (vt joonis fig 2).

NÄIDE 7

5 Uuendatud koostisega molsidomiini ravitõhususe uuring

220 patsienti, kellel esines stabiilne pingutusstenokardia, osalesid mitme riigi erinevates teaduskeskustes topelpimedas juhuslikkuse meetodi teel läbi viidud ja platseeboga kontrollitud uuringus.

10 Pärast ühekordset 16 mg molsidomiini doosi (valmistatud vastavalt näitele 1) või platseebo manustamist läbisid patsiendid koormustesti veloergomeetrial 2-24 tunni möödudes ravimi tarvitamisest.

15 Koormustaluvus (tehtud töö väljendatuna vattide ja minutite korrutisena) on molsidomiini tarvitamisel märkimisväärselt kõrgem võrreldes platseebo tarvitamisel saavutatud tulemusega ja seda nii statistiliselt ($p < 0,001$) kui ka kliiniliselt (keskmine paranemine 53 vatti×min).

Samasuguse ühekordse molsidomiini (valmistatud vastavalt näitele 1) annuse manustamine igapäevaselt 2 nädala jooksul tõi kaasa füüsilise võimekuse paranemise, mis oli võrreldav sellega, mis saavutati pärast ravimi lühiajalist tarvitamist - nii statistiliselt ($p < 0,001$) kui kliiniliselt (keskmine paranemine 58 vatti×min).

20 Need tulemused annavad tunnistust sellest, et pärast pikendatud tarvitamist puudub organismi kohanemine 16 mg molsidomiiniga (joonis fig 5). Samuti näitavad tulemused, et ravitoime ulatub 24 tunnini.

25 Tuleb märkida, et selle uuringu käigus tuvastatud kliiniline paranemine on suurepäraselt kooskõlas kliiniliselt tõhusa molsidomiini kontsentratsiooniga plasmas, mis järeldub tehtud töö ja plasma molsidomiini suhtest, mida on kujutatud joonisel fig 4.

Eelpoolkirjeldatud näidetes 5, 6 ja 7 saavutatud tulemused näitavad uue parandatud koostisega molsidomiini ravimvormi originaalsust.

Selle vormi peamised eelised võrreldes varasemate vormidega võiksid olla kokkuvõtlikult järgmised:

- 30
- Kõrgenenud molsidomiini kontsentratsiooni (16,5-18,1 ng/ml) stabiilne säilimine plasmas 8 tunni jooksul (14-22 tundi pärast ravimi tarvitamist).
 - Plasmakontsentratsiooni tase, mis tagab märkimisväärse kliinilise efektiivsuse stabiilset stenokardiat põdevatel patsientidel, nagu tõestab tihe vastastikkune seos

koormustaluvuse tõusu ja vere molsidomiinisisalduse vahel, paranemine, mis kestab 24 tundi pärast ravimi tarvitamist.

- Organismi molsidomiiniga mittekohanemine, märkimisväärne püsiv kliiniline efektiivsus pärast 2-nädalast ravikuuri stabiilset stenokardiat põdevatel patsientidel.

