



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 120249

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/52 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/43 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 08775	(72) Винахідник(и):	Фатхі Реза (US), Радай Гілеад (US), Голдберг Гай (IL), Госселен Патрік (CA)
(22) Дата подання заявки:	12.02.2014	(73) Власник(и):	РЕДХІЛЛ БАЙОФАРМА ЛТД., 21 Ha'arba'a Street, 64739 Tel Aviv, Israel (IL)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.11.2019	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/764,385, 61/764,401	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	CN 101607086 A, 23.12.2009 CN 101584681 A, 25.11.2009 US 2009/0028941 A1, 29.01.2009 US 6489317 B1, 03.12.2002 US 2009/0220611 A1, 03.09.2009 CN 102091084 B, 09.05.2012 EP 1803450 A1, 04.07.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	13.02.2013, 13.02.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.01.2016, Бюл.№ 2		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.11.2019, Бюл.№ 21		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2014/016071, 12.02.2014		

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІД HELICOBACTER PYLORI**(57) Реферат:**

Винахід стосується капсули з одноразовою дозою для лікування порушень, асоційованих з інфекцією *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), яка складається з суміші, що містить першу дозовану композицію з негайним вивільненням у формі пресованої мінітаблетки, що містить щонайменше два антибіотики, зокрема амоксицилін та рифабутин, і другу дозовану композицію з відстроченим вивільненням у формі пресованої мінітаблетки, що містить інгібітор протонного насоса, зокрема омепразол, вкритої кишковорозчинною оболонкою. Винахід також стосується лікування або попередження порушень, зумовлених інфекцією *H. pylori* із застосуванням цієї капсули.

UA 120249 C2

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

За даною заявкою запитується перевага і пріоритет за тимчасовою заявкою США із серійним номером 61/764385, поданою 13 лютого 2013 року, і за тимчасовою заявкою США із серійним номером 61/764401, поданою 13 лютого 2013 року, повний зміст кожної з яких включено як посилання в повному об'ємі.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Аспекти винаходу стосуються композицій і способів для лікування і/або попередження рецидиву порушень, асоційованих з інфекцією *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), і способів їхнього одержання.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Історично, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) було важко усунути з використанням відомих хіміотерапевтичних засобів. Хоча багато антибіотиків можуть пригнічувати ріст *H. pylori* in vivo, їхня концентрація в слизовій оболонці виявляється недостатньою і проникнення в звичайну слизову оболонку шлунка є низьким. Більше того: часто існує більше одного інфекційного агента в слизовій оболонці і, таким чином, чутливість різних бактерій може варіювати в межах одного пацієнта й у межах однієї області слизової оболонки. Таким чином, розробка адекватних способів усунення хронічної інфекції *H. pylori* in vivo є важкою.

СУТЬ ВИНАХОДУ

У рамках даного винаходу передбачаються одиничні пероральні тверді дозовані форми, що містять першу дозовану композицію з негайним вивільненням, яка має щонайменше два антибіотики, і другу дозовану композицію з відстроченим вивільненням, яка має інгібітор протонного насоса. Одиничну пероральну тверду дозовану форму відповідно до деяких аспектів винаходу можна використовувати для лікування порушень, асоційованих з інфекцією *H. pylori*, або для попередження рецидиву порушень, асоційованих з інфекцією *H. pylori*.

Відповідно до деяких аспектів фармацевтична композиція містить:

(1) першу дозовану композицію з негайним вивільненням, що містить щонайменше два антибіотики;

(2) другу дозовану композицію з відстроченим вивільненням, що містить інгібітор протонного насоса і покриття, де покриття виконане так, щоб воно задовольняло двостадійному профілю у випробуванні розчинення в пристрої з корзиною:

(а) вивільнення не більше 10 % інгібітору протонного насоса протягом 120 хв на кислотній стадії, що включає 900 мл 0,1 N HCl при 100 об./хв.; і

(б) вивільнення не менше 75 % інгібітору протонного насоса протягом 45 хв у 900 мл фосфатного буфера, рН 6,8, при 100 об./хв. після кислотної стадії; і

(3) зовнішній шар, у якому інкапсульовані перша і друга дозовані композиції.

У деяких варіантах здійснення покриття в другій дозованій композиції може бути виконане так, щоб гарантувати, що вивільнення інгібітору протонного насоса затримується на від 120 до щонайменше 240 хвилин після перорального введення.

У деяких варіантах здійснення перша і друга дозовані композиції можуть бути у формі мінітаблеток. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція знаходиться в пероральній твердій дозованій формі. Наприклад, фармацевтична композиція може бути у формі капсули, таблетки у формі капсули, гранул, порошку, таблетки або пакета.

У деяких варіантах здійснення перша дозована композиція може містити амоксицилін і ансаміцин, їх похідні або їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати. Ансаміцин може містити рифампіцин, рифабутин, їхні похідні, їхні фармацевтично прийнятні солі і сольвати або їхні комбінації.

У деяких варіантах здійснення в другій дозованій композиції інгібітор протонного насоса являє собою один з омепразолу, пантопразолу, лансопразолу, ілапразолу, дексланзопразолу, езомепразолу і рабепразолу, їх фармацевтично прийнятних солей або сольватів, або їх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення друга дозована композиція може містити затримуючий засіб. Затримуючий засіб може являти собою одне з альгінату натрію, гліцерилмоностеарату, гліцерилдистеарату, форм акрилової кислоти, форм целюлози або їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення щонайменше 70 % щонайменше двох антибіотиків можуть вивільнятися через від 5 до 120 хвилин після перорального введення. У деяких варіантах здійснення щонайменше 70 % інгібітору протонного насоса може вивільнятися через від 120 до 240 хв після перорального введення.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція може містити рифабутин, амоксицилін і омепразол. Відповідно до деяких варіантів здійснення співвідношення амоксициліну і рифабутину може знаходитися в діапазоні від 10 до 40. Відповідно до деяких

варіантів здійснення співвідношення амоксициліну й омепразолу може знаходитися в діапазоні від 20 до 40.

У деяких варіантах здійснення перша і друга дозовані композиції додатково можуть включати наповнювач, дезінтегруючий засіб, зв'язувальний засіб, поверхнево-активну речовину, підлугуючий засіб, змащувальний засіб або їхні комбінації. Наповнювач може являти собою один з лактози, целюлози, крохмалю, фосфату кальцію, карбонату кальцію, цукру або їхніх комбінацій. Дезінтегруючий засіб може являти собою одне з натрій кроскармелози, карбоксиметилцелюлози, натрій крохмалю гліколяту, кросповідону або їхніх комбінацій. Зв'язувальна речовина може являти собою одне з крохмалю, целюлози, полівінілпіролідону, ксантанової смоли, альгінової кислоти, агару або їхніх комбінацій. Поверхнево-активна речовина може являти собою одне з лаурилсульфату натрію, поліоксіетилену поліоксипропіленгліколю, поліетиленгліколю, поліпропіленгліколю, полівінілкапролактаму - полівінілацетату - поліетиленгліколю, макрогліцерину гідроксистеарату або їхніх комбінацій. Підлугуючий засіб може являти собою одне з меглуміну, карбонату кальцію, сульфату натрію, бікарбонату натрію або їхніх комбінацій. Змащувальна речовина може являти собою одне зі стеарату магнію, діоксиду кремнію, тальку, стеаринової кислоти, стеарилфумарату натрію, гліцерилбегенату або їхніх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція додатково може містити зовнішнє покриття. Покриття може містити полімер, поверхнево-активну речовину, пластифікатор, замутнювач, підлугуючий засіб або їхню комбінацію.

Відповідно до деяких аспектів винаходу, фармацевтична композиція містить першу дозовану композицію з негайним вивільненням, що містить 250 мг амоксициліну і 12,5 мг рифабутину, їхні похідні або їхні фармацевтично прийнятні солі і сольвати, і другу дозовану композицію з відстроченим вивільненням, що містить 10 мг омепразолу, його похідних або його фармацевтично прийнятних солей і сольватів.

У деяких варіантах здійснення друга дозована композиція може містити зовнішній захисний шар, кишковорозчинну оболонку і внутрішній захисний шар для захисту інгібітору протонного насоса від кишковорозчинної оболонки.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція є стабільною при стандартних умовах кімнатної температури і вологості.

Деякі аспекти винаходу стосуються способу лікування, причому спосіб включає пероральне введення дози фармацевтичної композиції в одиничній твердій дозованій формі, де фармацевтична композиція містить (1) першу дозовану композицію з негайним вивільненням, що містить 12,5 мг рифабутину і 250 мг амоксициліну, їхніх похідних або їхніх фармацевтично прийнятних солей і сольватів, (2) другу дозовану композицію з відстроченим вивільненням, що містить 10 мг омепразолу, його похідних і його фармацевтично прийнятних солей і сольватів, і покриття, де покриття виконане так, щоб воно в достатньому ступені задовольняло двостадійному профілю у випробуванні розчинності в пристрої з корзиною: (а) вивільнення не більше ніж 10 % омепразолу протягом 120 хв на кислотній стадії, що включає 900 мл 0,1 Н НСІ при 100 об./хв. і (b) вивільнення не менше 75 % омепразолу протягом 45 хв у 900 мл фосфатного буфера, рН 6,8, при 100 об./хв. після кислотної стадії; і (3) зовнішній шар, у якому інкапсульовані перша і друга композиції, де на першій стадії введення доза включає 50 мг рифабутину, 1000 мг амоксициліну і 40 мг омепразолу, і її вводять три рази на добу.

У деяких варіантах здійснення можна вводити аж до 3500 мг амоксициліну кожну добу. У деяких варіантах здійснення можна вводити аж до 4500 мг амоксициліну кожну добу. У деяких варіантах здійснення аж до 300 мг рифабутину можна вводити кожну добу.

У деяких варіантах здійснення спосіб може включати лікування пацієнта протягом щонайменше 7 діб, щонайменше 10 діб, щонайменше 14 діб. У деяких варіантах здійснення спосіб лікування забезпечує частоту усунення H. pylori більше 80 %, більше 85 %, більше 90 %, більше 95 %. У деяких варіантах здійснення лікування пацієнта протягом щонайменше 14 діб забезпечує частоту усунення H. pylori більше 84 %.

Аспекти винаходу стосуються фармацевтичної композиції і способу лікування з використанням фармацевтичної композиції. Такі композиції і способи можна використовувати для оптимізації ефективності усунення, переносимості лікування і схеми дозування в пацієнта.

Аспекти винаходу стосуються ефективної терапії лікарським засобом, складеним так, щоб він мав оптимальні фармакокінетичні властивості для доставки активних фармацевтичних інгредієнтів.

У деяких аспектах винаходу фармацевтична композиція містить: (1) першу дозовану композицію з негайним вивільненням, що містить перший антибіотик і щонайменше один другий антибіотик, де перший антибіотик являє собою рифабутин або його похідні і його

фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де перша серцевина дозування містить 12,5 мг рифабутину і забезпечує при введенні в дозі 50 мг три рази на добу людині натще профіль у плазмі *in vivo*, що має (а) середню C_{\max} 87 нг/мл; (b) геометричне середньоквадратичне значення 85 нг/мл; (с) середню AUC_{0-24} 1320 нг.год/мл; і (с) середнє T_{\max} 16,50 х, виходячи з введення дози три рази на добу; (2) другу дозовану композицію з відстроченим вивільненням, що містить інгібітор протонного насоса і покриття; і (3) зовнішній шар, у якому інкапсульовані перша дозована композиція і друга дозована композиція.

У деяких аспектах винаходу фармацевтична композиція містить: (1) першу дозовану композицію з негайним вивільненням, що містить перший антибіотик і щонайменше один другий антибіотик, де перший антибіотик являє собою рифабутин або його похідні і фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де перша серцевина дозування містить 12,5 мг рифабутину і забезпечує при введенні в дозі 50 мг три рази на добу людині натще профіль у плазмі *in vivo*, що має (а) середню C_{\max} у діапазоні від 60 нг/мл до 113 нг/мл; (b) геометричне середньоквадратичне значення в діапазоні від 55 нг/мл до 110 нг/мл; (с) середню AUC_{0-24} у діапазоні від 800 нг.год/мл до 1850 нг.год/мл; і (с) середнє T_{\max} у діапазоні від 14 год до 19 год, виходячи з введення дози три рази на добу; (2) другу дозовану композицію з відстроченим вивільненням, що містить інгібітор протонного насоса і покриття; і (3) зовнішній шар, у якому інкапсульовані перша дозована композиція і друга дозована композиція.

У деяких аспектах винаходу фармацевтична композиція містить: (1) першу дозовану композицію з негайним вивільненням, що містить перший антибіотик і щонайменше один другий антибіотик, де перший антибіотик являє собою рифабутин або його похідні і його фармацевтично прийнятні солі і сольвати, де перша серцевина дозування містить 12,5 мг рифабутину і забезпечує при введенні в дозі 50 мг три рази на добу людині натще профіль у плазмі *in vivo*, що має (а) співвідношення C_{\max} і C_{\min} менше 57,8; і (b) середнє T_{\max} 16,50 год, виходячи з введення дози три рази на добу; (2) другу дозовану композицію з відстроченим вивільненням, що містить інгібітор протонного насоса і покриття; і (3) зовнішній шар, у якому інкапсульовані перша дозована композиція і друга дозована композиція.

У деяких варіантах здійснення перша дозована композиція може містити 250 мг амоксициліну і 12,5 мг рифабутину або їхніх похідних і їхніх фармацевтично прийнятних солей і сольватів, і де друга дозована композиція може містити 10 мг омепразолу або його похідних і його фармацевтично прийнятних солей і сольватів.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить: (1) першу дозовану композицію з негайним вивільненням, що містить 250 мг амоксициліну і 12,5 мг рифабутину або їхніх похідних і фармацевтично прийнятних солей і сольватів, де перша серцевина дозування забезпечує при введенні рифабутину в дозі 50 мг три рази на добу людині натще профіль у плазмі *in vivo*, що має (а) середню C_{\max} 87 нг/мл; (b) геометричне середньоквадратичне значення 85 нг/мл; (с) середню AUC_{0-24} 1320 нг.год/мл (с) середнє T_{\max} 16,50 год, виходячи з введення дози три рази на добу; (2) другу дозовану композицію з відстроченим вивільненням, що містить інгібітор протонного насоса і покриття; і (3) зовнішній шар, у якому інкапсульовані перша дозована композиція і друга дозована композиція.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Описані в даному описі варіанти здійснення далі пояснені за допомогою креслень. Креслення не обов'язково наведені в масштабі, замість цього акцент зроблений на ілюстрацію принципів, описаних у даному описі варіантів здійснення.

На фіг. 1 ілюструється лінійний профіль середніх значень для рифабутину при лікуванні 1 з використанням досліджуваного складу за даним винаходом і при лікуванні 2 з використанням супутнього введення трьох API відповідно до деяких варіантів здійснення. Лікування 1 відповідає введенню 4 капсул з однократною дозою, що містить 12,5 мг рифабутину/250 мг амоксициліну/10 мг омепразолу, проведеному три рази на добу вранці, вдень і ввечері з інтервалами 8 годин для загальної добової дози 150 мг рифабутину/3000 мг амоксициліну/120 мг омепразолу. Лікування 2 відповідає супутньому введенню рифабутину, амоксициліну й омепразолу для загальної добової пероральної дози 150 мг рифабутину/3000 мг амоксициліну/120 мг омепразолу. При лікуванні 2 150 мг рифабутину вводили один раз вранці. Дві капсули по 500 мг амоксициліну й одну капсулу 40 мг омепразолу вводили три рази на добу, вранці, вдень і ввечері з інтервалом 8 годин.

На фіг. 2 ілюструється логарифмічний профіль середніх значень для рифабутину при лікуванні 1 з використанням досліджуваного складу за даним винаходом і лікування 2 з використанням супутнього введення трьох API відповідно до деяких варіантів здійснення.

На фіг. 3 ілюструється лінійний профіль середніх значень для амоксициліну при лікуванні 1 з використанням досліджуваного складу за даним винаходом і при лікуванні 2 з використанням супутнього введення трьох API відповідно до деяких варіантів здійснення.

На фіг. 4 ілюструється логарифмічний профіль середніх значень для амоксициліну при лікуванні 1 з використанням досліджуваного складу за даним винаходом і при лікуванні 2 з використанням супутнього введення трьох API відповідно до деяких варіантів здійснення.

На фіг. 5 ілюструється лінійний профіль середніх значень для омепразолу при лікуванні 1 з використанням досліджуваного складу за даним винаходом і при лікуванні 2 з використанням супутнього введення трьох API відповідно до деяких варіантів здійснення.

На фіг. 6 ілюструється логарифмічний профіль середніх значень для омепразолу при лікуванні 1 з використанням досліджуваного складу за даним винаходом і при лікуванні 2 з використанням супутнього введення трьох API відповідно до деяких варіантів здійснення.

Хоча описані вище креслення ілюструють описані в даному описі варіанти здійснення, також передбачаються інші варіанти здійснення, як зазначено в обговоренні. У даному описі представлено ілюстративні варіанти здійснення для пояснення, але не для обмеження. Фахівцями в даній галузі можуть бути встановлені численні інші модифікації і варіанти здійснення, що входять в об'єм і суть принципів описаних у даному описі варіантів здійснення.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС

Helicobacter pylori являє собою розповсюджений і важливий бактеріальний патоген людини, що передається (від людини до людини) звичайно оральним шляхом. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) являє собою грамнегативну мікроаерофільну паличку, яка може жити в слизових оболонках, що вистилають шлунок людини або інших тварин.

Поширеність цієї інфекції варіює в усьому світі від тільки 10 % у деяких розвинутих західних країнах до більш ніж 80 % серед нужденних популяцій у багатьох країнах, що розвиваються. Відповідно до оцінки Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO) *H. pylori* є присутнім приблизно в половині світових популяцій, у той час як відповідно до оцінки Centers for Disease Control and Prevention (CDC) всього 30-40 % американців є носіями інфекції, причому найбільшими є показники поширеності в міноритарних підгрупах.

Основною проблемою *H. pylori* як інфекційного агента є те, що цей агент може бути постійно інфекційним протягом початкової, клінічно латентної і часто безсимптомної стадії, і він може індукувати картину запалення шлунка за типом загострення хронічного процесу, що приводить до порушення фізіології шлунка і прогресуючого ушкодження слизової оболонки шлунка. Крім того, цей агент може викликати важкі патологічні ефекти і клінічні ускладнення в інфікованих пацієнтів.

У пацієнтів з інфекціями *H. pylori* може бути присутньою м'яка диспепсія. Однією з основних поточних причин для дослідження на *H. pylori* є присутність диспепсії, оскільки багато зумовлених *H. pylori* захворювань асоційовані з цим симптомом. Крім того, було показано, що більше 50 % пацієнтів з диспепсією без ознак виразкової хвороби (невиразкова диспепсія або функціональна диспепсія) інфіковані *H. pylori* і мають ризик прогресування ушкодження слизової оболонки шлунка.

Персистувальна інфекція *H. pylori* стійко асоційована з хронічним активним гастритом, пептичною виразкою, невиразковою диспепсією, GERD, виразкою шлунка, виразкою дванадцятипалої кишки, а також з карциномою шлунка, аденокарциномою шлунка і MALT-лімфомаю (MALT-ома). *H. pylori* може персистувати протягом десятиліть або навіть протягом всього життя індивідуума, якщо його не усунути належним лікуванням.