PATENDINÕUDLUS

1. Molsidomiini pikendatud vabanemisega suukaudse manustamisega galeeniline ravimvorm, mis **erineb selle poolest**, et sisaldab terapeutiliselt tõhusa koguse molsidomiini või üht tema aktiivsetest metaboliitidest ja selle lahustumismäär *in vitro* [Pharmacopée Européenne 3. väljaandes (või U.S.P XXIV) kirjeldatud meetodi järgi spektrofotomeetriliselt mõõdetult 286 või 311 nm, kiirusel 50 p/min, keskkonnas 500 ml HCl 0,1 N ja temperatuuril 37 °C] on:
- 15-25% molsidomiinist vabaneb 1 tunni möödudes
 - 20-35% molsidomiinist vabaneb 2 tunni möödudes
 - 50-65% molsidomiinist vabaneb 6 tunni möödudes
 - 75-95% molsidomiinist vabaneb 12 tunni möödudes
 - rohkem kui 85% molsidomiinist vabaneb 18 tunni möödudes
 - rohkem kui 90% molsidomiinist vabaneb 24 tunni möödudes,
- 15 molsidomiini *in vivo* mõõdetud tippkonsentratsioon saabub 2,5-5 tunni, soovitatavalt 3-4 tunni möödumisel peale nimetatud ravimi sissevõtmist ja selle väärtuseks on 25-40 ng/ml plasmast.
2. Galeeniline ravimvorm vastavalt nõudluspunktile 1, mis **erineb selle poolest**, et sisaldab 14-24, soovitatavalt 16-20 mg molsidomiini ühiku kohta.
3. Galeeniline ravimvorm vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, mis **erineb selle poolest**, et ta esineb tablettide, kapslite või dražeede kujul.
- 25 4. Galeeniline ravimvorm vastavalt ühele nõudluspunktidest 1 kuni 3, mis **erineb selle poolest**, et sisaldab molsidomiini vabanemissüsteemi, mis koosneb pikendatud vabanemisega matriitsist või traditsioonilise vormiga kestast, mis toimeainet pikendatult vabastab.
- 30 5. Galeeniline ravimvorm vastavalt nõudluspunktile 4, mis **erineb selle poolest**, et vabanemissüsteem koosneb aktiivsest matriitsist, mis sisaldab molsidomiini või ühe selle aktiivse metaboliidiga segatult polümeeri, millel on kokkupuutel vee või vett sisaldavate ainetega suur paisumisvõime, ja geelistavat polümeeri, polümeerid võib asendada üheainsa polümeeriga, millel on nii paisumisvõime kui ka geelistav omadus. matriits

sisaldab vajaduse korral ka mitmesuguseid abiaineid, eelkõige tagamaks aine head surveomadused.

6. Galeeniline ravimvorm vastavalt nõudluspunktile 5, mis **erineb selle poolest**, et
5 abiained on lahjendajad nagu näiteks laktoos, määrdeained nagu näiteks magneesiumstearaat, granuleerimisained nagu näiteks polüvinüülpirrolidoon, voolavust parandavad ained nagu näiteks kolloidne silikageel, ja värvained nagu näiteks raudoksiid.
7. Galeeniline ravimvorm vastavalt nõudluspunktile 5 või 6, mis **erineb selle poolest**,
10 et aktiivne matriits koosneb kõrge molekulmassiga hüdroksüpropüülmetüülselluloosist, millel on ühtaegu nii paisumis- kui ka geelistamisvõime, eelkõige aine, mida tuntakse kaubandusliku nimetuse all METHOCEL® K100M.
8. Galeeniline ravimvorm vastavalt ühele nõudluspunktidest 5 kuni 7, mis **erineb**
15 **selle poolest**, et aktiivne matriits sisaldab muuhulgas lipofiilset ainet molsidomiini vabanemiskiiruse reguleerimiseks.
9. Galeeniline ravimvorm vastavalt nõudluspunktile 8, mis **erineb selle poolest**, et
20 lipofiilne aine on valitud hüdrofoobsete lipiidühendite hulgast, nagu näiteks hüdrogeenitud riitsinusõli (Cutina®), stearüül, tsetostearüül, tsetüülalkoholid, mono-, di- ja triglütseriidid, nt palmiostearaat- ja monoleaatglütserüül, tahke parafiin.
10. Galeeniline ravimvorm vastavalt nõudluspunktile 9, mis **erineb selle poolest**, et
25 lipofiilne aine on glütseroolbehenaat, nt toode, mida tuntakse kaubandusliku nimetuse all COMPRITOL® 888 ATO.
11. Galeeniline ravimvorm vastavalt ühele eelnevale nõudluspunktile, mis **erineb selle**
poolest, et esineb mitmekihiliste tablettidena, mis sisaldavad soovitatavalt üht aktiivset, molsidomiini sisaldavat kihti ja vähemalt kaht inaktiivset kihti, mis koosnevad soovitatavalt
30 samadest ainetest kui aktiivne kiht, aga ei sisalda molsidomiini.
12. Galeeniline ravimvorm vastavalt nõudluspunktile 11, mis **erineb selle poolest**, et sisaldab ühte aktiivset kihti kahe inaktiivse kihi vahel.