У 1994 році *H. pylori* був класифікований WHO's International Agency for Research on Cancer як агент групи 1 (канцерогенний для людини) і в даний час його визнають основною причиною раку шлунка в усьому світі. Рак шлунка знаходиться серед найбільш частих злоякісних пухлин в усьому світі й асоційований з поганим прогнозом (рівень 5-річної виживаності тільки 10-15 % у пацієнтів із розгорнутим захворюванням). У першій половині 20-го століття рак шлунка був найбільш розповсюдженою злоякісною пухлиною в багатьох західних країнах, включаючи Сполучені Штати Америки (США). По суті, ідентифікація й усунення *H. pylori* до появи переднеопластичних вогнищ ушкодження є життєво важливим, якщо мають намір попередити рак шлунка. Наприклад, усунення *H. pylori* на популяційній основі в області, де інфекція є ендемічною (Тайвань), продемонструвало зниження виникнення нових виразок на 67 %, зниження зустрічальності атрофії шлунка на 77 % і зниження частоти раку шлунка на 25 %, при порівнянні періоду до усунення *H. pylori* (1995-2003) і періоду усунення *H. pylori* (2004-2008).

Наслідки інфекції *H. pylori* є численними і включають: диспепсію (невиразкову або функціональну), пептичну виразку (виразка дванадцятипалої кишки і виразка шлунка), первинну В-клітинну лімфому шлунка, рак шлунка, дефіцит вітаміну B12 і залізодефіцитну анемію.

Диспепсія (яка визначається як рецидивний біль або дискомфорт, зосереджені у верхній частині живота, часто пов'язані з прийомом їжі) є частою і складною глобальною проблемою, що вражає від 15 до 40 % популяції. Відповідно до оцінок, аж до 50 % невиразкових пацієнтів або пацієнтів з функціональною диспепсією інфіковані *H. pylori*. Усунення *H. pylori* на цій стадії забезпечує значну клінічну й економічну користь, включаючи попередження і лікування невиявлених пептичних виразок і зменшення ризику розвитку раку шлунка.

Рак шлунка є другою з найбільш розповсюджених злоякісних пухлин в усьому світі, і він асоційований з поганим прогнозом (частота 5-річної виживаності становить тільки 10-15 % у пацієнтів із розгорнутим захворюванням). Відповідно до оцінок National Cancer Institute [NCI] (Surveillance Epidemiology and End Results [SEERS]), у 2012 році в >21000 американців буде діагностований і майже 11000 загинуть від раку шлунка (NCI 2012). В даний час відомо, що практично усі випадки раку шлунка зумовлюються інфекцією *H. pylori* (тобто недавні дослідження підтвердили, що рак шлунка розвивається в пацієнтів, інфікованих *H. pylori*, але не в неінфікованих людей). Більше того: показано, що усунення *H. pylori* зупиняє природне прогресування атрофічного гастриту й або усуває, або стабілізує, або знижує ризик прогресування в рак шлунка, залежно від присутніх важкості і ступеня ушкодження, коли інфекцію *H. pylori* виліковують.

Користь усунення *H. pylori* на будь-якій стадії інфекції *H. pylori* очевидна; однак зрозуміло, що ідентифікація й усунення *H. pylori* до розвитку атрофічного гастриту асоційовані з найбільш позитивними клінічними результатами.

Комбіновану терапію, у якій два антибіотики й антацид, такий як інгібітор протонного насоса (PPI), приймають як окремі дозовані форми, широко використовують при терапії для усунення *H. pylori*. Однак було показано, що звичайно використовувана комбінована терапія не є високоефективною при терапії для усунення *H. pylori*. Якщо пацієнти добре дотримуються режиму лікування, рівень усунення (>85 %) може бути досягнутий після лікування протягом від 7 до 14 діб. Однак основний недолік комбінованої терапії (також відомої як потрійна терапія), можливо, полягає в поганому дотриманні режиму лікування. Пацієнти, що піддаються комбінованій терапії, звичайно приймають у середньому 5 таблеток два рази на добу. У стандартній потрійній терапії інгібуючий хелікобактер протимікробний засіб(и) і інгібітор протонного насоса (PPI) звичайно вводять одночасно, наприклад, у межах приблизно 1 години один від одного або вводять одночасно як окремі дозовані форми. Крім того, нестабільність активних речовин у шлунку пацієнта може привести до поганого всмоктування і недостатнього дозування. Більше того: було показано, що деякі штами *H. pylori* є стійкими до кларитроміцину або метронідазолу, що є стандартними протимікробними засобами, використовуваними в стандартній потрійній терапії, що приводить до неуспіху лікування. Крім того, прийом множини окремих лікарських засобів у процесі терапії збільшує ризик відносно дотримання і виконання режиму лікування, асоційований з одночасним прийомом лікарських засобів, і він значно впливає на переносимість лікування і підвищує варіативність.

Схвалена в даний час потрійна комбінована терапія часто досягає недостатнього усунення. У двох окремих мета-аналізах було продемонстровано, що ефективність потрійної терапії на основі як кларитроміцину, так і метронідазолу знизилася до неприйнятно низьких рівнів ефективності <80 %.

У наукових і медичних співтовариствах росте єдність у тому, що схвалені в даний час способи терапії для усунення *H. pylori* більше не забезпечують достатньої терапії для більше ніж 20 % підданих лікуванню пацієнтів. Потенційні клінічні прояви інфекції *H. pylori* можуть знаходитися в діапазоні від неважких до загрозливих життю хворобливих станів. Дійсно, неефективне лікування може приводити до загального збільшення бактеріальної стійкості, такого як стійкі до кларитроміцину і метронідазолу штами *H. pylori*, а також до ускладнення майбутніх спроб лікування для усунення інфекції *H. pylori* і, таким чином, воно викликає значне медичне і матеріальне обтяження.

Аспекти винаходу стосуються нової високоефективної терапії, яка може знижувати навантаження на пацієнта при лікуванні. У деяких варіантах здійснення способи і композиції за винаходом можуть використовуватися для досягнення високого рівня усунення *H. pylori*.

Деякі аспекти винаходу стосуються фармацевтичних композицій для лікування порушення, асоційованого з інфекцією *H. pylori*, в індивідуума. Зокрема, фармацевтична композиція являє собою одиничну дозовану форму, яка містить один або декілька протимікробний(их) засіб(засобів), такий(і) як антибіотики або антибактеріальні засоби, і інгібітор протонного насоса. Аспекти винаходу стосуються фармацевтичних композицій, складених так, щоб вони мали оптимальні фармакокінетичні властивості для доставки активних речовин в одиничній дозованій формі. Зокрема, такі фармацевтичні композиції можуть мати відносно швидке вивільнення

(тобто негайне вивільнення) антибіотиків для забезпечення всмоктування в шлунку і модифіковане або відстрочене вивільнення інгібітору протонного насоса для забезпечення всмоктування в кишечнику.

Думають, що механізм дії протимікробних засобів або антибіотиків у випадку *H. pylori*, є як локальним в області інфекції в тканині шлунка, так і системним, включаючи зворотне захоплення протимікробних засобів у тканину шлунка з крові. По суті, вивільнення антибіотиків у шлунку є необхідним для ефективного лікування. Однак антибіотики, як правило, є більш стабільними в м'яких умовах від кислих до основних, і вони можуть бути чутливими до деградації шлунковою кислотою. Інгібітори протонного насоса (PPI) являють собою лікарські засоби, здатні знижувати продукування шлункової кислоти, наприклад, шляхом інгібування системи ферментів водень/калій аденозинтрифосфатази в парієтальних клітинах шлунка. Таким чином, додавання PPI, що пригнічує продукцію шлункової кислоти, може збільшити внутрішньошлункове значення pH, зменшити деградацію антибіотиків, далі сприяючи ефектам проти *H. pylori*. Однак PPI є нестійкими до дії кислот і можуть бути чутливими до деградації шлунковою кислотою. PPI у композиціях за даним винаходом складають для вивільнення в кишечнику, щоб уникнути швидкої деградації в кислому середовищі шлунка.

"Активний фармацевтичний інгредієнт" або API, як використовують у рамках винаходу, стосується молекулярної/хімічної частини, відповідальної за терапевтичну відповідь у ссавця. API, як використовують у рамках винаходу, включає його фармацевтично прийнятні солі, стереоізомери і суміші стереоізомерів, сольвати (включаючи гідрати), поліморфи і/або складні ефіри. Термін "солі" стосується продукту реакції відповідної неорганічної або органічної кислоти або основи з формою "вільної основи або кислоти" API.

Як використовують у рамках винаходу "серцевина" або "серцевина дозованої форми" стосується внутрішніх активних і неактивних фармацевтичних інгредієнтів дозованої форми, що формують фармацевтичну композицію. Як використовують у рамках винаходу "дозована композиція" стосується внутрішніх активних і неактивних фармацевтичних інгредієнтів дозованої форми, що формують фармацевтичну композицію. Терміни "дозована композиція" і "серцевина дозованої форми" можуть використовуватися взаємозамінно. Дозована композиція в деяких варіантах здійснення може бути покритою. Дозована композиція включає, але не обмежується ними, гранули, кульки, мікрогранули, грануляти, мінітаблетку, лікарський кристал, і т.д., що мають розмір, як правило, у діапазоні від приблизно 100 мкм до приблизно 2 мм або більше, включаючи всі піддіапазони зазначеного діапазону.

Як використовують у рамках винаходу "інкапсулювання", або "інкапсульований", або "здійснення інкапсулювання" стосуються покриття засобу або дозованої форми, такої як активний фармацевтичний інгредієнт (API), щонайменше одним шаром. По суті, термін "покриття", як використовують у рамках винаходу, також стосується "нанесення шару" і "інкапсулювання", і терміни "покриття", "нанесення шару" і "інкапсулювання" можуть використовуватися взаємозамінно. Інкапсульований продукт може бути у формі гранули, таблетки, мінітаблетки, капсули і т.п.

"Стабільність", або стабілізація, або стабілізований, як використовують у рамках винаходу, стосується збереження активного фармацевтичного інгредієнта(ів), наприклад, такого як інгібітор протонного насоса, антибіотик, протимікробний засіб, і попередження його перетворення у варіанти, що утворюються при деградації, у дозованих формах за винаходом.

"Дозована форма", як використовують у рамках винаходу, стосується придатної фізичної форми, такої як капсули, таблетки, саше і т. п., що є зручними для введення лікарського засобу пацієнту, що потребує цього лікарського засобу. Термін "дозована форма" може використовуватися взаємозамінно з термінами "композиція" і/або "склад".

Композиції

Деякі аспекти винаходу стосуються фармацевтичних композицій, що містять (1) першу дозовану композицію з негайним вивільненням, що містить щонайменше два антибіотики; (2) другу дозовану композицію з відстроченим вивільненням, що містить інгібітор протонного насоса і покриття; і (3) зовнішній шар, у якому інкапсульовані перша дозована композиція і друга дозована композиція. У деяких варіантах здійснення покриття на другій дозованій композиції призначене для того, щоб воно задовольняло двостадійному профілю у випробуванні розчинення в пристрої з корзиною:

(а) вивільнення не більше ніж 10 % інгібітору протонного насоса за 120 хв. на кислотній стадії, що включає 900 мл 0,1 N HCl при 100 об./хв.; і

(б) вивільнення не менше 75 % інгібітору протонного насоса протягом 45 хв. у 900 мл фосфатного буфера, pH 6,8, при 100 об./хв. після кислотної стадії.

У деяких варіантах здійснення покриття на другій дозованій композиції виконано так, щоб воно задовольняло двостадійному профілю у випробуванні розчинення в пристрої з лопаттю:

(а) вивільнення не більше 10 % інгібітору протонного насоса за 120 хв. на кислотній стадії, що включає 900 мл 0,1 N HCl при 100 об./хв.; і

5 (b) вивільнення не менше 75 % інгібітору протонного насоса протягом 45 хв. у 900 мл фосфатного буфера, рН 6,8, при 100 об./хв. після кислотної стадії.

У деяких варіантах здійснення зовнішній шар, у якому інкапсульовані перша композиція і друга композиція, являє собою носія, що вміщує першу і другу дозовані композиції.

10 Відповідно до деяких аспектів антибіотики й інгібітори протонного насоса можуть бути надані в складі, призначеному для забезпечення поліпшених фармакокінетичних властивостей. Дана фармацевтична композиція може знизити небажану деградацію антибіотиків і протонного насоса при введенні. Крім того, дана композиція може мати перевагу, що полягає в тому, що дозування кожного засобу може бути знижене порівняно з клінічно стандартними дозами. Додаткові переваги можуть включати зменшення імовірності побічних ефектів, зменшення

15 вартості і зменшення тривалості лікування.

У деяких варіантах здійснення перша дозована композиція з негайним вивільненням може містити щонайменше один антибіотик і антибактеріальний засіб. У деяких варіантах здійснення перша дозована композиція з негайним вивільненням може містити щонайменше два антибіотики.

20 У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить комбінацію рифабутину, амоксициліну як антибіотики й омепразолу як інгібітору протонного насоса.

Відповідно до деяких аспектів фармацевтичні композиції за даним винаходом можна використовувати специфічно для лікування порушень, асоційованих з H. pylori, або для попередження рецидиву порушень, асоційованих з H. pylori. Фармацевтичні композиції можна

25 використовувати для інгібування, стабілізації або зниження ризику прогресування в рак шлунка.

Антибіотики й антибактеріальні засоби

Дані композиції можуть містити щонайменше один антибактеріальний засіб. Антибактеріальні засоби можуть бути вибрані з ряду придатних антибіотиків, відомих у даній галузі. У деяких варіантах здійснення антибактеріальний засіб являє собою антибіотик, як

30 описано в даному описі. У деяких варіантах здійснення антибіотики і/або антибактеріальні засоби складені в першій дозованій композиції з негайним вивільненням.

Як використовують у рамках винаходу, термін "негайне вивільнення" (IR) стосується вивільнення, що перевищує або такого, що дорівнює приблизно 50 %, що перевищує або такого, що дорівнює приблизно 60 %, що перевищує або такого, що дорівнює приблизно 70 %, 35 що перевищує або такого, що дорівнює приблизно 80 %, що перевищує або такого, що дорівнює приблизно 90 %, або що перевищує або такого, що дорівнює приблизно 95 % лікарського засобу протягом приблизно 2 годин, або в інших варіантах здійснення протягом приблизно однієї години або менше після введення дозованої форми. Як використовують у рамках винаходу, термін "композиція з негайним вивільненням" стосується дозованої композиції, як визначено в

40 даному описі, що містить API. У деяких варіантах здійснення композиція з негайним вивільненням необов'язково може містити покриття, де необов'язкове покриття виконує функцію захисту серцевини з негайним вивільненням від контакту з різними API, але не модифікує істотно властивості вивільнення. Композиції з негайним вивільненням мають властивості негайного вивільнення, як описано в даному описі.

45 У деяких варіантах здійснення щонайменше два антибіотики вивільняються у межах приблизно 1 години, або в межах приблизно 2 годин після введення фармацевтичної композиції. У деяких варіантах здійснення щонайменше 70 % щонайменше одного антибіотика вивільняється в межах від 5 до 120 хв. після перорального введення композиції.

50 У деяких варіантах здійснення амоксицилін вивільняється в межах приблизно 1 години, або в межах приблизно 2 годин від введення фармацевтичної композиції. У деяких варіантах здійснення середня концентрація амоксициліну в плазмі після введення здоровим пацієнтам становить 2,377 мкг/мл через 0,5 години, 8,918 мкг/мл через 1 годину, 14,733 мкг/мл через 2 години, і 11,253 мкг/мл через 3 години.

55 У деяких варіантах здійснення в середньому не менше 80 % амоксициліну вивільняється протягом 60 хв. при 100 об./хв. у пристрої з корзиною (900 мл 0,01 N HCl, при 100 об./хв. у пристрої з корзиною). У деяких варіантах здійснення в середньому 90 %, 96 % і 97 % амоксициліну вивільняється в аналізі розчинення in vitro через 20, 30 і 45 хвилин, відповідно.

60 У деяких варіантах здійснення рифабутин вивільняється в межах приблизно 1 години або в межах 2 годин після введення фармацевтичної композиції. У деяких варіантах здійснення середня концентрація в плазмі рифабутину після введення здоровим пацієнтам становить 5,52

нг/мл через 0,5 години, 28,07 нг/мл через 1 годину, 66,06 нг/мл через 2 години і 72,49 нг/мл через 3 години.

У деяких варіантах здійснення в середньому не менше 75 % рифабутину вивільняється протягом 45 хв. при 100 об./хв. у пристрої з корзиною (900 мл 0,01 Н НСІ, при 100 об./хв. у пристрої з корзиною). У деяких варіантах здійснення в середньому 95, 97 і 98 % рифабутину вивільняється в аналізі розчинення *in vitro* через 20, 30 і 45 хвилин, відповідно.

У деяких варіантах здійснення антибіотики можуть включати, але не обмежуватися ними, ансаміцин, амоксицилін, їх будь-яку фармацевтично прийнятну сіль, їх сольвати і будь-які комбінації вищевказаних.

У деяких варіантах здійснення антибіотик може являти собою ансаміцин, вибраний із групи, що складається з рифаміцину, рифаксиміну, рифампіцину, рифабутину, їх фармацевтично прийнятних солей, їх сольватів і будь-яких комбінацій вищевказаних. Ансаміциновий антибіотик може включати рифампіцин і/або його напівсинтетичне похідне рифабутин. Більш конкретно, ансаміцин може являти собою рифампіцин, рифабутин або їхню комбінацію.

Рифабутин і рифампіцин інгібують залежний від бактеріальної ДНК синтез РНК шляхом інгибування ДНК-залежної РНК-полімерази бактерій. Було показано, що рифабутин має потенційну застосовність при лікуванні *H. pylori*, оскільки стійкість у них до нього і до кларитроміцину не є загальною.

Стійкість *H. pylori* до амоксициліну або рифабутину є дуже рідкісною. Середня частота стійкості *H. pylori* до рифабутину (обчисленого для 11 досліджень, що включають 2982 пацієнта) становить 1,3 % у загальному і 0,6 % для пацієнтів, яким раніше не проводили лікування для усунення *H. pylori*.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція також може містити щонайменше один або кілька додаткових антибактеріальних засобів або антибіотиків. Наприклад, антибіотик або антибактеріальний засіб може являти собою один із пеніцилінів, сполук вісмуту, тетрациклінів, нітроїмідазолів, хінолонів, лінкозамідів, макролідів і цефалоспоринов, будь-якої їх фармацевтично прийнятної солі, їхніх сольватів, і будь-яких комбінацій вищевказаних.

Приклади пеніцилінів включають, але не обмежуються ними, пеніцилін G, пеніцилін V, фенетицилін, пропіцилін, метицилін, оксцилін, флоксацилін, диклоксацилін, флуоксацилін, нафцилін, ампіцилін, амоксицилін, бакампіцилін, гетацилін, метампіцилін, півампіцилін, талампіцилін, карбеніцилін, карфецилін, кариндацилін, сулбеніцилін, тикарцилін, азлоцилін, мезлоцилін, піперацилін, апалцилін, темоцилін, мацілінів і півмецілінів, їх будь-які фармацевтично прийнятні солі, їх сольвати, і будь-які комбінації вищевказаних.

Приклади сполук вісмуту включають, але не обмежуються ними, субцитрат вісмуту, алюмінат вісмуту, оксид вісмуту, саліцилат вісмуту, сугбалат вісмуту, танат вісмуту, фосфат вісмуту, трибромфенат вісмуту, субкарбонат вісмуту, субнітрат вісмуту, і їх суміші, їх будь-які фармацевтично прийнятні солі, їх сольвати, і будь-які комбінації вищевказаних.

Приклади тетрациклінів включають, але не обмежуються ними, тетрациклін гідрохлорид, окситетрациклін, доксицилін, метациклін, хлортетрациклін, демеклоциклін і міноциклін, і їх фармацевтично прийнятні солі, їх сольвати і будь-які комбінації вищевказаних.

Приклади нітроїмідазолів включають метронідазол, тинідазол, німоразол, орнідазол і ортанідазол, їх будь-які фармацевтично прийнятні солі, їх сольвати і будь-які комбінації вищевказаних.

Приклади хінолонів включають, але не обмежуються ними, ципрофлоксацин, норфлоксацин, еноксацин, ломефлоксацин, пефлоксацин, аміфлоксацин, флероксацин, левофлоксацин, надифлоксацин, руфлоксацин, спарфлоксацин, тосуфлоксацин і офлоксацин, їх будь-які фармацевтично прийнятні солі, їх сольвати і будь-які комбінації вищевказаних.

Приклади лінкозамідів включають, але не обмежуються ними, лінкоміцин і кліндаміцин, їх будь-які фармацевтично прийнятні солі, їх сольвати і будь-які комбінації вищевказаних.

Приклади макролідів включають, але не обмежуються ними, еритроміцин, спіраміцин, олеандоміцин, триацетилолеандоміцин, кларитроміцин, рокситроміцин, джозаміцин, кітсаміцин, мідекаміцин, міокаміцин, рокітаміцин, диритроміцин, росариміцин, флуритроміцин і азитроміцин, їх будь-яку фармацевтично прийнятну сіль, їх сольвати і будь-які комбінації вищевказаних.

Приклади цефалоспоринов включають, але не обмежуються ними, цефалексин, півцефалексин, цефалотин, цефазолін, цефроксадин, цефадроксил, цефатризин, цефаклор, цефпрозил, цефрадин, і цефалоспоринов другого, а також третього покоління, такі як цефамандол, цефуроским, цефуроским аксетил, цефоніцид, цефоранід, цефотіам, цефотаксим, цефменоксим, цефодизим, цефтизоксим, цефіксимін, цефдинір, цефетамет півоксил, цефподоксим проксетил, цефтибутен, цефтазидим, цефтоперазон, цефпірамід, цефсолудин,

цефепім, цефпіром і цефтриаксон, і подібні сполуки, такі як оксифалоспоринони, що включають латамоксеф, і цефаміцини, такі як цефокситин, цефметазол, цефотетан, цефбуперазон і цефмінокс, їх будь-які фармацевтично прийнятні солі, їх сольвати і будь-які комбінації вищевказаних.

5 У деяких варіантах здійснення рифабутин можна використовувати в комбінації з пеніциліном як перший антибіотик, і сполуку вісмуту можна використовувати як другий антибактеріальний засіб. У деяких варіантах здійснення альтернативний другий антибактеріальний засіб може являти собою тетрациклін.

10 У деяких варіантах здійснення рифабутин можна використовувати в комбінації з амоксициліном. У деяких варіантах здійснення комбінація антибіотиків може мати синергічну активність, викликаючи синергічний антибактеріальний ефект. У деяких варіантах здійснення комбінація антибіотиків може приводити до синергічного постантибіотичного ефекту (РАЕ), такого як інгібування або уповільнення повторного росту *H. pylori* після впливу комбінації антибіотиків. Цей фактор може дозволити продовження усунення бактерій після завершення

15 терапії.
Рифабутин

Рифабутин являє собою похідне рифаміцину S, що належить до класу ансаміцинів. Рифаміцини мають їх антимікобактеріальну ефективність завдяки їх здатності проникати через клітинну стінку і їх здатності утворювати комплекс із ДНК-залежною РНК-полімеразою й інгібувати її. Було виявлено, що рифабутин взаємодіє з і проникає через зовнішні шари оболонки мікобактерій.

Рифабутин показаний для попередження дисемінованого комплексного захворювання *M. avium* (MAC) у пацієнтів із розгорнутою ВІЛ-інфекцією (кількість CD4+ клітин $\leq 200/\text{мм}^3$ зі СНІД-визначальним діагнозом, або кількість CD4+ клітин $\leq 100/\text{мм}^3$ без СНІД-визначального діагнозу).
25 Рекомендоване введення 300 мг рифабутину один раз на добу з прийомом їжі або без нього. Для пацієнтів, що відчують нудоту, блювоту або інші шлунково-кишкові розлади, може бути корисним поділ дози рифабутину навпіл (одна капсула 150 мг) на два рази на добу з прийомом їжі.

Після перорального введення щонайменше 53 % дози рифабутину швидко всмоктується, причому максимальні концентрації рифабутину в плазмі досягаються протягом від 2 до 4 годин. Їжа з високим вмістом жирів сповільнює швидкість без впливу на ступінь всмоктування рифабутину з дозованої форми капсули. Середнє значення (\pm SD) абсолютної біодоступності, оцінене у ВІЛ-позитивних пацієнтів у дослідженні з багаторазовою дозою, становило 20 % (± 16 %, $n=5$) на 1 добу і 12 % (± 5 %, $n=7$) на 28 добу. У здорових дорослих добровольців, яким вводили одну пероральну дозу, що становить 300 мг рифабутину, середнє значення (\pm SD) максимальної концентрації в плазмі (C_{max}) становило 375 (± 267) нг/мл (діапазон: від 141 до 1033 нг/мл). Середні стаціонарні залишкові рівні рифабутину (C_p , C_{minss} , через 24-години після введення дози) знаходилися в діапазоні від 50 до 65 нг/мл у ВІЛ-позитивних пацієнтів і в здорових нормальних добровольців.

40 Фармакокінетична пропорційність дозі протягом діапазону однократних доз від 300 до 900 мг була продемонстрована у ВІЛ-позитивних пацієнтів з ранніми симптомами й у здорових добровольців у діапазоні однократних доз від 300 до 600 мг.

Виявилося, що рифабутин широко розподіляється по організму і він був виявлений у всіх досліджених тканинах і рідинах організму. Концентрації, що у кілька разів перевищують концентрації, які досягаються в плазмі, спостерігали в паренхімі легень, жовчному міхурі і стінці тонкого кишечника. Уявний об'єм розподілу в стаціонарному стані (V_{ss}), оцінений у ВІЛ-позитивних пацієнтів чоловічої статі з ранніми симптомами після в/в дозування, був великим (від 8 до 9 л/кг), що вказує на великий розподіл рифабутину в тканині. Приблизно 85 % лікарського засобу зв'язується з білками плазми в діапазоні концентрацій від 50 до 1000 нг/мл. Зв'язування в основному відбувається із сироватковим альбуміном людини, воно не залежить від концентрації і, очевидно, на нього не впливає дисфункція нирок або печінки.

Рифабутин піддається інтенсивному окисному метаболізму. З 5 метаболітів, що були ідентифіковані, 25-О-десацетилрифабутин і 31-гідроксирифабутин є найбільш переважними і демонструють співвідношення метаболіт у плазмі: вихідна площа під кривою 0,10 для метаболіту 25-О-десацетилрифабутину і 0,07 для метаболіту 31-гідроксирифабутину. Метаболіт 25-О-десацетилрифабутин має антимікобактеріальну активність, що дорівнює вихідному лікарському засобу і робить внесок в аж до 10 % загальної протимікробної активності. 31-гідроксиметаболіт має деяку протимікробну активність (1/16 від активності вихідного лікарського засобу), однак, з огляду на його концентрацію в плазмі, він, імовірно, не робить значного внеску

в терапевтичну активність рифабутину. Рифабутин може індукувати його метаболізм при багаторазовому дозуванні.

Площа під кривою концентрація рифабутину в плазмі-час (AUC) після багаторазового дозування знижувалася на 38 %, однак його термінальний час напівжиття залишався незмінним. Профіль виведення рифабутину з плазми є двофазним з первісним часом напівжиття приблизно 4 години, за яким слідує середній термінальний час напівжиття 45 (± 17) годин (діапазон: від 16 до 69 годин). Середній системний кліренс у здорових дорослих добровольців після однократної пероральної дози становив 0,69 ($\pm 0,32$) л/годину/кг (діапазон: від 0,46 до 1,34 л/годину/кг). Рифабутин в основному екскретується в сечі, в основному, як метаболіти й у меншому ступені в екскрементах. П'ятдесят три відсотки (53 %) пероральної дози ^{14}C -міченого лікарського засобу виділялося в сечі через 5 діб після введення дози і 30 % виділялося в екскрементах протягом того ж періоду часу. Кожна з екскреції нирками і екскреції з жовчю незміненого лікарського засобу вносить приблизно 5 % у системний кліренс.

Найбільш розповсюджені несприятливі явища, про які більш часто повідомлялося в пацієнтів, яких лікували рифабутином, ніж у групі плацебо, являли собою: зміну кольору сечі, нейтропенію, шкірний висип, нудоту і/або блювоту, і біль у животі.

Виходячи з доступної інформації, фармакокінетичні параметри, що спостерігаються після однократної пероральної дози 150 мг капсул рифабутину в умовах натще, узагальнено представлені в таблиці 1:

Таблиця 1

Очікувані фармакокінетичні параметри рифабутину і його метаболіту

Фармакокінетичні (PK) параметри	Рифабутин	25-О-Десацетилрифабутин
C_{\max} (нг/мл)*	188	27
T_{\max} (годин)	3	--
$T_{1/2\text{el}}$ (годин)	40	--

*Передбачувана лінійність для дози 50 мг рифабутину, очікувана C_{\max} повинна становити приблизно 63 нг/мл і 9 нг/мл для рифабутину і 25-О-дезацетилрифабутину, відповідно.

Амоксицилін

Амоксицилін, напівсинтетичний пеніцилін групи амінопеніциліну, є бактерицидним проти чутливих організмів. Він діє за допомогою інгібування синтезу пептидогліканів у клітинній стінці бактерій. Це приводить до утворення дефектної клітинної стінки з кінцевим лізисом і загибеллю клітини.

Амоксицилін вводять перорально і, оскільки він є стабільним у присутності шлункової кислоти, його можна вводити незалежно від прийому їжі. Тривалість терапії залежить від типу і важкості інфекції, і вона може варіювати від 7-10 діб до декількох тижнів.

Амоксицилін швидко всмоктується після перорального введення і є стабільним у присутності шлункової кислоти. Максимальні сироваткові концентрації звичайно досягаються в межах 1-2 годин після перорального введення і, як правило, у 2-2,5 рази перевищують концентрації, що досягаються з використанням еквівалентної дози перорального ампіциліну. Максимальна концентрація в плазмі знаходилася в діапазоні від 2,65 до 5,75 мкг/мл після введення однократної дози, що становить 250 мг, відновленої суспензії гранул амоксициліну. Пероральний амоксицилін має кращу біодоступність, ніж оральний ампіцилін. Амоксицилін легко дифундує в більшість тканин і рідин організму, наприклад, у рідину середнього вуха, синовіальну рідину. Амоксицилін не зв'язується з білками на високому рівні. Його час напіввиведення знаходиться в діапазоні від 0,7 до 1,4 години у пацієнтів з нормальною функцією нирок і від 7 до 10 годин у пацієнтів з порушеною функцією нирок. Амоксицилін частково метаболізується до неактивних метаболітів, а потім швидко екскретується в сечі. Невеликі кількості сполук екскретуються в екскрементах і жовчі.

Наступні несприятливі ефекти були повідомлені при застосуванні амоксициліну: нудота, блювота, діарея, анорексія, шлунковий дискомфорт, гастрит, чорний ворсинчастий язик, глосит, стоматит, гематологічні реакції, висип і помірне підвищення рівнів ферментів печінки.

Виходячи з доступної інформації, фармакокінетичні параметри, що спостерігаються після однократної пероральної дози капсул амоксициліну 1000 мг в умовах натще, узагальнено представлені в таблиці 2:

Очікувані фармакокінетичні параметри амоксициліну

Фармакокінетичні (PK) параметри	Амоксицилін
C_{max} (мкг/мл)	14
T_{max} (години)	1,65
$T_{1/2el}$ (години)	1,15

Інгібітори протонного насоса

Омепразол

5 Омепразол являє собою пероральний засіб проти виразки. Він показаний для лікування станів, при яких потрібне зниження секреції шлункової кислоти, таких як: виразка дванадцятипалої кишки; виразка шлунка; NSAID-асоційовані виразки шлунка і дванадцятипалої кишки; рефлюксний езофагіт; симптоматичне шлунково-стравохідне рефлюксне захворювання, тобто печія і регургітація; диспепсія; синдром Золінгера-Елісона (патологічний стан гіперсекреції); усунення Н. pylori. Звичайна рекомендована пероральна доза для дорослих 10 знаходиться в діапазоні від 10 до 40 мг на добу.

Омепразол належить до класу антисекреторних сполук, що пригнічують секрецію шлункової кислоти за допомогою специфічного інгібування системи ферментів H^+/K^+ АТФ-ази на секреторній поверхні парієтальних клітин шлунка. Оскільки ця система ферментів вважається 15 кислотним (протонним) насосом у слизовій оболонці шлунка, омепразол охарактеризований як інгібітор протонного насоса, оскільки він блокує кінцеву стадію продукції кислоти. Цей ефект залежить від дози і приводить до інгібування як базальної, так і стимульованої секреції кислоти, незалежно від стимулу.

Омепразол швидко всмоктується. Після первісної дози омепразолу приблизно 35 % 20 лікарського засобу всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Всмоктування відбувається в тонкому кишечнику і звичайно завершується в межах 4 годин. Зв'язування омепразолу з білками плазми становить приблизно 95 %.

Максимальні концентрації омепразолу в плазмі і AUC приблизно пропорційні дозам аж до 40 мг, однак внаслідок насичуваного ефекту першого проходження більше ніж лінійна відповідь 25 відносно максимальної концентрації в плазмі і AUC відбувається у випадку доз, що перевищують 40 мг. Антисекреторний ефект омепразолу прямо пропорційний AUC; він не залежить від концентрації в плазмі в який-небудь даний момент часу. Омепразол перетерплює метаболізм першого проходження системою цитохрому Р-450, в основному в печінці, за допомогою CYP 2C19 і CYP 3A4. Ізофермент CYP 2C19, що залучений у метаболізм доступних 30 інгібіторів протонного насоса, виявляє поліморфізм. Приблизно 3 % європейської популяції і 15-20 % азіатських популяцій позбавлені функціонального ферменту CYP 2C19, і їх називають повільними метаболізаторами.

Середній час напівжиття на термінальній фазі кривої концентрація в плазмі-час становить 35 приблизно 40 хвилин. Після в/в і перорального введення омепразолу 80 % дози виділяється як метаболіти із сечею. Інші 20 % екскретуються в екскрементах.

Капсула омепразолу (як склад із багаторазовими одиницями) звичайно поступово переходить із шлунка в кишечник. На противагу капсулі, таблетка (як склад однократної дози) 40 входить у кишечник і розчиняється як одна одиниця. Отже, всмоктування і метаболізм першого проходження таблетки відбувається тільки протягом дуже обмеженого періоду часу. Це може бути однією з причин для відмінностей, що спостерігаються у фармакокінетичних перемінних між складом відповідно до варіантів здійснення винаходу (лікування 1) і капсулою омепразолу (лікування 2).

Омепразол є добре переносимим. Більшість несприятливих реакцій є м'якими і тимчасовими й відсутній однозначний взаємозв'язок з лікуванням. Наступні несприятливі явища були описані 45 в пацієнтів, яким вводили капсули омепразолу в контрольованих клінічних ситуаціях: діарея, головний біль, флатуленція, біль у животі, запор, нудота і блювота.

Виходячи з доступних даних, фармакокінетичні параметри, що спостерігаються після однократної пероральної дози 40 мг капсул омепразолу з відстроченим вивільненням в умовах 50 натще, узагальнено представлені в таблиці 3:

Таблиця 3

Очікувані фармакокінетичні параметри омепразолу

Фармакокінетичні (PK) параметри	Омепразол
C_{max} (нг/мл)	1050 (проміжний CV 55 %)
T_{max} (години)	1,75
$T_{1/2el}$ (години)	1

У деяких варіантах здійснення композиція містить щонайменше один інгібітор протонного насоса. Інгібітори протонного насоса (PPI) являють собою високоефективні інгібітори шлункової секреції. Щонайменше один інгібітор протонного насоса може бути вибраний з одного або комбінації з групи, що включає омепразол, пантопразол, лансопразол, ілапразол, декслансопразол, езомепразол і рабепразол, їх будь-яких фармацевтично прийнятних солей і їх сольватів. У деяких варіантах здійснення інгібітор протонного насоса може включати додатковий засіб, такий як магній, бікарбонат натрію або натрій.

У деяких варіантах здійснення інгібітор протонного насоса являє собою омепразол. Омепразол являє собою інгібітор протонного насоса, що пригнічує секрецію шлункової кислоти шляхом специфічного інгібування H^+/K^+-ATP -ази в паріетальних клітинах шлунка. За допомогою специфічної дії на протонний насос омепразол блокує кінцеву стадію продукції кислоти, таким чином, зменшуючи кислотність шлунка. У деяких варіантах здійснення інгібітор протонного насоса може містити омепразол магній.

Буде зрозуміло, що стабільність PPI, такого як омепразол, залежить від pH і що PPI може швидко деградувати в кислих умовах, наприклад, у шлунку пацієнта. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що омепразол не був би здатний інгібувати секрецію шлункової кислоти в кислих умовах, якби він діяв на шлунок прямо. Крім того, у таких кислих умовах у шлунку ефективність антибіотиків відносно усунення $H. pylori$ є зниженою.

У деяких варіантах здійснення можна використовувати кишковорозчинну оболонку для дозованої композиції PPI (наприклад, омепразол) для уповільнення його вивільнення і мінімізації небажаної деградації шляхом запобігання контактування серцевини PPI з кислими умовами pH у шлунку. Кишковорозчинна оболонка дозволяє всмоктування PPI, такого як омепразол, у тонкому кишечнику і інгібує контакт із гастрином зі слизової оболонки шлунка.

У деяких варіантах здійснення композицію інгібітору протонного насоса складають так, щоб вона мала модифікований профіль вивільнення. Наприклад, інгібітор протонного насоса можна скласти так, щоб він мав кишковорозчинну оболонку. Як використовують у рамках винаходу, термін покриття для "модифікованого вивільнення" охоплює покриття, які затримують вивільнення, сповільнюють вивільнення, пролонгують вивільнення, попереджають вивільнення, мінімізують вивільнення і/або іншим способом продовжують вивільнення лікарського засобу відносно складів, позбавлених таких покриттів, що вивільняють лікарський засіб відносно швидко (тобто композиції з "негайним вивільненням"). Термін "модифіковане вивільнення" охоплює "уповільнене вивільнення", "пролонговане вивільнення", "затримане вивільнення" і т. п. Термін "модифіковане вивільнення" використовують взаємозамінно з "контрольованим вивільненням" або "затриманим вивільненням". Термін "модифіковане вивільнення" або "затримане вивільнення" дозованої композиції стосується в широкому значенні дозованої форми, що демонструє одну або кілька властивостей модифікованого вивільнення, як описано в даному описі.