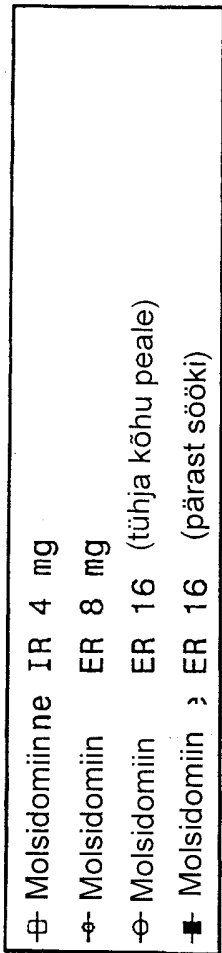


FIG.1

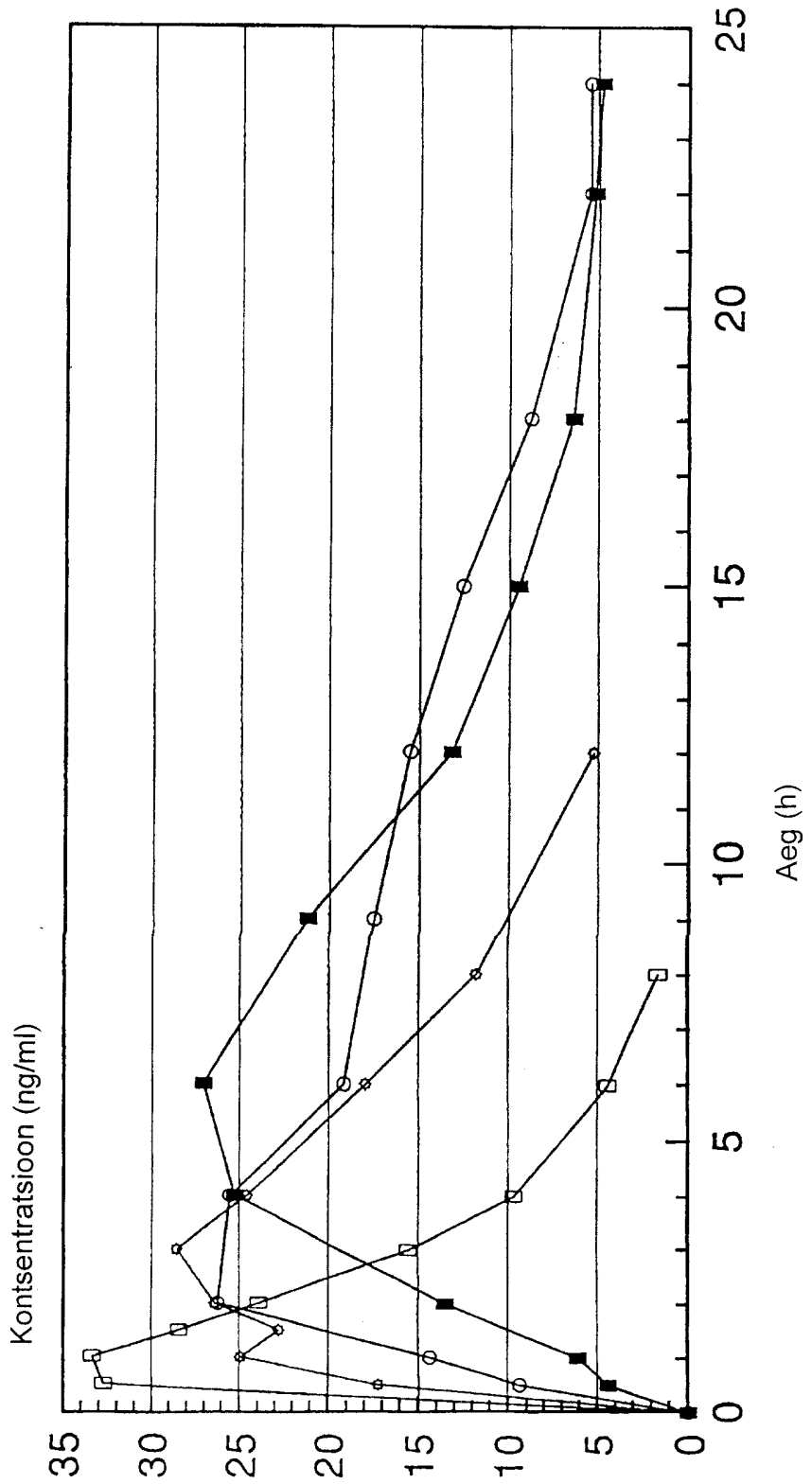
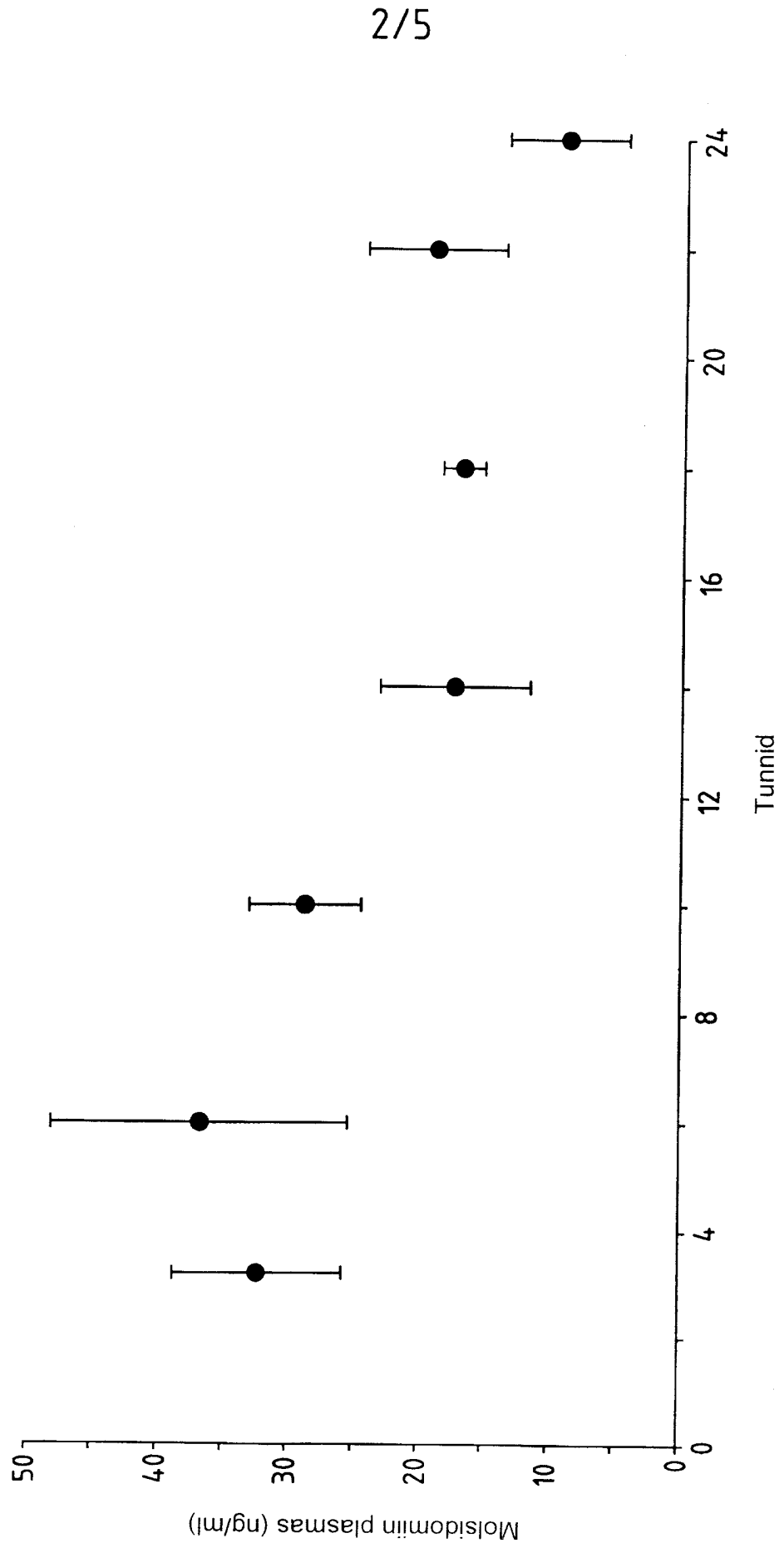