Термін "лаг-період" стосується періоду часу відразу після введення частинки, яка містить лікарський засіб, де менше ніж приблизно 10 %, наприклад менше ніж приблизно 9 %, менше ніж приблизно 8 %, менше ніж приблизно 7 %, менше ніж приблизно 6 %, менше ніж приблизно 5 %, менше ніж приблизно 4 %, менше ніж приблизно 3 %, менше ніж приблизно 2 %, менше ніж приблизно 1 %, або більш переважно приблизно 0 %, лікарського засобу вивільняється з частинки.

Терміни "кишковорозчинна оболонка" або "покриття з відстроченим вивільненням", як використовують у рамках винаходу, використовують взаємозамінно і вони стосуються pH-чутливого покриття, яке є стійким до шлункового соку (тобто є відносно нерозчинним при низьких рівнях pH, що зустрічаються в шлунку) і яке розчиняється при більш високих рівнях pH, що зустрічаються в кишечнику. Шлунково-кишковий тракт відповідальний за поглинання, переварювання, всмоктування їжі і видалення відходів. Шлунок є частиною верхнього шлунково-кишкового тракту. Кишечник, або нижній шлунково-кишковий тракт, включає тонкий

кишечник і товстий кишечник. Ентеричний стосується тонкого кишечника; ентерична поведінка стосується покриттів, які прискорюють вивільнення лікарського засобу в тонкому кишечнику. У деяких варіантах здійснення лаг-період від приблизно 2 до приблизно 4 годин досягається шляхом покриття частинки кишковорозчинною оболонкою.

5 У деяких варіантах здійснення інгібітор протонного насоса вивільняється приблизно через 2 години або більше після введення фармацевтичної композиції. У деяких варіантах здійснення друга дозована композиція з відстроченим вивільненням, що містить PPI, має щонайменше один зовнішній шар, який гарантує, що вивільнення інгібітору протонного насоса є відстроченим на від 120 до 240 хвилин. У деяких варіантах здійснення щонайменше 70 % PPI вивільняється між періодами 120 і 240 хв. після перорального введення композиції.

10 У деяких варіантах здійснення PPI вивільняється в межах приблизно 1 години або в межах приблизно 2 годин після введення фармацевтичної композиції. У деяких варіантах здійснення середня концентрація омепразолу в плазмі після введення здоровим пацієнтам становить 85,80 нг/мл через 0,5 години, 612,96 нг/мл через 1 годину, 827,65 нг/мл через 2 години і 465,59 нг/мл через 3 години.

15 У деяких варіантах здійснення в середньому 0 % омепразолу вивільняється на кислій стадії (pH1), і 90, 90 і 86 % омепразолу вивільняється в аналізі розчинення in vitro через 20, 30 і 45 хвилин після кислої стадії, відповідно. У деяких варіантах здійснення не більше 10 % інгібітору протонного насоса вивільняється на кислій стадії (900 мл 0,1 Н HCl при 100 об./хв., pH1), і не менше 75 % інгібітору протонного насоса вивільняється в аналізі розчинення in vitro (900 мл фосфатного буфера, pH 6,8, при 100 об./хв.) через 45 хвилин після кислої стадії.

20 У деяких варіантах здійснення друга дозована композиція з відстроченим вивільненням додатково містить буферний засіб у кількості, достатній для інгібування або зменшення деградації щонайменше деякої частини інгібітору протонного насоса. Придатні засоби для корекції pH включають, але не обмежуються ними, меглумін, бікарбонат натрію, карбонат кальцію або сульфат натрію, або їх комбінації.

25 У деяких варіантах здійснення друга дозована композиція з відстроченим вивільненням, що містить PPI, додатково містить засіб для відстрочення вивільнення. Придатні засоби для відстрочення вивільнення включають, але не обмежуються ними, гліцерилмоностеарат, гліцерилдистеарат, форми акрилових кислот або ацетати целюлози або їх комбінації.

Інші компоненти

30 У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції можуть включати один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів, ад'ювантів, розріджувачів або носіїв, що є загальновідомими в даній галузі. "Ексципієнти таблеток", як використовують у рамках винаходу, стосуються ексципієнтів, використовуваних для виготовлення таблеток або мінітаблеток або з гранул, або способом прямого пресування.

35 Тверді форми для перорального введення можуть містити фармацевтично прийнятні зв'язувальні речовини, підсолоджувачі, дезінтегруючі речовини, розріджувачі, смакові добавки, покритві засоби, консерванти, змащувальні речовини і/або засоби для відстрочення вивільнення або будь-які комбінації вищевказаних.

40 Придатні зв'язувальні речовини включають, але не обмежуються ними, гуміарабік, желатин, кукурудзяний крохмаль, трагакантову камедь, альгінат натрію, форми целюлози і форми піролідину або поліетиленгліколю.

45 Придатні підсолоджувачі включають, але не обмежуються ними, сахарозу, лактозу, глюкозу, аспартам або сахарин або їхні комбінації.

Придатні дезінтегруючі речовини включають, але не обмежуються ними, форми крохмалю, форми целюлози, форми піролідину. Придатні розріджувачі включають, але не обмежуються ними, лактозу, сорбіт, маніт, декстрозу, каолін, форми целюлози, форми крохмалю, карбонат кальцію, силікат кальцію або гідрофосфат кальцію або їхні комбінації.

50 Придатні поверхнево-активні речовини включають, але не обмежуються ними, лаурилсульфат натрію, поллоксамер, поліетиленгліколь або полісорбат або їх комбінації.

Придатні смакові добавки включають, але не обмежуються ними, олію м'яти перцевої, вінтергренову олію, вишневу, апельсинову або малинову віддушку. Придатні покритві засоби включають полімери або співполімери акрилової кислоти і/або метакрилової кислоти і/або їхні складні ефіри, воски, жирні спирти, зеїн, шелак або глютен, або їхні комбінації.

55 Придатні консерванти включають, але не обмежуються ними, бензоат натрію, вітамін Е, альфа-токоферол, аскорбінову кислоту, метилпарабен, пропілпарабен або бісульфіт натрію, або їхні комбінації.

Придатні змащувальні речовини включають, але не обмежуються ними, стеарат магнію, стеаринову кислоту, стеарилфумарат натрію, олеат натрію, хлорид натрію або тальк, або їхні комбінації.

Способи одержання

Деякі аспекти винаходу стосуються способу складання композиції для лікування порушення, асоційованого з інфекцією *H. pylori*. У деяких варіантах здійснення спосіб може включати стадії одержання першої дозованої композиції з негайним вивільненням, що містить щонайменше два антибіотики, одержання другої дозованої композиції з відстроченим вивільненням, що містить щонайменше один інгібітор протонного насоса, і одержання носія і введення зазначених першої і другий дозованих композицій.

Дані фармацевтичні композиції можна одержувати способами, відомими в даній галузі для одержання фармацевтичних композицій, що включають змішування, розтирання, гомогенізацію, суспендування, розчинення, емульгування, диспергування, екструзію, сферонізацію, пресування, сушіння, покриття, гранулювання, включаючи вологе і сухе гранулювання і, коли це доцільно, змішування активних засобів разом з одним або декількома ексципієнтами, розріджувачами, носіями й ад'ювантами.

У деяких варіантах здійснення першу і/або другу дозовані композиції можна пресувати в дозовані форми, які мають невеликі розміри (тобто мінітаблетки, кульки, гранули і т. д.). У деяких варіантах здійснення дозовані форми пресують у мінітаблетки розміром приблизно 2 мм. Кожна дозована форма може бути додатково покрита захисним покриттям.

У деяких варіантах здійснення дозована композиція омепразолу може бути покрита зовнішньою і кишковорозчинною оболонкою. У деяких варіантах здійснення шар зовнішнього покриття може являти собою Opadry®. У деяких варіантах здійснення шар кишковорозчинної оболонки може являти собою Acryl-EZE®. Після кишковорозчинної оболонки можна наносити додаткове прозоре покриття Opadry®. Це додаткове покриття призначене для захисту антибіотика, наприклад, амоксициліну і рифабутину, від взаємодії із шаром кишковорозчинним оболонки омепразолу.

У деяких варіантах здійснення дозовані композиції рифабутину/амоксициліну можуть бути покриті прозорим розчином Opadry®.

У деяких варіантах здійснення дозовані композиції омепразолу і дозовані композиції рифабутину/амоксициліну можуть бути вміщені у тверді желатинові капсули розміру 00.

Активні інгредієнти за даним винаходом переважно складають в одиничній дозованій формі, що містить всі активні фармацевтичні інгредієнти. Композиції за даним винаходом можна складати або у твердій, або у рідкій формі. Слід зазначити, що тверді склади є переважними через більшу стабільність твердих складів порівняно з рідкими складами і переважне дотримання пацієнтом режиму лікування.

Дані фармацевтичні композиції можна складати в одиничній твердій дозованій формі, такий як форма капсул, таблеток, пілюль або пігулок. Як правило, першу і другу дозовані композиції одержують і додають у носій. У деяких варіантах здійснення носій може включати капсулу. Носій може бути виготовлений з водних розчинів гелеутворюючих речовин, таких як білок тварин, включаючи желатин, полісахариди рослин або їхні похідні, такі як карагенани, або модифіковані форми крохмалю і целюлози.

Дозування

Деякі аспекти винаходу стосуються застосування терапевтично ефективної кількості щонайменше двох антибіотиків і терапевтично ефективної кількості щонайменше одного інгібітору протонного насоса для виготовлення лікарського засобу для лікування і/або попередження рецидиву порушення, зумовленого інфекцією *H. pylori*, у пацієнта. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить: (1) першу дозовану композицію з негайним вивільненням, що містить щонайменше два антибіотики; (2) другу дозовану композицію з відстроченим вивільненням, що містить інгібітор протонного насоса і покриття; і (3) зовнішній шар, у якому інкапсульовані перша дозована композиція і друга дозована композиція. У деяких варіантах здійснення покриття на другій дозованій композиції виконано так, щоб воно задовольняло двостадійному профілю у випробуванні розчинення в пристрої з корзиною:

(а) вивільнення не більше 10 % інгібітору протонного насоса протягом 120 хв. на кислотній стадії, що включає 900 мл 0,1 N HCl при 100 об./хв.; і

(б) вивільнення не менше 75 % інгібітору протонного насоса протягом 45 хв. у 900 мл фосфатного буфера, рН 6,8, при 100 об./хв. після кислотної стадії.

Дозування ансаміцину й іншого антибіотика(ів) або протимікробного засобу(засобів) у способах за винаходом наведені відповідно до їх відомого і безпечного діапазонів. Наприклад, дозування для протимікробних засобів добре відомі медичним фахівцям, також як і придатні

дозування рифабутину, коли його вводять для лікування туберкульозу або комплексної інфекції *Mycobacterium avium*. Таким чином, наприклад, перша дозована композиція з негайним вивільненням, що містить антибіотик(и), може містити рифабутин у діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 2000 мг, більш конкретно приблизно 150 мг, і/або амоксицилін у діапазоні від приблизно 100 мг до приблизно 5000 мг, більш конкретно приблизно 3000 мг. У деяких варіантах здійснення перша дозована композиція з негайним вивільненням містить 50 мг рифабутину. У деяких варіантах здійснення добове дозування може містити 3000 мг амоксициліну, 35000 мг амоксициліну або вище. У деяких варіантах здійснення добове дозування може містити 150 мг рифабутину, 200 мг рифабутину, 250 мг рифабутину, 300 мг рифабутину або більш високе дозування рифабутину. Для тетрацикліну типове добове дозування може знаходитися в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 4000 мг, приблизно 1500 мг. Для вісмуту типове добове дозування знаходиться в діапазоні від приблизно 50 мг до приблизно 2000 мг, більш конкретно приблизно 300 мг. Дозування PPI у композиціях і способах за винаходом відповідають їх загальновідомим і безпечним діапазонам. Наприклад, друга дозована композиція може містити омепразол у діапазоні приблизно від 10 до 20 мг, від 10 до 40 мг, від 10 до приблизно 250 мг, більш конкретно приблизно 120 мг. Композиції за даним винаходом містять PPI в ефективній кількості і щонайменше один антибіотик в ефективній кількості для досягнення фармакологічного ефекту або терапевтичного поліпшення, переважно, без надмірних несприятливих побічних ефектів. Терапевтичне поліпшення включає, але не обмежується ними: поліпшення або усунення симптомів, асоційованих з інфекцією *H. pylori*, і збільшення рН шлунка, усунення *H. pylori*, зумовлене однократним негативним результатом UBT (13C сечовинний дихальний тест), відсутністю симптомів або мінімальними симптомами диспепсії і/або усуненням гастриту і шлункових виразок.

Способи лікування

Деякі аспекти винаходу стосуються способу лікування і/або попередження рецидиву порушення, зумовленого інфекцією *Helicobacter pylori*, у пацієнта, якому потрібне зазначене лікування і/або попередження.

Як використовують у рамках винаходу, термін "індивідуум" включає як людину, так і тварин, які не є людиною.

Різних індивідуумів можна лікувати способами за даним винаходом. У багатьох варіантах здійснення індивідууми являють собою "ссавців тварин" або "ссавців", причому ці терміни широко використовують для опису організмів, що належать до класу ссавців, включаючи ряди хижаків (наприклад, собаки і кішки), гризунів (наприклад, миші, морські свинки і щури) і приматів (наприклад, людина, шимпанзе і мавпи). У багатьох варіантах здійснення індивідуумами є люди. Хоча даний винахід можна використовувати для лікування людини, варто розуміти, що способи за даним винаходом можна здійснювати для інших тварин, таких як, але не обмежуючись ними, миші, щури, собаки, кішки, домашня худоба і коні, і т. д. Таким чином, варто розуміти, що є придатним будь-який індивідуум, що потребує лікування відповідно до даного винаходу.

Як використовують у рамках винаходу, термін "лікування" означає, що досягають щонайменше пом'якшення симптомів або ризиків, асоційованих з порушенням або станом (наприклад, шлунково-кишкове порушення, асоційоване з інфекцією *Helicobacter pylori*), на який страждає індивідуум, де пом'якшення використовують у широкому значенні для позначення щонайменше зменшення ступеня параметра, наприклад, симптому або ризику, асоційованого зі станом, що піддається лікуванню. По суті, лікування також включає ситуації, коли стан або щонайменше симптоми, асоційовані з ним, повністю інгібуються, наприклад, попереджуються або зупиняються, наприклад закінчуються, так що індивідуум більше не страждає на стан або щонайменше симптоми, що характеризують стан. "Лікування" також включає попередження рецидиву в індивідуума або, якщо рецидив відбувся, тоді термін "лікування" має значення, визначене вище. Лікування, як правило, включає усунення *Helicobacter pylori* в індивідуума.

У деяких варіантах здійснення спосіб лікування включає введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної кількості композиції, яка містить (1) першу дозовану композицію з негайним вивільненням, що містить щонайменше два антибіотики; (2) другу дозовану композицію з відстроченим вивільненням, що містить інгібітор протонного насоса і покриття; і (3) зовнішній шар, у якому інкапсульовані перша дозована композиція і друга дозована композиція. У деяких варіантах здійснення покриття на другій дозованій композиції виконано так, щоб воно задовольняло двостадійному профілю у випробуванні розчинення в пристрої з корзиною:

(а) вивільнення не більше 10 % інгібітору протонного насоса протягом 120 хв. на кислотній стадії, що включає 900 мл 0,1 N HCl при 100 об./хв.; і

(б) вивільнення не менше 75 % інгібітору протонного насоса протягом 45 хв. у 900 мл фосфатного буфера, рН 6,8, при 100 об./хв. після кислотної стадії.

У деяких варіантах здійснення зовнішній шар, у якому інкапсульована друга дозована композиція з відстроченим вивільненням і необов'язково перша дозована композиція з негайним вивільненням, зовнішній шар, у якому інкапсульовані перша дозована композиція з негайним вивільненням і другою дозованою композицією з відстроченим вивільненням забезпечує вивільнення більше 70 % антибіотиків у стандартних рідинах, що імітують фізіологічні умови, у межах 60 хвилин і забезпечує затримування вивільнення інгібітору протонного насоса в стандартних рідинах, що імітують фізіологічні умови, на дві години і наступне вивільнення більше 70 % інгібітору протонного насоса в стандартних рідинах, що імітують фізіологічні умови, у межах 60 хвилин.

Дані композиції можна вводити кожен добу. Альтернативно дані композиції можна вводити два рази на добу. В іншому варіанті здійснення дані композиції можна вводити три рази на добу. У деяких варіантах здійснення дозу, що містить 50 мг рифабутину, 1000 мг амоксициліну і 40 мг омепразолу, вводять три рази на добу. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить 12,5 мг рифабутину, або його похідних, або його фармацевтично прийнятних солей, або його сольватів, 250 мг амоксициліну, або його похідних, або фармацевтично прийнятних солей, або їхніх сольватів, і 10 мг омепразолу, або його похідних, або його фармацевтично прийнятних солей, або його сольватів.

У наступному варіанті здійснення дані композиції можна вводити в такий спосіб: кожні 3 години, кожні 4 години, кожних 5 годин, кожних 6 годин, кожних 7 годин, кожних 8 годин, кожних 9 годин, кожних 10 годин, кожних 11 годин або кожні 12 годин. Введення зазначених антибіотиків може здійснюватися протягом 1 тижня, 2 тижнів, 3 тижнів, 4 тижнів, 5 тижнів, 6 тижнів, 7 тижнів, 8 тижнів або більше. Варто розуміти, що період лікування може продовжуватися 3 місяці, 4 місяці, 5 місяців, 6 місяців, 7 місяців, 8 місяців, 9 місяців, 10 місяців, 11 місяців або 1 рік або більше.

У деяких варіантах здійснення дані фармацевтичні композиції можна вводити в такий спосіб:

Таблиця 4

Схема дозування	4 капсули ¹ tid.(Q8hr)
Загальна добова доза	3000 мг амоксициліну 120 мг омепразолу 150 мг рифабутину
Кількість діб лікування	14

¹кожна капсула містить 250 мг амоксициліну, 10 мг омепразолу (відстрочене вивільнення) і 12,5 мг рифабутину.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція може містити аж до 3500 мг амоксициліну й аж до 300 мг рифабутину. В інших варіантах здійснення фармацевтична композиція може містити аж до 4500 мг амоксициліну й аж до 300 мг рифабутину.

Більше того: придатні індивідууми для лікування відповідно до аспектів способів за винаходом включають індивідуумів, які раніше страждали або які раніше не страждали на стан або порушення, індивідуумів, для яких раніше було визначено, що вони мають ризик стану або порушення, і індивідуумів, що спочатку були діагностовані або ідентифіковані як такі, що страждають або піддаються стану або порушенню.