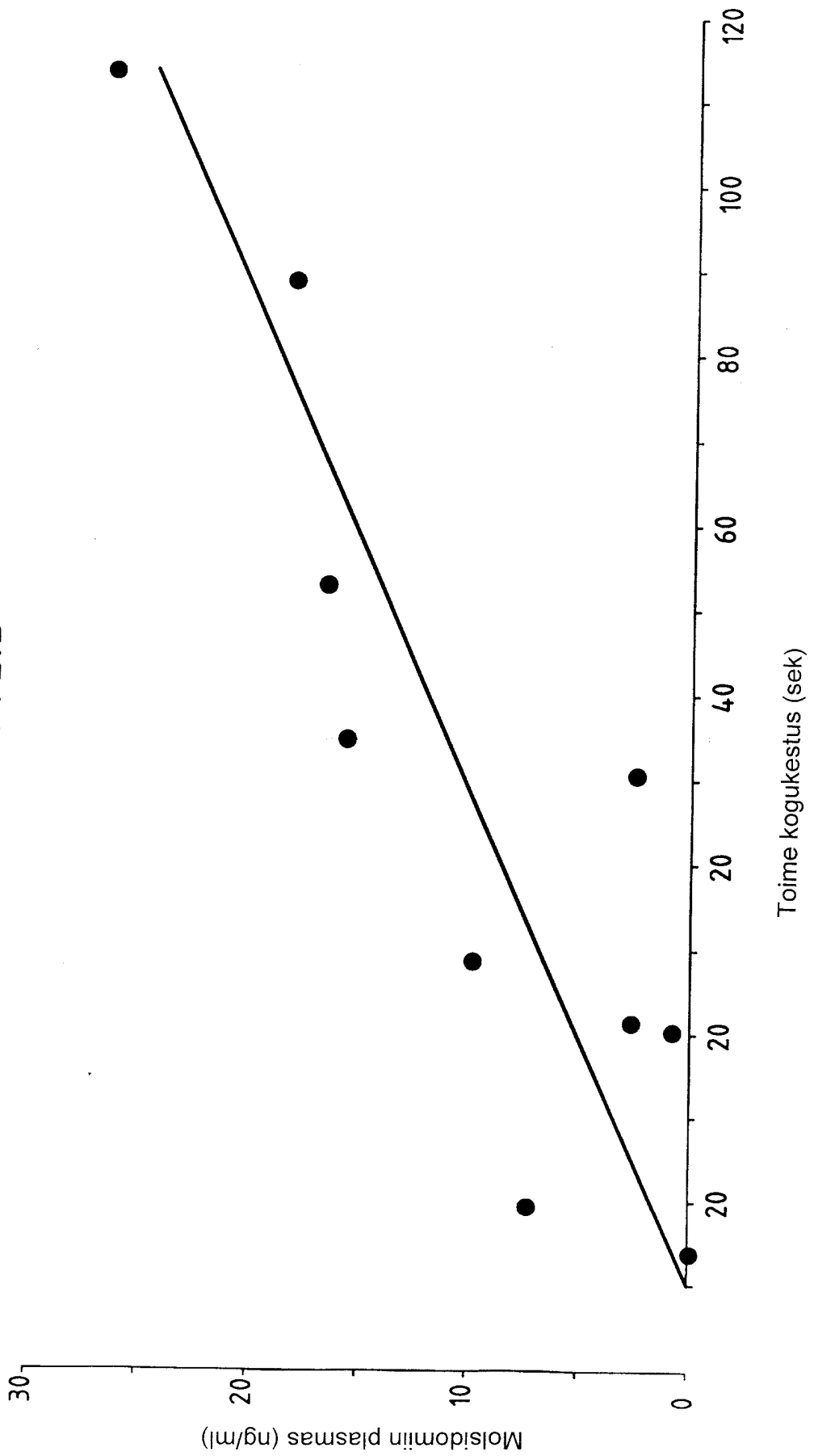