Наступні приклади представлені для надання фахівцям у даній галузі повного розкриття й опису того, як виконувати, проводити й оцінювати способи і сполуки, заявлені в даному описі, і передбачається, що вони тільки ілюструють даний винахід і не обмежують об'єм того, що автори винаходу вважають винаходом.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1 - Складання дозованих композицій

Був розроблений і досліджений ряд складів, що містять рифабутин, амоксицилін і омепразол, для порівняння властивостей даної композиції з різними складами, що мають однакові або подібні API.

Даний склад, описаний в даному описі нижче, містить зовнішню капсулу, у якій вміщено щонайменше дві або більше дозовані композиції. Дозовані композиції, як правило, містять щонайменше один активний інгредієнт складу. По суті, один тип дозованої композиції включає омепразол. Інший тип дозованої композиції може включати щонайменше два антибіотики, такі як рифабутин або амоксицилін. У даному ілюстративному варіанті здійснення рифабутин і

амоксацилін складають разом в одиничній дозованій композиції, яка далі називається дозованою композицією амоксициліну/рифабутину. Потім одну або кілька дозованих композицій амоксициліну/рифабутину упаковують разом з однією або декількома дозованими композиціями омепразолу в зовнішню капсулу. В другому ілюстративному варіанті здійснення рифабутин і

амоксацилін складають окремо в одиничній дозованій композиції, яка далі називається дозованою композицією амоксициліну і рифабутину. Потім одну або кілька дозованих композицій амоксициліну упаковують разом з однією або декількома дозованими композиціями рифабутину і з однією або декількома дозованими композиціями омепразолу в зовнішню капсулу.

Амоксицилін у даному складі знаходиться у високому дозуванні відносно інших інгредієнтів. Наприклад, співвідношення амоксициліну і рифабутину може становити приблизно від 10:1 до 40:1 і співвідношення амоксициліну й омепразолу може становити від приблизно 20:1 до приблизно 40:1.

Первісні дослідження для порівняння даного складу з рифабутином, амоксициліном і омепразолом у формі одиничної таблетки показали, що таблетування цих трьох активних фармацевтичних інгредієнтів не було оптимальним унаслідок дуже поганої формованості засобів у форму таблетки. Високе дозування амоксициліну не дозволило додавання додаткових ексципієнтів для підвищення формованості таблетки. Крім того, первісні склади, у яких три активні фармацевтичні інгредієнти були таблетовані в одиничній дозованій формі, не продемонстрували рівнів омепразолу або продемонстрували тільки низькі рівні омепразолу, коли омепразол піддавали розчиненню спочатку на кислотній стадії (0,1 Н НСІ, рН приблизно 1), а потім у фосфатному буфері, рН 6,8 (45 хв. при 200 об./хв.).

Більше того: для будь-якого складу є важливим, щоб деградація омепразолу попереджувалася у шлунку і, переважніше, цей активний інгредієнт повинен мати профіль відстроченого вивільнення. У деяких варіантах здійснення склад омепразолу може бути виконаний так, щоб після проковтування активний інгредієнт розчинявся в кишечнику, а не в шлунку. Однак стабільність омепразолу є функцією рН і омепразол швидко деградує в кислому середовищі. Однак покриття омепразолу в єдиній таблетці може мати шкідливий ефект затримування вивільнення антибіотиків, що повинні вивільнятися негайно. Крім того, як

зазначено вище, таблетована форма трьох АРІ продемонструвала погану формованість. На противагу вимозі відстроченого вивільнення РРІ, потрібне негайне вивільнення в шлунку антибіотиків, щоб забезпечити всмоктування в шлунку. Думають, що механізм дії антибіотиків у випадку Н. рylori є як локальним в області інфекції в тканині шлунка, так і системним, включаючи зворотне захоплення антибіотиків тканиною шлунка з крові.

Переважно більше 70 % антибіотиків вивільняються з Т=5-120 хвилин, у той час як більше 70 % РРІ (наприклад, омепразол) вивільняється з Т=120-240 хвилин для забезпечення терапевтичної ефективності.

У рамках даного винаходу передбачаються єдині склади, що містять капсулу, яка має активні інгредієнти, окремо пресовані в індивідуальні дозовані композиції. У цьому відношенні, дозована композиція омепразолу повинна забезпечувати відстрочене вивільнення цього активного інгредієнта, у той час як дозована композиція, що містить антибіотик(и), повинна забезпечувати негайне вивільнення.

Приклад 2 - Дозована композиція омепразолу

Потім дозовані композиції омепразолу покривали зовнішнім покриттям і кишковорозчинною оболонкою. Склад серцевини мінітаблеток омепразолу покривали 1-20 % Opadry® Clear, 5-50 % Acryl-Eze і 1-20 % Opadry® Clear.

Нанесення покриття

Для зовнішнього покриття готували розчин Opadry® clear шляхом розчинення порошку Opadry® в очищеній воді (5 % мас./мас.). Порошок додавали поступово в пристрій для струшування, уникаючи спливання порошку на поверхні рідини. Цю суміш ретельно перемішували протягом 40-45 хвилин для одержання прозорого розчину.

Порошок Acryl-EZE відважували і додавали в кількості 20 % мас./мас. у центр вихрової лійки з очищеної води повільним постійним потоком, уникаючи утворення грудок і зберігаючи вихрову лійку. Перемішування продовжували протягом 30 хвилин. Дисперсію Acryl-EZE пропускали через сито розміром 250 мкм перед проведенням процесу нанесення покриття і її безперервно перемішували в процесі нанесення покриття.

У процесі нанесення покриття тиск розпилюваного повітря становив 1,4-1,5 бар і потік повітря становив 50-100 м³/год і його коректували для забезпечення хорошої флюїдизації. Швидкість розпилення рідини становила 5-6 г/хв. Вхідна температура становила 50-55 °С і температура на виході становила 28-44 °С. У процесі нанесення кишковорозчинної оболонки

температуру на вході і на виході знижували до 32-38 °С і 25-28 °С, відповідно. Нагрівання підтримували протягом додаткових 5 хвилин після обох стадій нанесення покриття як кінцеву стадію сушіння. Після нанесення кишковорозчинної оболонки наносили додаткове покриття Opadry® clear. Це додаткове покриття було призначене для захисту антибіотиків, наприклад

5 амоксициліну і рифабутину, від взаємодій із шаром кишковорозчинної оболонки омепразолу.
У деяких варіантах здійснення дозована композиція інгібітору протонного насоса містить шар субпокриття або внутрішній захисний шар (наприклад, Opadry® clear), кишковорозчинну оболонку (наприклад, Acryl-EZE), і кінцевий шар покриття або зовнішній захисний шар (наприклад, Opadry® clear). У деяких варіантах здійснення шар субпокриття або внутрішній

10 захисний шар наносили для захисту інгібітору протонного насоса від кишковорозчинної оболонки. У деяких варіантах здійснення кінцеве покриття або зовнішній захисний шар можуть захищати першу дозовану композицію (тобто антибіотики) від кишковорозчинної оболонки. Різні покриття можна розпилювати на дозовану композицію. Наприклад, на дозовану композицію омепразолу можна спочатку розпилювати Opadry® clear доти, поки маса субпокриття не досягне

15 10 %, а потім сушити. Потім на композицію субпокриття можна розпилювати Acryl-EZE доти, поки маса кишковорозчинної оболонки не досягне 10 %, а потім сушити. Потім на композицію, покриту кишковорозчинною оболонкою, можна наносити кінцеве покриття Opadry® clear доти, поки маса субпокриття не досягне 5 %, а потім сушити.

Приклад 3 - Склади дозованих композицій амоксициліну тригідрату і рифабутину

Одержання дозованих складів рифабутину/амоксициліну

Серцевини дозувань рифабутину/амоксициліну одержували способом вологого гранулювання, і вони складалися з амоксициліну тригідрату, рифабутину, крохмалю і стеарату магнію. У таблиці 5 представлений склад дозованої композиції амоксициліну/рифабутину.

Таблиця 5

Номер	Опис	Кількість на капсулу (процент за масою)
1	Амоксицилін тригідрат	50-90 %
2	Рифабутин	1-15 %
3	Прежелатинізований крохмаль	3-25 %
4	Очищена вода	10-40 %
5	Стеарат магнію	0,1-2,0 %

Пресування проводили з використанням пуансонів розміром 2 мм.

Нанесення покриття

У деяких варіантах здійснення дозовані композиції рифабутину/амоксициліну можна покривати розчином Opadry® clear у процесі, подібному з процесом, описаним у прикладі 2.

Капсули

Дозовану композицію омепразолу і дозовану композицію рифабутину/амоксициліну заповнювали в капсули з твердою желатиною оболонкою.

Приклад 4 - Властивості фармацевтичної композиції

Результати аналізу амоксициліну і споріднених речовин у прискорених умовах у складі за даним винаходом представлені в таблиці 6 і в таблиці 7.

Результати аналізу рифабутину і споріднених речовин у прискорених умовах у складі за даним винаходом представлені в таблиці 8 і в таблиці 9.

Результати аналізу омепразолу і споріднених речовин у прискорених умовах у складі за даним винаходом представлені в таблиці 10 і в таблиці 11.

"Споріднені речовини", як описано в даному описі, означають будь-який варіант активного фармацевтичного інгредієнта, що є результатом молекулярної, або хімічної, або фізичної зміни лікарської речовини в процесі виготовлення і/або зберігання дозованої форми під дією світла, температури, рН, води або внаслідок реакції з ексципієнтом і/або системою закупорювання первинної упаковки, що можуть мати або можуть не мати шкідливий ефект на безпеку й

ефективність лікарського продукту.

Таблиця 6

Результати аналізу амоксициліну

Активна речовина		Амоксицилін	
Склад		Мінітаблетки	
Доза (амоксицилін)		250 мг	
Умови зберігання		40°C/75%RH	
Аналіз (% номінального вмісту) Огляд: Межа USP для капсул 90-120%	T=0	88,2% (n=2: 88,4, 88,1)	
Споріднені речовини Огляд:: Межі USP для API Домішка A: 0,5% Індивідуальні уточнені або не уточнені: 1,0% Всього 5,0%	T=0	Всього: 3,47% площі Найбільша домішка: 0,84% площі при RRT 4,57	
	T=1 місяць	Всього: 5,08% площі Найбільша домішка: 1,36% площі при RRT 4,57	
Розчинення 900 мл води 75 об./хв. Через 30 хвилин збільшували до 200 об./хв. (n=2) Огляд: Межа USP для капсул NLT 80%Q протягом 60 хвилин при 100RPM, пристрій I	T=0	Час (хв.)	% LC
		30	48 (58, 37, 47)
		45	81 (86, 70, 86)
	T=1 місяць	Пристрій: лопаті	
		Час (хв.)	% LC
		30	59 (66, 65, 48)
		45	88 (92, 85, 87)
		Пристрій: лопаті	

Одноманітність вмісту (% номінального вмісту) <i>Огляд:</i> <i>USP<905>Межа</i> <i>$L1 \leq 15$</i>	T=0		Зразок	% LC
			1	95,7
			2	94,4
			3	106,4
			4	88,8
			5	94,2
			6	100,9
			7	109,4
			8	102,5
			9	94,3
			10	89,9
			Середнє значення	97,7
			% RSD	7,0
			Мінімум	88,8
			Максимум	109,4
			AV (L1)	17

Таблиця 7

Споріднені речовини амоксициліну

Амоксицилін, мінітаблетки, 250 мг		Амоксицилін API	L143-01045, Амоксицилін, мінітаблетки, 250 мг	Амоксицилін API
T=0			T=1 Місяць	
RRT	% площі	% площі	% площі	% площі
0,24	0,24	0,25	0,23	0,24
0,27	<0,05	<0,05	<0,05	0,02
0,31	ND	ND	<0,05	0,00
0,40	ND	ND	<0,05	0,01
0,47	ND	<0,05	<0,05	0,04
0,54	0,17	0,10	0,15	0,11
0,68	<0,05	0,27	0,06	0,01
0,75	0,43	<0,05	0,54	0,37
0,84	<0,05	<0,05	<0,05	0,01
2,02	<0,05	0,22	<0,05	0,03
3,21	0,22	ND	0,17	0,23
3,32	<0,05	ND	ND	0,02
3,47	<0,05	ND	0,10	0,01
3,67	0,34	0,31	0,60	0,34
4,38	0,36	0,33	0,71	0,36
4,57	0,84	0,07	1,36	0,62
4,59	ND	0,16	ND	ND
4,95	ND	<0,05	ND	ND
5,02	ND	<0,05	ND	ND
5,06	ND	<0,05	ND	ND
5,22	ND	<0,05	0,15	0,07
5,56	ND	0,09	0,72	0,46
5,66	0,10	0,42	0,28	0,05
5,71	0,78	<0,05	0,23	ND
Всього	3,47	2,21	5,08	3,01

Таблиця 8

Результати аналізу рифабутину

Активна речовина		Рифабутин	
Склад		Мінітаблетки	
Доза (Рифабутин)		12,5 мг	
Умови зберігання		40°C/75%RH	
Аналіз <i>Межа USP для капсул</i> 90-110%	T=0	64,4% (n=2: 66,5, 62,3)	
	T= 1 місяць	71,0% (n=2: 73,2, 68,8)	
Споріднені речовини <i>Межі USP для капсул</i> <i>Індивідуальні неуточнені:</i> 0,5% <i>Індивідуальні уточнені: 1,0%</i> <i>Всього 4,5%</i>	T=0	Всього: 1,21% площі Найбільша домішка: 0,28% площі @ RRT 0,15	
	T= 1 місяць	Всього: 2,09% площі Найбільша домішка: 0,44% площі @ RRT 0,49	
Розчинення 900 мл 0,01 Н НСІ 100 об./хв. Через 30 збільшували до 200 об./хв. (n=2) <i>Межа USP для капсул</i> <i>NLT 75%(Q) протягом 45 хв при 100RPM, пристрій I</i>	T=0	Час (хв.)	% LC
		30	83 (85, 80, 85)
	T=1 місяць	Пристрій: лопаті	
		Час (хв.)	% LC
		30	77 (71, 69, 91)
		Пристрій: лопаті	
Одноманітність вмісту (% від номінального вмісту) <i>Огляд:</i> <i>USP<905>Межа</i> <i>L1≤15</i>	T=0	Зразок	% LC
		1	80,5
		2	77,8
		3	61,1
		4	91,7
		5	68,9
		6	73,5
		7	85,7
		8	77,5
		9	79,2
		10	80,0
		Середнє значення	77,6
		% RSD	10,9
		Мінімум	61,1
		Максимум	91,7
		AV (L1)	41

ND = не виявлено

AV = показник прийнятності

Таблиця 9

Споріднені рифабутину речовини

Рифабутин, Мінітаблетки 12,5 мг		Рифабутин API	Рифабутин Мінітаблетки 12,5 мг	Рифабутин API
T=0		T=1 місяць		
RRT	% площі	% площі	% площі	% площі
0,17	0,28	0,02	ND	ND
0,25	ND	ND	0,14	0,05
0,48	0,15	ND	0,44	0,13
0,55	ND	0,04	0,21	ND
0,59	0,12	0,13	0,16	0,07
0,61	ND	ND	0,15	0,64
0,66	ND	0,02	0,05	ND
0,71	0,10	0,11	0,12	ND
0,75	ND	0,02	ND	0,05
0,77	ND	0,02	ND	ND
0,78	ND	0,02	ND	ND
0,80	0,05	0,06	ND	0,14
0,85	ND	0,03	ND	0,05
0,89	ND	0,02	ND	0,05
0,95	0,11	0,10	0,22	0,30
0,96	0,10	0,11	0,16	0,15
1,05	ND	ND	ND	0,09
1,12	0,09	0,09	0,11	0,13
1,17	0,20	0,25	0,25	0,16
1,21	ND	0,04	0,08	0,10
1,25	ND	0,05	ND	ND
Всього	1,21	1,13	2,09	2,11

ND = не виявлено

У деяких варіантах здійснення в середньому не менше 80 % амоксициліну вивільняється протягом 60 хв. при 100 об./хв. у пристрої з корзиною (900 мл 0,01 Н НСІ при 100 об./хв. у пристрої з корзиною). У деяких варіантах здійснення в середньому 90 %, 96 % і 97 % амоксициліну вивільняється в аналізі розчинення in vitro через 20, 30 і 45 хвилин, відповідно.

У деяких варіантах здійснення однорідність складу амоксициліну має в середньому 102,1 % LC з % RSD 2,1 і з показником прийнятності 6 і з показником прийнятності AV (L1) 15.

У деяких варіантах здійснення в середньому не менше 75 % рифабутину вивільняється протягом 45 хв. при 100 об./хв. у пристрої з корзиною (900 мл 0,01 Н НСІ при 100 об./хв. у пристрої з корзиною). У деяких варіантах здійснення в середньому 95, 97 і 98 % рифабутину вивільняється в аналізі розчинення in vitro через 20, 30 і 45 хвилин, відповідно.

У деяких варіантах здійснення однорідність складу рифабутину має в середньому 96,6 % LC з % RSD 3,0 і з показником прийнятності 9 і показником прийнятності AV (L1) 25.

Таблиця 10

Результати аналізу омепразолу

Активна речовина		Омепразол
Склад		Мінітаблетки
Доза (Омепразол)		10 мг
Умови зберігання		40°C/75%RH
Аналіз (% номінального вмісту) Межа USP для капсул 90-110%	T=0	89,8 % (n=2: 86,3, 93,2)
	T= 1 місяць	84,9 % (n=2: 76,5, 93,3)
Споріднені речовини Межі USP для капсул Індивідуальні уточнені або неуточнені: 0,5% Всього 2,0%.	T=0	Всього: 4,22% площі Найбільша домішка: 1,98% площі при RRT 0,39
	T= 1 місяць	Всього: 4,92% площі Найбільша домішка: 1,73% площі при RRT 0,38

Розчинення Межа USP для капсул з відстроченим вивільненням, випробування 2 Кислотна стадія: 900 мл 0,1 N HCl, 100 об./хв., Пристрій I NMT 10% протягом 120 хв, Стадія в буфері: 900 мл фосфатного буфера, pH 6,8, 100 об./хв., Пристрій I, через 45 хвилин збільшували до 200 об./хв. NLT 75Q протягом 45 хв	T=0		Час (хв.)	% LC
			Кислотна стадія	
			120	Нема піка
			Стадія в буфері	
			30	82 (87, 81, 78)
			45	82 (87, 81, 78)
			60	81 (85, 80, 77)
			Пристрій: корзини	
	T=1 місяць		Час (хв.)	% LC
			Кислотна стадія	
			120	Нема піка
			Стадія в буфері	
			30	75 (92, 65, 68)
			45	74 (92, 63, 67)
			60	73

		(91, 63, 66)	
		Пристрій: корзини	
Однорідність складу (% номінального вмісту) <i>Corealis-14301-C омепразол</i> Огляд: <i>USP<905>Межа</i> <i>L1 ≤ 15</i>	T=0	Зразок	% LC
		1	71,8
		2	76,0
		3	95,7
		4	61,9
		5	82,5
		6	76,1
		7	64,3
		8	67,6
		9	66,4
		10	69,2
		Середнє значення	73,2
		% RSD	13,8
		Мінімум	61,9
		Максимум	95,7
		AV (L1)	50

ND = не виявлено

Таблиця 11

Споріднені речовини омепразолу

Омепразол, мінітаблетка, 10 мг		Омепразол API	Омепразол, мінітаблетка, 10 мг	Омепразол API
T=0			T=1 місяць	
RRT	% площі	% площі	% площі	% площі
0,39	1,98	ND	1,73	0,92
			0,51	
0,43	0,73	0,03	0,53	0,03
0,48	0,28	ND	0,31	
0,52	0,65	ND	0,66	0,03
0,55	0,08	0,02	0,18	0,02
0,60	0,16	0,02	0,21	0,18
0,73	ND	<0,01	0,19	
0,78	0,05	0,02	0,10	0,06
0,81	0,05	<0,01	0,22	
1,13	0,10	0,02	0,08	0,05
1,35	0,09	0,08		
1,54	0,05	0,05		
2,72				0,04
3,71			0,21	0,39
3,74				0,24
3,83				0,50
Всього	4,22	0,24	4,92	2,46

ND = не виявлено

- У деяких варіантах здійснення в середньому 0 % омепразолу вивільняється на кислотній стадії (pH1), і 90, 90 і 86 % омепразолу вивільняється в аналізі розчинення in vitro через 20, 30 і 45 хвилин після кислотної стадії, відповідно. У деяких варіантах здійснення не більше 10 % інгібітору протонного насоса вивільняється на кислотній стадії (900 мл 0,1 Н HCl при 100 об./хв., pH1), і не менше 75 % інгібітору протонного насоса вивільняється в аналізі розчинення in vitro (900 мл фосфатний буфер, pH 6,8, при 100 об./хв.) через 45 хвилин після кислотної стадії.

У деяких варіантах здійснення однорідності складу омепразолу має в середньому 101,9 % LC з %RSD 1,9 і з показником прийнятності 5 і показником прийнятності AV (L1) 15.

Приклад 5 - Стабільність омепразолу, амоксициліну і рифабутину

Таблиця 12

Споріднені речовини омепразолу в умовах тривалого зберігання

Опис	Час: 0	3 місяці	6 місяців	
Споріднена омепразолу сполука F&G NMT 0,5%	Пік не виявлений	Пік не виявлений	Пік не виявлений	
5-Метокси-1Н-бензімідазол-2-тіол NMT 0,5%	0,1% (при 0,92 RRT)	0,1% (при 0,92 RRT)	0,1% (при 0,91 RRT)	
Одиничні інші домішки NMT 0,5%	RRT	RRT	RRT	% мас./мас.
	0,58		0,41	<0,1
	1,09		0,43	<0,1
	1,13		0,56	<0,1
	1,88		0,79	<0,1
			1,10	0,1
Всі домішки NMT 2,0%	0,5%	0,1%	1,34	<0,1

5

Дані аналізу стабільності, що омепразол, амоксицилін і рифабутин є стабільними в стандартних умовах температури і вологості. Не відбувалося розкладання омепразолу в стандартних умовах, як зазначено в таблиці 12. У моменти часу 0, 3 місяці і 6 місяців в аналізі зразків, що відповідають мінітаблеткам омепразолу, з використанням ВЕРХ піки не виявлялися й інші споріднені домішки залишалися на рівні 0,1 % протягом аналізу, що значно нижче необхідної межі 2 %.

Приклад 6 - фармакокінетичне дослідження in vivo

Проводили одноцентрове, рандомізоване, відкрите перехресне дослідження з однократною і багаторазовими дозами з 2 періодів з 2 циклами на добровольцях чоловічої і жіночої статі.

Проводили відкрите перехресне випробування фази I з 2 групами для оцінки відносної біодоступності капсул фармацевтичної композиції, що також позначається у даному описі як досліджуваний склад (рифабутин/амоксицилін/омепразол 12,5 мг/250 мг/10 мг), що вводяться 3 рази на добу кожні 8 годин, порівняно з одночасним введенням трьох лікарських речовин у здорових добровольців (таблиця 13). Досліджуваний склад (лікування-1) аналізували порівняно з фармакокінетикою еталонних лікарських засобів рифабутину, амоксициліну й омепразолу, що вводяться одночасно (лікування-2) в умовах натще.

Лікування-1: 4 × досліджуваний склад капсул амоксициліну, рифабутину, омепразолу, 250 мг/12,5 мг/10 мг (досліджуваний зразок), що вводяться три рази на добу вранці, вдень і ввечері з інтервалом 8 годин із загальною добовою дозою 3000 мг/150 мг/120 мг.

Лікування-2: 1 × капсула Mycobutin® 150 мг (еталон-1)+2 × капсули амоксициліну 500 мг (еталон-2)+1 × капсула з відстроченим вивільненням Prilosec® 40 мг (еталон-3), прийняті одночасно, кожну з яких вводять три рази на добу вранці, вдень і ввечері з інтервалом 8 годин для загальної пероральної добової дози 150 мг рифабутину/3000 мг амоксициліну/120 мг омепразолу.

Таблиця 13

Лікування:	Лікування-1	Лікування-2		
Код лікарського засобу:	Досліджуваний зразок	Еталон-1	Еталон-2	Еталон-3
Склад	Капсула амоксициліну, рифабутину, омепразолу 250 мг/12,5 мг/10 мг	Капсула Mycobutin® 150 мг	Капсула амоксициліну 500 мг	Капсула Prilosec® 40 мг з відстроченим вивільненням
Вимірний вміст				
Амоксицилін				
248,6 мг/капсула	-	N/AV	-	-
Рифабутин	12,1 мг/капсула	N/AV	-	-
Омепразол	10,0 мг/капсула	-	-	N/AV

Діагноз і основні критерії включення:

- 5 У дослідження включали добровольців чоловічої і жіночої статі, які не палять або кинули палити, у віці щонайменше 18 років з індексом маси тіла, що перевищує або дорівнює 18,50 і нижче 30,00 кг/м². Індивідууми мали хороший стан здоров'я відповідно до медичного анамнезу, повного фізикального обстеження (зокрема основні показники життєдіяльності), електрокардіограми (ЕКГ) і звичайних клінічних лабораторних тестів (загальна біохімія (включаючи бікарбонати), гематологія, аналіз сечі), включаючи негативні результати тестів на
- 10 вірус імунodefіциту людини (ВІЛ), гепатит В і гепатит С, а також негативні результати скринінгу на алкоголь і наркотики в сечі і негативний якісний сироватковий тест на вагітність по хоріонічному гонадотропіну людини (HCG) (для жінок). Також проводили генотипування гена CYP 2C19.

Число індивідуумів (заплановане і проаналізоване):

- 15 Заплановані для включення: 16
Включені: 16
Вибулі: 1
Проаналізовані: 15
- Розглянуті у фармакокінетичному і статистичному аналізі:
- 20 рифабутин і 25-О-дезацетилрифабутин: 15 (індивідуум # 016 був включений в аналіз тільки C_{max}, T_{max}, C₂₄ і AUC₀₋₂₄)
амоксицилін: 15
омепразол: 15
- Розглянуті в аналізі безпеки: 16
- 25 Досліджуваний продукт, доза і спосіб введення
Дозована форма/шлях введення: капсула/пероральний
Режим: однократна доза 4×12,5 мг рифабутину/250 мг амоксициліну/10 мг омепразолу, що вводиться три рази на добу вранці, вдень і ввечері з інтервалом 8 годин із загальною добовою дозою 150 мг рифабутину/3000 мг амоксициліну/120 мг омепразолу.
- 30 Еталон-1: продукт, доза і спосіб введення:
Назва: Mycobutin®
Дозована форма/шлях введення: капсула/пероральний
Режим: одна доза 150 мг (1×150 мг), що вводиться один раз вранці із загальною добовою дозою 150 мг.
- 35 Еталон-2: продукт, доза і спосіб введення:
Назва: амоксицилін
Дозована форма/шлях введення: капсула/пероральний
Режим: однократна доза 1000 мг (2×500 мг), що вводиться три рази на добу вранці, вдень і ввечері з інтервалом 8 годин із загальною добовою пероральною дозою 3000 мг.
- 40 Еталон-3: продукт, доза і спосіб введення:
Назва: Prilosec®
Дозована форма/шлях введення: капсула з відстроченим вивільненням/пероральний
Режим: однократна доза 40 мг (1×40 мг), що вводиться три рази на добу вранці, вдень і ввечері з інтервалом 8 годин із загальною добовою дозою 120 мг

Лікування:

Лікування-1: 4 капсули досліджуваного складу, що вводяться три рази на добу вранці, вдень і ввечері з інтервалом 8 годин із загальною добовою пероральною дозою 150 мг рифабутину/3000 мг амоксициліну/120 мг омепразолу

5 Лікування-2: Лікарський засіб еталон-1 (рифабутин) приймали один раз вранці разом з 2 капсулами лікарського засобу еталону-2 (амоксицилін) і 1 капсулою лікарського засобу еталону-3 (омепразол). Кожен еталонний лікарський засіб приймали три рази на добу вранці, вдень і ввечері з інтервалом 8 годин із загальною добовою пероральною дозою 150 мг рифабутину/3000 мг амоксициліну/120 мг омепразолу.

10 Тривалість лікування:

Однократну і багаторазові пероральні дози вводили натще в кожен досліджуваний період. Введення лікарських засобів були розділені періодом вимивання з 14 календарних днів.

Моменти взяття зразків крові:

15 Для кожного типу лікування в кожному період дослідження було взято 78 зразків крові по 26 випадкам. Перший зразок крові збирали до першого (ранок) введення лікарського засобу, у той час як інші збирали через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 (до 2 дози вдень), 8,5, 9, 10, 11, 12, 14, 16 (до 3 дози ввечері), 16,5, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 32, 48, 56 і 72 годин після введення вранці.

Критерії оцінки

Аналітичні способи:

20 Концентрації в плазмі людини рифабутину, 25-О-десацетилрифабутину, амоксициліну й омепразолу вимірювали з використанням ВЕРХ із детекцією MS/MS.

Аналізовані діапазони були наступними:

Рифабутин: від 2,00 нг/мл до 800,00 нг/мл

25 25-О-десацетилрифабутин: від 0,200 нг/мл до 100,000 нг/мл

Амоксицилін: від 0,200 мкг/мл до 40000 мкг/мл

Омепразол: від 5,00 нг/мл до 2500,00 нг/мл

Безпека:

Безпеку оцінювали за допомогою оцінки несприятливих явищ і стандартних лабораторних оцінок.

30 Математична модель і статистичні способи для фармакокінетичних параметрів

Оцінювали фармакокінетику рифабутину, 25-О-десацетилрифабутину, амоксициліну й омепразолу. Основні параметри всмоктування і розподілу визначали з використанням некомпартментного підходу з припущенням про логарифмічну лінійну термінальну фазу. Для оцінки площі під кривою використовували правило трапеції. Фармакокінетичні параметри для цього дослідження являли собою C_{max} , T_{max} , C_{min} , C_{24} , C_{last} , T_{last} , AUC_{0-24} , AUC_{∞} , K_{el} і $T_{1/2el}$.

35 Статистичний аналіз T_{max} проводили на основі непараметричного підходу. Статистичний аналіз всіх інших фармакокінетичних параметрів проводили на основі параметричної моделі ANOVA. З логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів одержували двосторонній 90 % довірчий інтервал для співвідношення геометричних середньоквадратичних значень.

40 C_{min} : Мінімальна спостережувана концентрація у плазмі після першого введення (ранок) лікарського засобу (у нг/мл)

C_{max} : Максимальна спостережувана концентрація у плазмі (у нг/мл)

C_{24} : Спостережувана концентрація у плазмі через 24 години (у нг/мл)

45 C_{last} : Остання спостережувана концентрація, що піддається кількісному визначенню, у плазмі (у нг/мл)

T_{max} : Час максимальної спостережуваної концентрації у плазмі; якщо вона досягається більше ніж в один момент часу, T_{max} визначають як перший момент часу з цією величиною (у годинах)

50 T_{last} : Час останньої спостережуваної концентрації у плазмі (у годинах)

T_{LQC} : Час останньої концентрації, що піддається кількісному визначенню, у плазмі (у годинах)

AUC_{24} (AUC_{0-24}): Сукупна площа під кривою концентрація в плазмі-час, обчислена від 0 до T_{LQC} (у нг.год./мл)

55 AUC_{∞} ($AUC_{0-\infty}$): Площа під кривою концентрація в плазмі-час, екстрапольована на нескінченність, що обчислюється як $AUC_T + \hat{C}_{LQC}/\lambda_z$, де \hat{C}_{LQC} являє собою оцінену концентрацію в момент часу T_{LQC} (у нг.год./мл)

T_{LIN} : Момент часу, у який починається логарифмічна лінійна фаза виведення

60 K_{el} (λ_z): Уявна константа швидкості виведення, оцінена по лінійній регресії термінальної лінійної частини кривої логарифмічної концентрації проти часу (у год.⁻¹)

$T_{1/2el}$ (T_{half}): Термінальний час напіввиведення, що обчислюється як $\ln(2)/\lambda_z$ (у годинах).

Модель ANOVA:

- фіксовані фактори: послідовність, період, лікування
- випадковий фактор: індивідуум (згруповані в послідовність)

5 Безпека:

Описова статистика

Результати фармакокінетичного дослідження:

10 Одноцентрове рандомізоване відкрите двостороннє перехресне порівняльне дослідження біодоступності з однократною і багаторазовими дозами проводили натще на 16 здорових чоловіках і жінках. Швидкість і ступінь всмоктування рифабутину, 25-О-десацетилрифабутину, амоксициліну й омепразолу вимірювали і порівнювали після введення фіксованої комбінації досліджуваного складу (лікування-1; 4 капсули, що вводяться три рази на добу вранці, вдень і ввечері з інтервалом 8 годин) порівняно з фармакокінетикою рифабутину (еталон-1), амоксициліну (еталон-2) і омепразолу (еталон-3), що вводяться одночасно (лікування-2; еталон-1, що вводиться один раз вранці, +2 капсули еталону-2 і 1 капсула еталону-3, усі з яких вводили 15 три рази на добу вранці, вдень і ввечері з інтервалом 8 годин). Серед чотирьох досліджених аналізованих сполук тільки відносна біодоступність амоксициліну в двох складах була еквівалентна в умовах натще. Результати даних вимірювання для 15 індивідуумів представлені в наступних узагальнюючих таблицях.

20 Результати безпеки:

Сім (7) (43,8 %) з 16 індивідуумів, включених у це дослідження, відчували всього 11 несприятливих явищ.

25 Три (3) індивідууми (18,8 %) повідомили про 4 несприятливі явища (3 різні класи систем органів і 4 різні переважні терміни) після введення досліджуваного складу і 6 індивідуумів (40,0 %) повідомляли про 7 несприятливих явищ (4 різні класи систем органів і 4 різні переважні терміни) після введення Mucobutin qd + амоксицилін tid+Prilosec tid.

Усі несприятливі явища, повідомлені в цьому дослідженні, мали м'яку важкість. У ході дослідження не спостерігали помірних або важких несприятливих явищ.

У ході цього дослідження не повідомлялося про серйозні несприятливі явища або смерті.

30 Не було несприятливих явищ, які вимагають медикаментозного лікування після першого дозування.

Один (1) індивідуум (6,3 %) був виключений з випробування з причин безпеки:

35 Індивідуум # 007 був виключений лікарем перед дозуванням у період 2 після несприятливих явищ, що полягають у збільшенні рівня аланінамінотрансферази і збільшенні рівня аспартатамінотрансферази м'якої інтенсивності.

Результати

40 Результати для фармакокінетичних параметрів рифабутину представлені в таблиці 14 і в таблиці 15. На фіг. 1 представлений лінійний профіль середніх значень для рифабутину при лікуванні 1 з використанням досліджуваного складу за даним винаходом і при лікуванні 2 з використанням одночасного введення трьох API відповідно до деяких варіантів здійснення. На фіг. 2 представлений логарифмічний профіль середніх значень для рифабутину при лікуванні 1 з використанням досліджуваного складу за даним винаходом і при лікуванні 2 з використанням одночасного введення трьох API відповідно до деяких варіантів здійснення.

Таблиця 14

Узагальнення результатів для фармакокінетичних параметрів - Рифабутин - досліджуваний зразок проти еталону

Параметр	Досліджуваний зразок tid		ЕТАЛОН Mycobutin qd + амоксицилін tid+Prilosec tid	
	Середнє значення	C.V. (%)	Середнє значення	C.V. (%)
C_{max} (нг/мл)	87,58	24,3	247,64	32,6
$\ln(C_{max})$	4,4467	5,2	5,4553	6,7
C_{min}	4,23	87,7	4,28	84,0
$\ln(C_{min})$	1,6602	31,8	1,8628	14,9
C_{24} (нг/мл)	60,58	30,4	23,57	32,7
$\ln(C_{24})$	4,0579	7,9	3,1039	11,6
C_{last} (нг/мл)	9,84	39,4	8,70	44,6
$\ln(C_{last})$	2,2100	18,7	2,0607	23,5
T_{max} (годин) *	16,50	41,3	3,00	20,3
T_{last} (годин) *	72,00	0,0	72,00	0,5
AUC_{0-24} (нг•год./мл)	1323,84	23,2	1999,25	27,4
$\ln(AUC_{0-24})$	7,1646	3,1	7,5579	4,3
$AUC_{0-\infty}$ (нг•год./мл)	2734,95	27,9	3184,56	34,7
$\ln(AUC_{0-\infty})$	7,8775	3,6	8,0049	4,7
λ_z (години ⁻¹)	0,0257	29,7	0,0194	31,2
T_{half} (години)	29,10	26,9	39,33	32,3

* представлена медіана

Таблиця 15

Рифабутин

Параметр	C.V. в межах індивідуума (%)	Геометричні середньоквадратичні значення*		Співвідношення (%)	90 % довірчий інтервал (%)	
		Досліджуваний зразок tid	Еталон mycobutin qd + амоксицилін tid + Prilosec tid		Нижній	Верхній
C_{max}	20,9	85,03	234,48	36,26	31,72	41,46
C_{min}	44,5	5,27	6,44	81,80	57,01	117,37
C_{24}	17,7	57,44	22,30	257,60	229,95	288,58
C_{last}	17,9	9,12	7,85	116,10	103,01	130,85
AUC_{0-24}	16,4	1289,39	1919,26	67,18	60,44	74,68
$AUC_{0-\infty}$	15,3	2637,37	2995,46	88,05	79,46	97,56

* одиниці являють собою нг/мл для C_{max} , C_{min} , C_{24} , C_{last} і нг•год./мл для AUC_{0-24} і $AUC_{0-\infty}$

- У деяких аспектах винаходу фармацевтична композиція містить: (1) першу дозовану композицію з негайним вивільненням, що містить перший антибіотик і щонайменше один другий антибіотик, де перший антибіотик являє собою рифабутин, або його похідні і його фармацевтично прийнятні солі і його сольвати, де перша серцевина дозування містить 12,5 мг рифабутину і забезпечує при введенні в дозі 50 мг три рази на добу людині натще профіль у плазмі in vivo, що має (а) середню C_{max} 87 нг/мл; (b) геометричне середньоквадратичне значення 85 нг/мл; (с) середню AUC_{0-24} 1320 нг.год./мл; і (с) середнє T_{max} 16,50 год., виходячи з введення дози три рази на добу; (2) другу дозовану композицію з відстроченим вивільненням, що містить інгібітор протонного насоса і покриття; і (3) зовнішній шар, у якому інкапсульовані перша дозована композиція і друга дозована композиція.