FIG.2



3/5

FIG.3



4/5

FIG.4

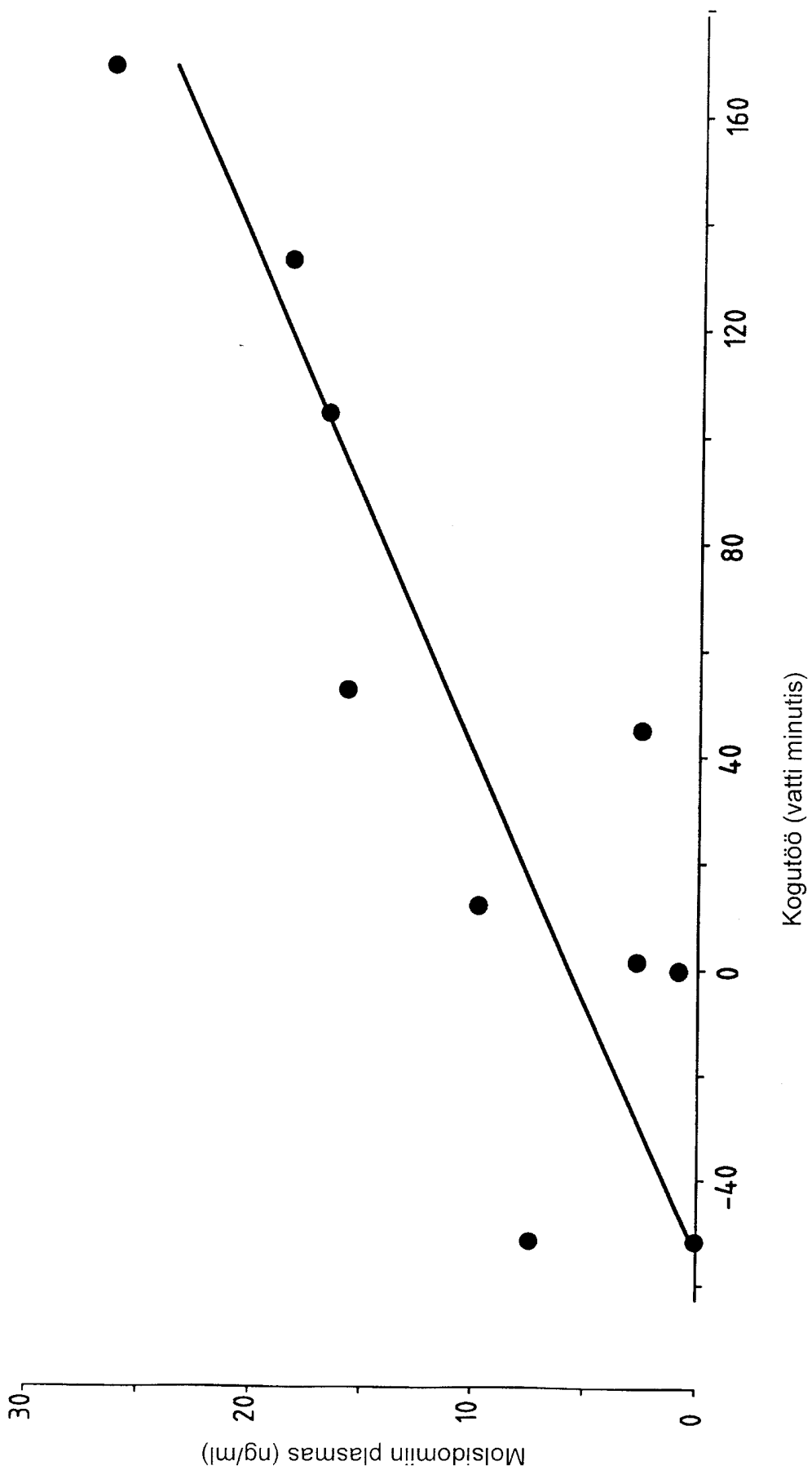


FIG.5