У деяких аспектах винаходу фармацевтична композиція містить: (1) першу дозовану композицію з негайним вивільненням, що містить перший антибіотик і щонайменше один другий антибіотик, де перший антибіотик являє собою рифабутин або його похідні і його фармацевтично прийнятні солі і його сольвати, де перша серцевина дозування містить 12,5 мг рифабутину і забезпечує при введенні в дозі 50 мг три рази на добу людині натще профіль у плазмі *in vivo*, що має (а) середню C_{max} у діапазоні від 60 нг/мл до 113 нг/мл; (b) геометричне середньоквадратичне значення в діапазоні від 55 нг/мл до 110 нг/мл; (с) середню AUC_{0-24} у діапазоні від 800 нг.год./мл до 1850 нг.год./мл; і (с) середнє T_{max} у діапазоні від 14 год. до 19 год., виходячи з введення дози три рази на добу; (2) другу дозовану композицію з відстроченим вивільненням, що містить інгібітор протонного насоса і покриття; і (3) зовнішній шар, у якому інкапсульовані перша дозована композиція і друга дозована композиція.

У деяких аспектах винаходу фармацевтична композиція містить: (1) першу дозовану композицію з негайним вивільненням, що містить перший антибіотик і щонайменше один другий антибіотик, де перший антибіотик являє собою рифабутин або його похідні і його фармацевтично прийнятні солі і його сольвати, де перша серцевина дозування містить 12,5 мг рифабутину і забезпечує при введенні в дозі 50 мг три рази на добу людині натще профіль у плазмі *in vivo*, що має (а) співвідношення C_{max} і C_{min} менше 57,8; і (b) середнє T_{max} 16,50 год., виходячи з введення дози три рази на добу; (2) другу дозовану композицію з відстроченим вивільненням, що містить інгібітор протонного насоса і покриття; і (3) зовнішній шар, у якому інкапсульовані перша дозована композиція і друга дозована композиція.

Результати для фармакокінетичних параметрів 25-О-десацетилрифабутину представлені в таблиці 16 і в таблиці 17.

Таблиця 16

Узагальнення результатів для фармакокінетичних параметрів 25-О-десацетилрифабутину досліджуваний зразок проти еталону

Параметр	досліджуваний зразок tid		еталон (mycobutin qd + амоксацилін tid+Prilosec tid)	
	Середнє значення	C.V. (%)	Середнє значення	C.V. (%)
C_{max} (нг/мл)	7,469	24,2	23,350	36,3
$\ln(C_{max})$	1,9823	12,6	3,0866	12,2
C_{min}	0,171	125,3	0,158	119,4
$\ln(C_{min})$	-1,0789	-39,2	-1,1209	-25,3
C_{24} (нг/мл)	5,470	37,1	2,673	53,6
$\ln(C_{24})$	1,6289	24,7	0,8642	57,6
C_{last} (нг/мл)	0,759	48,1	0,703	56,8
$\ln(C_{last})$	-0,3910	-129,9	-0,5054	-115,1
T_{max} (годин) *	4,00	85,4	3,03	14,8
T_{last} (годин) *	72,00	0,0	72,00	0,5
AUC_{0-24} (нг•год./мл)	117,449	28,0	200,653	40,1
$\ln(AUC_{0-24})$	4,7273	6,2	5,2215	8,2
$AUC_{0-\infty}$ (нг•год./мл)	244,043	32,8	299,347	45,7
$\ln(AUC_{0-\infty})$	5,4436	6,4	5,6015	8,5
λ_z (години ⁻¹)	0,0286	46,3	0,0283	36,4
T_{half} (години)	30,79	65,5	28,08	41,7

* представлена медіана

Таблиця 17

25-О-десацетилприфабутин

Параметр	С.В. в межах індивідуума (%)	Геометричні середньоквадратичні значення *		Співвідношення (%)	90 % довірчий інтервал (%)	
		досліджуваний зразок tid	еталон mycobutin qd + амоксицилін tid+Prilosec tid		Нижній	Верхній
C _{max}	20,4	7,275	22,090	32,93	28,90	37,53
C _{min}	13,1	0,340	0,308	110,62	85,53	143,07
C ₂₄	21,9	5,098	2,385	213,77	185,82	245,93
C _{last}	20,4	0,673	0,605	111,15	97,51	126,70
AUC ₀₋₂₄	19,0	113,493	186,627	60,81	53,81	68,73
AUC _{0-∞}	18,6	231,271	270,837	85,39	75,39	96,72

* одиниці являють собою нг/мл для C_{max}, C_{min}, C₂₄, C_{last} і нг•год./мл для AUC₀₋₂₄ і AUC_{0-∞}

Результати для фармакокінетичних параметрів амоксициліну представлені в таблиці 18 і таблиці 19. На фіг. 3 представлений лінійний профіль середніх значень для амоксициліну при лікуванні 1 з використанням досліджуваного складу за даним винаходом і при лікуванні 2 з використанням одночасного введення трьох API відповідно до деяких варіантів здійснення. На фіг. 4 представлений логарифмічний профіль середніх значень для амоксициліну при лікуванні 1 з використанням досліджуваного складу за даним винаходом і при лікуванні 2 з використанням одночасного введення трьох API відповідно до деяких варіантів здійснення.

Таблиця 18

Суть результатів для фармакокінетичних параметрів - амоксицилін: досліджуваний зразок проти еталону

Параметр	досліджуваний зразок tid		еталон mycobutin qd + амоксицилін tid+Prilosec tid	
	Середнє значення	С.В. (%)	Середнє значення	С.В. (%)
C _{max} (мкг/мл)	15,855	21,1	15,005	27,0
ln (C _{max})	2,7415	8,1	2,6749	10,0
C ₂₄ (мкг/мл)	3,711	68,6	2,737	56,2
ln (C ₂₄)	1,0798	67,9	0,8363	76,9
C _{last} (мкг/мл)	3,101	66,8	2,201	56,2
ln (C _{last})	0,8838	88,7	0,5978	117,2
T _{max} (години) *	2,00	115,1	2,00	99,0
T _{last} (години) *	24,00	8,4	24,00	11,2
AUC ₀₋₂₄ (мкг•год./мл)	145,788	20,5	137,610	22,5
ln (AUC ₀₋₂₄)	4,9633	4,0	4,9003	4,7
AUC _{0-∞} (мкг•год./мл)	167,144	26,9	149,455	23,1
ln (AUC _{0-∞})	5,0876	5,0	4,9801	5,0
λ _Z (години ⁻¹)	0,3132	44,3	0,3451	43,5
T _{half} (години)	2,96	77,4	2,40	47,8

* представлена медіана

Таблиця 19

Амоксицилін

Параметр	С.V. в межах індивідуума (%)	Геометричні середньоквадратичні значення *		співвідношення (%)	90 % довірчий інтервал (%)	
		досліджуваний зразок tid	еталон mycobutin qd + амоксицилін tid+Prilosec tid		нижній	верхній
C _{max}	12,3	15,545	14,472	107,41	99,22	116,29
C ₂₄	44,5	2,905	2,281	127,33	96,68	167,72
C _{last}	51,0	2,355	1,780	132,33	96,91	180,70
AUC ₀₋₂₄	6,0	142,931	134,250	106,47	102,42	110,68
AUC _{0-∞}	9,1	161,456	145,287	111,13	104,75	117,89

* одиниці являють собою мкг/мл для C_{max}, C₂₄, C_{last} і мкг•год./мл для AUC₀₋₂₄ і AUC_{0-∞}

Результати для фармакокінетичних параметрів омепразолу представлені в таблиці 20 і в таблиці 21. На фіг. 5 представлений лінійний профіль середніх значень для омепразолу при лікуванні 1 з використанням досліджуваного складу за даним винаходом і при лікуванні 2 з використанням одночасного введення трьох API відповідно до деяких варіантів здійснення. На фіг. 6 представлений логарифмічний профіль середніх значень для омепразолу при лікуванні 1 з використанням досліджуваного складу за даним винаходом і при лікуванні 2 з використанням одночасного введення трьох API відповідно до деяких варіантів здійснення.

Таблиця 20

Узагальнення результатів для
фармакокінетичних параметрів - омепразол: досліджуваний зразок проти еталону

Параметр	досліджуваний зразок tid		еталон mycobutin qd + амоксицилін tid+Prilosec tid	
	Середнє значення	С.V. (%)	Середнє значення	С.V. (%)
C _{max} (мкг/мл)	1280,92	40,5	1294,99	27,5
ln (C _{max})	7,0647	6,7	7,1291	4,0
C ₂₄ (мкг/мл)	89,01	69,6	129,11	76,6
ln (C ₂₄)	4,1788	22,7	4,5537	23,5
C _{last} (мкг/мл)	89,01	69,6	80,98	103,2
ln (C _{last})	4,1788	22,7	3,6551	38,8
T _{max} (годин) *	2,00	105,3	12,00	55,4
T _{last} (годин) *	24,00	0,1	24,00	30,0
AUC ₀₋₂₄ (мкг•год./мл)	7161,15	49,3	10128,37	36,0
ln (AUC ₀₋₂₄)	8,7449	6,4	9,1587	4,1
AUC _{0-∞} (мкг•год./мл)	7718,73	46,1	10964,00	33,8
ln (AUC _{0-∞})	8,8382	5,9	9,2449	3,9
λ _Z (години ⁻¹)	0,4820	20,7	0,4151	34,4
T _{half} (години)	1,49	19,6	2,10	72,1

* представлена медіана

Таблиця 21

Омепразол

Параметр	C.V. в межах індивідуума (%)	Геометричні середньоквадратичні значення *		Співвідношення (%)	90 % довірчий інтервал (%)	
		досліджуваний зразок tid	еталон мусобутин qd + амоксицилін tid+Prilosec tid		Нижній	Верхній
C _{max}	31,7	1174,85	1243,98	94,44	77,28	115,41
C ₂₄	77,5	66,72	90,86	73,43	46,33	116,39
C _{last}	136,2	66,72	37,24	179,15	92,23	347,95
AUC ₀₋₂₄	23,6	6344,13	9478,27	66,93	57,57	77,82
AUC _{0-∞}	21,7	7143,42	10395,80	68,71	59,39	79,50

* одиниці являють собою нг/мл для C_{max}, C₂₄, C_{last} і нг•год./мл для AUC₀₋₂₄ і AUC_{0-∞}

Висновки:

Рифабутин і 25-О-десацетилрифабутин

- 5 Середнє значення для мінімальних спостережуваних концентрацій і останніх спостережуваних концентрацій для рифабутину і 25-О-десацетилрифабутину були подібними для обох типів лікування. Незважаючи на те, що при обох типах лікування вводили дозу рифабутину 150 мг протягом 24 годин, ступінь всмоктування рифабутину був в 1,5 рази більше високого при введенні як єдиної капсули 150 мг, ніж як частини досліджуваного складу tid, і середні концентрації рифабутину і 25-О-десацетилрифабутину через 24 години після введення досліджуваного складу tid більше ніж у два рази перевищували концентрації рифабутину і 25-О-десацетилрифабутину, що спостерігаються після одночасного прийому еталонних складів. З огляду на схему дослідження і режим дозування очікувалося співвідношення 1/3 геометричних середньоквадратичних значень для C_{max} і більш висока швидкість всмоктування для досліджуваного складу tid відносно мусобутин qd + амоксицилін tid+prilosec tid.

- 15 Результати, описані в даному описі, демонструють, що відносна біодоступність між досліджуваним складом tid і еталонними складами, що вводяться одночасно (мусобутин qd + амоксицилін tid+prilosec tid), не була порівнянною. Як для рифабутину, так і для його метаболіту, співвідношення геометрично середньоквадратичних значень для досліджуваного складу tid і Мусобутин qd + амоксицилін tid+prilosec tid і відповідний 90 % довірчий інтервал для C_{max}, AUC₀₋₂₄ і AUC_{0-∞} перебували за межами заздалегідь встановленого діапазону від 80,00 до 125,00 %. Для рифабутину, співвідношення C_{max} і C_{min} становило 20,70 для досліджуваного складу tid порівняно з 57,86 для Мусобутин qd + амоксицилін tid+prilosec tid.

Амоксицилін

- 25 Хоча середні останні спостережувані концентрації у плазмі і концентрації, що спостерігаються через 24 години, були трохи підвищеними для досліджуваного складу tid порівняно з амоксициліном при одночасному введенні з еталонними продуктами, ступінь всмоктування амоксициліну був порівнянний (фіг. 3-4).

- 30 Результати, представлені в даному описі, демонструють, що відносна біодоступність між досліджуваним складом tid і еталонними складами, що вводяться одночасно (Мусобутин qd + амоксицилін tid+Prilosec tid), була порівнянною для амоксициліну. Усі зі співвідношення геометричних середньоквадратичних значень досліджуваного складу tid і Мусобутин qd + амоксицилін tid+prilosec tid і відповідний 90 % довірчий інтервал для C_{max}, AUC₀₋₂₄ і AUC_{0-∞} знаходилися у заздалегідь встановленому діапазоні від 80,00 до 125,00 %.

Омепразол

- 35 Хоча середня C_{max} омепразолу є подібною для обох типів лікування, загальна швидкість і ступінь всмоктування не є подібними. Результати, описані в даному описі, демонструють, що відносна біодоступність між досліджуваним складом tid і еталонними складами, що вводяться одночасно (Мусобутин qd + амоксицилін tid+Prilosec tid), не була порівнянною для омепразолу.
- 40 Співвідношення геометричних середньоквадратичних значень досліджуваного складу tid і Мусобутин qd + амоксицилін tid+Prilosec tid і відповідний 90 % довірчий інтервал для C_{max} знаходилися в заздалегідь встановленому діапазоні від 80,00 до 125,00 %, однак усі з 90 % нижньої довірчої межі для C_{max}, і співвідношення геометричних середньоквадратичних значень, і

відповідного 90 % довірчого інтервалу для AUC_{0-24} і $AUC_{0-\infty}$ знаходилися поза заздалегідь встановленим діапазоном.

Таким чином, оцінено, що капсули досліджуваного складу з фіксованою комбінацією (рифабутин/амоксацилін/омепразол 12,5/250/10 мг) не мають порівнянної біодоступності, коли
 5 еталонні складки вводять одночасно (капсула Mycobutin® 150 мг, Pharmacia & Upjohn Company, USA division of Pfizer Inc, USA + капсула амоксициліну 500 мг, Teva Canada Limited, Canada+ капсула з відстроченим вивільненням Prilosec® 40 мг, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc USA) в умовах натще.

Вторинною задачею була оцінка безпеки комбінованого складу на здорових добровольцях.
 10 Усі 11 несприятливих явищ, повідомлених у процесі дослідження, мали м'яку важкість. Менше індивідуумів, що приймали досліджуваний склад, перенесли щонайменше одне несприятливе явище порівняно з еталонними складами, що вводяться одночасно. У ході дослідження не повідомлялося про серйозні несприятливі явища або смерті. Одного (1) індивідуума (6,3 %) виключили з дослідження з причин безпеки (рішення дослідника) після введення
 15 досліджуваного складу tid. У цілому, обидва способи лікування були в основному безпечними і добре переносилися індивідуумами, включеними в дослідження.

Слід зазначити, що C_{max} рифабутину при введенні в імпульсній дозі 50 мг три рази на добу має первісну більш низьку C_{max} , ніж рифабутин при введенні в однократній добовій дозі 150 мг, і, таким чином, кращий профіль безпеки. Несприятливі ефекти рифабутину добре відомі, і його
 20 необхідно призначати пацієнтам із ВІЛ у більш низькій дозі внаслідок його побічних ефектів. Імпульсне дозування 50 мг кожні 8 годин може запобігти високій C_{max} у плазмі пацієнтів і в результаті може привести до кращої безпеки і фармакокінетичного профілю. Крім того, імпульсне дозування 50 мг має більш стабільну AUC протягом 48 годин і більше високу C_{min} через 48 годин (лікування 1, фіг. 2), що є переважним порівняно з однократним дозуванням 150
 25 мг, що вводиться при одночасному API окремо (лікування 2, фіг. 2).

У деяких варіантах здійснення рифабутин, що вводиться в імпульсній дозі 50 мг три рази на добу, може продовжувати постантибіотичний ефект (PAE) порівняно з однократною дозою 150 мг. Цей ефект може бути переважним для усунення внутрішньоклітинних бактерій, які є
 30 латентними і які можуть стати активними після завершення терапії. Пролонгований постантибіотичний ефект може усувати залишкову частину латентних бактерій. Ця тривала внутрішньоклітинна антибактеріальна активність може пояснити клінічну ефективність внутрішньоклітинного рифабутину. У деяких варіантах здійснення активність рифабутину при введенні добовими імпульсними дозами 50 мг може бути пов'язана з його постантибіотичним ефектом.

35 Приклад 7: Клінічне випробування

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване випробування досліджуваного складу проводять у дорослих індивідуумів зі скаргами на дискомфорт у епігастральній області, у яких
 40 проводили скринінг і знайшли, що вони є позитивними по інфекції *H. pylori*, з використанням ^{13}C UBT і також з використанням фекального тесту на антиген. Очікується, що група плацебо не продемонструє якого-небудь значущого порівняльного показника ефективності, оскільки відомо, що ефективність плацебо відносно усунення *H. pylori* становить приблизно 0 % (FDA Guidance to Industry on *H. pylori*-2009). Мають на увазі, що група плацебо забезпечує тільки порівняльний показник безпеки.

Випробування проводять в аж до 12 центрах. Після одержання інформованої згоди і при
 45 позитивному скринінгу і включенні у випробування, включених у випробування індивідуумів випадковим чином розподіляють у співвідношенні 1:2 між групою плацебо (n=30) і групою активної речовини (досліджуваний склад) (n=60). Індивідууми одержують досліджуваний склад протягом 14 послідовних діб. Усунення інфекції *H. pylori* визначають на основі дослідження ^{13}C UBT, проведеного через 28-35 діб після завершення терапії.

50 Після завершення аналізу ^{13}C UBT проводять розкриття відомостей індивідуумам.

Пацієнти з неуспіхом усунення (^{13}C UBT-позитивні) у групі активного досліджуваного лікарського засобу будуть піддані верхній ендоскопії із взяттям зразків для культивування і
 тестування чутливості (до рифабутину, амоксициліну, кларитроміцину і метронідазолу).

Досліджуваний склад і капсули плацебо в даному випробуванні складали так, щоб вони
 55 мали ідентичний зовнішній вигляд.

Оцінка ефективності

^{13}C сечовинний дихальний тест

^{13}C UBT (BreathTek®, Otsuka America Pharmaceutical Inc.) проводять при скринінгу і при
 60 відвідуваннях для спостереження (відвідування 4 і відвідування 8), якщо це можливо. Його використовують для підтвердження статусу *H. Pylori* перед введенням досліджуваного складу і

для визначення того, чи відбулося ефективне усунення *H. pylori*. Індивідуумів просять утриматися від твердої їжі протягом щонайменше 1 години перед відвідуванням. Вони повинні не приймати ніяких антибіотиків протягом 4 тижнів перед скринінгом і після завершення лікування, або інгібіторів протонного насоса або препаратів вісмуту протягом 2 тижнів перед оцінкою після лікування або антагоністів рецепторів H_2 за ніч до ^{13}C UBT). Покрокова методика представлена на вкладиші в упаковці BreathTek® (наданому в лабораторному керівництві).

Ендоскопія

Індивідууму, що піддається верхній ендоскопії, будуть проводити 2 біопсії, по 1 з антрального відділу і тіла. Біоптати будуть збирати, поміщати в наданий транспортний засіб і відправляти для культивування і досліджень чутливості до антибіотиків, як докладно описано в лабораторному керівництві. Їх будуть використовувати для полегшення визначення стійкості до антибіотиків і можливих ефектів на ефективність лікування досліджуванним складом. Дослідження чутливості до антибіотиків будуть проводити в Baylor College of Medicine з використанням методології розведення в агарі.

Фармакокінетична оцінка

- Одержують зразки крові для визначення вихідних і залишкових концентрацій у плазмі амоксициліну, омепразолу, рифабутину і 25-О-десацетилрифабутину. Кожну спробу варто проводити, щоб переконатися, що досліджуваний склад або дози плацебо вводять з інтервалом 8 годин за добу до взяття зразків РК і в день взяття зразків РК.

- Час взяття зразків крові визначають відносно початку введення дози (тобто час на початку введення першої капсули).

- Зразки плазми аналізують із використанням перевіреної методології. Мінімальну спостережувану концентрацію у плазмі (C_{min}) кожної аналізованої сполуки на 8 і 15 добу визначають шляхом дослідження і порівнюють з вихідними величинами (C_0).

Визначення розміру вибірки

Показано, що ефективність будь-якої комбінації з двох із трьох компонентів API досліджуваного складу становить не більше 70 %. Очікується, що новий режим буде щонайменше на 10 % більш ефективним, ніж стандартна терапія з використанням кларитроміцину або метронідазолу й амоксициліну і PPI. Намічена ефективність досліджуваного складу дорівнює або перевищує 90 % (ITT: вибірка пацієнтів з наміром лікуватися).

Схема дослідження оснований на наступних характеристиках:

- Одностороння імовірність хибнопозитивного результату (тобто висновку, що імовірність успіху $\geq 90\%$, коли в дійсності вона становить тільки $\leq 70\%$) становить 0,025,

- Потужність (тобто імовірність висновку про те, що імовірність успіху становить $\geq 90\%$, коли вона в дійсності становить 90 %) становить 0,9.

При використанні цих характеристик потрібно 42 пацієнти для включення в активну групу дослідження.

Статистичні аналізи

Первинний кінцевий результат

Первинним кінцевим результатом ефективності в цьому дослідженні є усунення *H. pylori* серед індивідуумів, випадковим чином розподілених у групу лікування активним засобом, документально підтверджене результатами тесту ^{13}C UBT при відвідуванні для дослідження лікування (відвідування 4). Індивідуумів, що випадковим чином розподілені в групу лікування активним засобом, оцінюють відносно лікування при відвідуванні 4.

Індивідууми з негативними результатами тесту вважаються такими, що мають успіх лікування. Індивідууми з позитивними результатами тесту на інфекцію *H. pylori*, індивідууми з такими, що не піддаються визначенню, що не піддаються оцінці або відсутніми результатами, або пацієнти, що не здійснили відвідування для тестування лікування, вважаються такими, що мають неуспіх лікування. Докладаються всі зусилля для одержання даних відвідування для тестування лікування в кожного індивідуума, якому проводили рандомізоване лікування.

Статистичну гіпотезу, що лікування активним засобом щонайменше на 70 % ефективно, будуть тестувати проти альтернативної гіпотези, що лікування активним засобом менше ніж на 70 % ефективно, з використанням Z-критерію для однієї вибірки. Цю гіпотезу будуть оцінювати з використанням популяції ITT. Дослідження подібної гіпотези проводять із використанням популяції по протоколу, як аналізу чутливості.

Вторинні кінцеві результати

Вторинні кінцеві результати є наступними:

1. Виникнення і важкість несприятливих подій узагальнюють по групі рандомізації і періоду лікування з використанням вибірки безпеки.

2. Узагальнено надають фармакокінетичні профілі амоксициліну, омепразолу, рифабутину і метаболіту рифабутину 25-О-десацетилрифабутину з плином часу.

У дослідження включають всього 90 пацієнтів. Усі включені пацієнти є позитивними по *H. pylori* і фекальному тесту антигену перед включенням у дослідження. Досліджуваний лікарський засіб вводять протягом 14 днів і статус *H. pylori* після лікування оцінюють із використанням UBT щонайменше через 4 тижні після завершення лікування. Усунення вважають успішним у випадку негативного тесту UBT. Усіх пацієнтів лікують досліджуваним складом (рифабутин (150 мг кожен день), омепразол (120 мг кожен день) і амоксицилін (3 грами кожен день)) або плацебо протягом 14 днів. Дослідники документують переносимість лікарського засобу, дотримання режиму лікування і результати клінічних лабораторних тестів під час і після лікування. Задані рівні усунення у вибірці з наміром лікуватися становлять 70 % або більше, 80 % або більше, 84 % або більше, 90 % або більше. У деяких варіантах здійснення задані рівні усунення у вибірці з наміром лікуватися становлять від 70 % до 80 %, від 70 % до 84 %, 84 % або більше, від 84 % до 90 %, 90 % або більше. У деяких варіантах здійснення рівень усунення при лікуванні пацієнта протягом 14 днів фармацевтичною композицією перевищує 80 %. У деяких варіантах здійснення рівень усунення при лікуванні пацієнта протягом 14 днів фармацевтичною композицією перевищує 84 %. У деяких варіантах здійснення рівень усунення при лікуванні пацієнта протягом 14 днів фармацевтичною композицією становить 90 % або більше. У деяких варіантах здійснення рівень усунення при лікуванні пацієнта протягом 7 днів фармацевтичною композицією становить 70 % або більше. У деяких варіантах здійснення рівень усунення при лікуванні пацієнта протягом 7 днів фармацевтичною композицією перевищує 60 %. У деяких варіантах здійснення рівень усунення при лікуванні пацієнта протягом 10 днів фармацевтичною композицією перевищує 70 %. У деяких варіантах здійснення рівень усунення при лікуванні пацієнта протягом 10 днів фармацевтичною композицією перевищує 80 %.

Фахівцям у даній галузі буде зрозуміло, що в описані вище варіанти здійснення можна вносити численні зміни і/або модифікації без відхилення від широкого загального об'єму даного винаходу. Таким чином, представлені варіанти здійснення варто вважати у всіх аспектах ілюстративними, але не обмежувачими.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Капсула, з одноразовою дозою для лікування порушень, асоційованих з інфекцією *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), яка складається з суміші:

(1) першої дозованої композиції з негайним вивільненням у формі пресованої міні-таблетки амоксициліну та рифабутину; і

(2) другої дозованої композиції з відстроченим вивільненням у формі пресованої міні-таблетки омепразолу, покритою кишковорозчинною оболонкою.

2. Капсула за п. 1, де міні-таблетка омепразолу, вкрита кишковорозчинною оболонкою, додатково містить засіб для відстрочення вивільнення, вибраний з групи, яка складається з альгінату натрію, гліцерилмоностеарату, гліцерилдистеарату, акрилових кислот, форм целюлози або їхніх комбінацій.

3. Капсула за п. 1, де перша і друга дозовані композиції додатково містять наповнювач, вибраний з групи, яка складається з лактози, целюлози, крохмалю, фосфату кальцію, карбонату кальцію, цукру або їхніх комбінацій.

4. Капсула за п. 1, де перша і друга дозовані композиції додатково містять дезінтегрувальний засіб, вибраний з групи, яка складається з натрію кроскармелози, карбоксиметилцелюлози, натрію крохмальгліколяту, кросповідону або їхніх комбінацій.

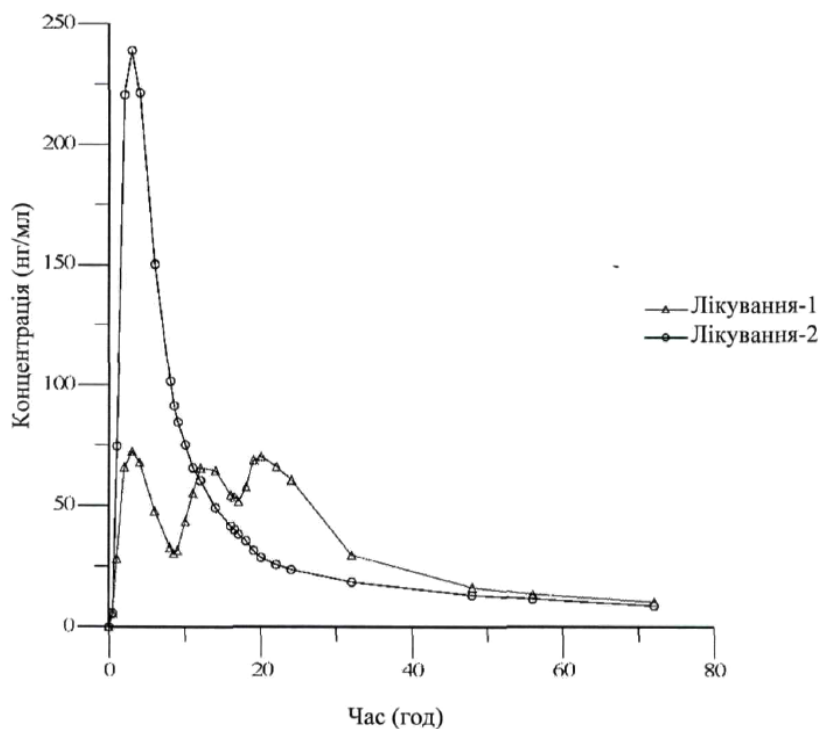
5. Капсула за п. 1, де перша і друга дозовані композиції додатково містять зв'язувальну речовину, вибрану з групи, яка складається з крохмалю, целюлози, полівінілпіролідону, ксантанової смоли, альгінової кислоти, агару або їхніх комбінацій.

6. Капсула за п. 1, де перша і друга дозовані композиції додатково містять поверхнево-активну речовину, вибрану з групи, яка складається з лаурилсульфату натрію, поліоксіетилену поліоксипропіленгліколю, поліетиленгліколю, поліпропіленгліколю, полівінілкапролактаму-полівінілацетату-поліетиленгліколю, макрогліцерину гідроксистеарату або їхніх комбінацій.

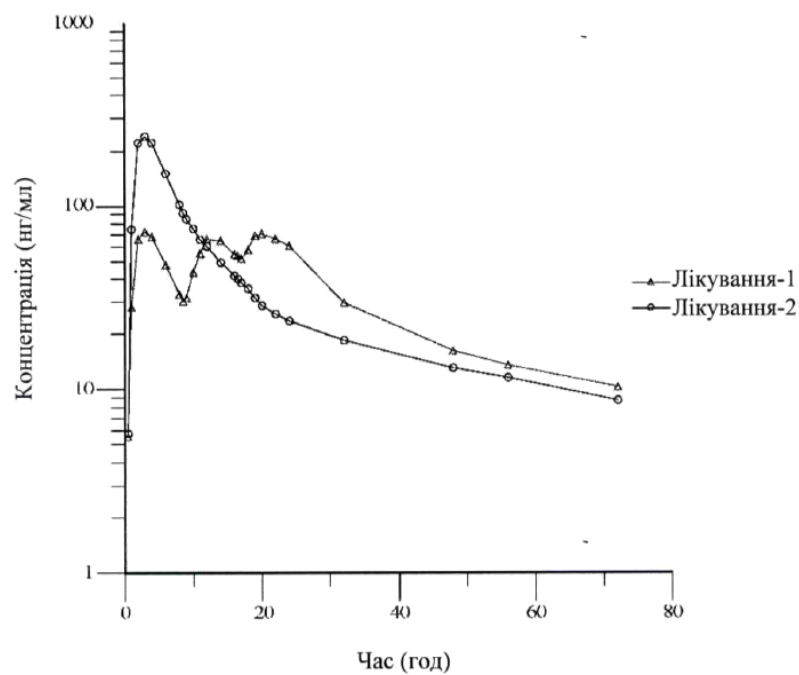
7. Капсула за п. 1, де перша і друга дозовані композиції додатково містять підлогувальний засіб, вибраний з групи, яка складається з меглуміну, карбонату кальцію, сульфату натрію, бікарбонату натрію або їхніх комбінацій.

8. Капсула за п. 1, де перша і друга дозовані композиції додатково містять мастильну речовину, вибрану з групи, яка складається зі стеарату магнію, діоксиду кремнію, тальку, стеаринової кислоти, стеарилфумарату натрію, гліцерилбегенату або їхніх комбінацій.

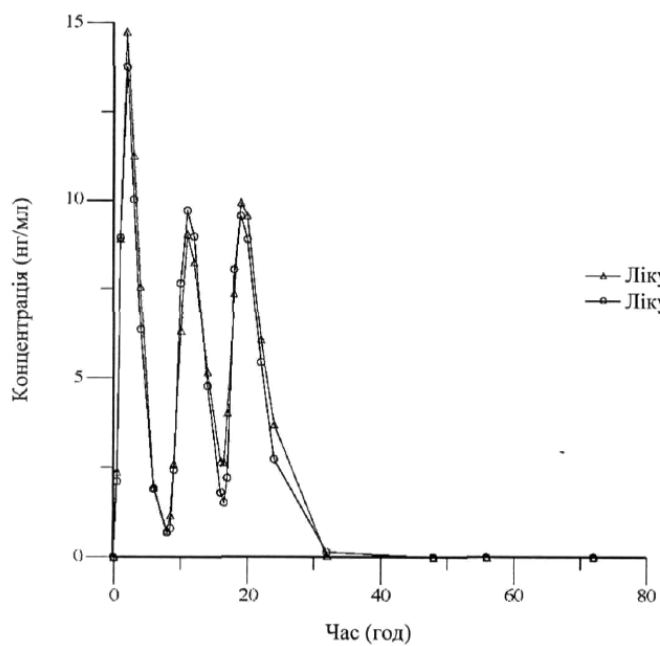
9. Капсула за п. 1, де перша дозована композиція містить 250 мг амоксициліну і 12,5 мг рифабутину, їхніх похідних або їхніх фармацевтично прийнятних солей або їхніх сольватів, і де друга дозована композиція містить 10 мг омепразолу, його похідних або його фармацевтично прийнятних солей або сольватів.
- 5 10. Капсула за п. 1, де міні-таблетка омепразолу, вкрита кишковорозчинною оболонкою, містить зовнішній захисний шар і внутрішній захисний шар.
11. Спосіб лікування хазяїна від інфекції *H. pylori*, який включає введення хазяїну капсули за п. 1 три рази на добу протягом щонайменше 14 діб.



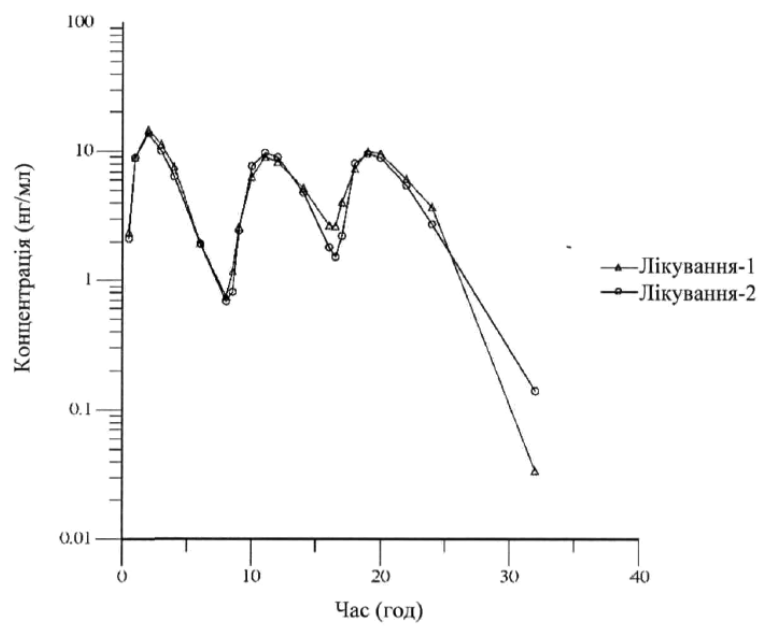
Фіг. 1



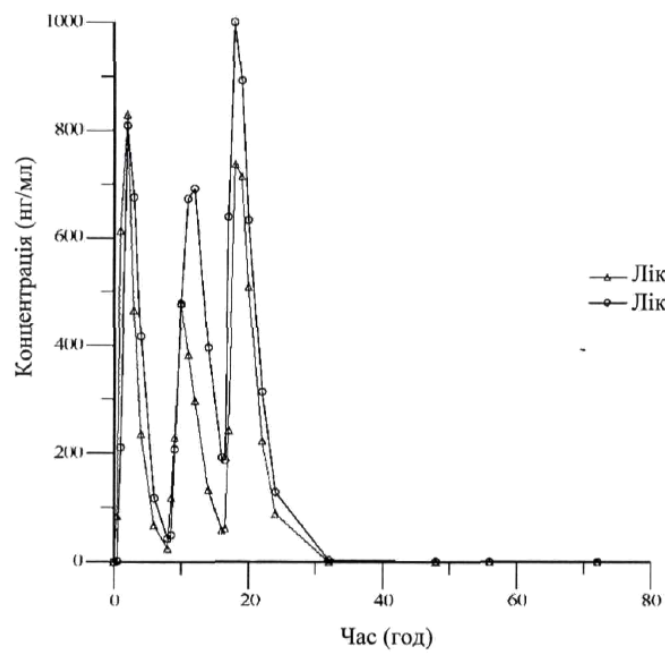
Фіг. 2



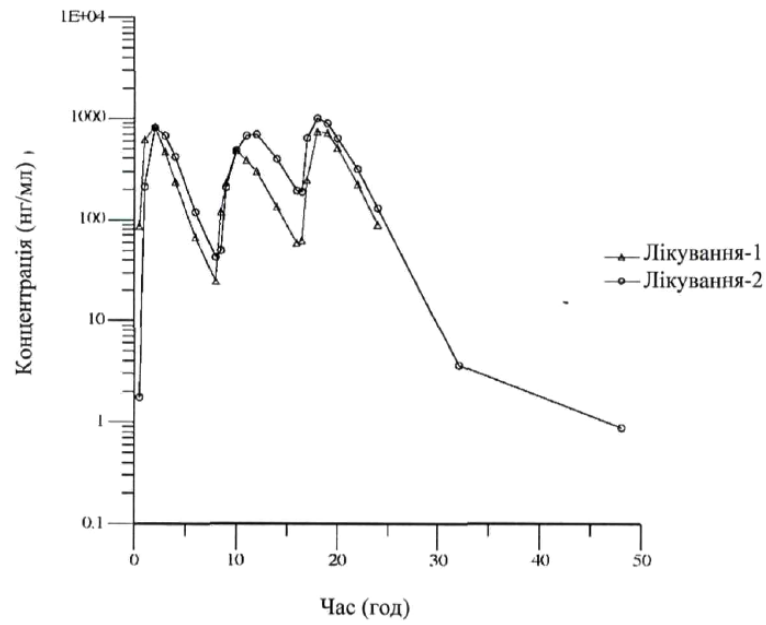
Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5



Фіг. 6

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601