

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Цей винахід стосується форми орального дозування контрольованого поступового вивільнення для щонайменш одного малорозчинного основного лікарського засобу, що дозволить змінити режим щоденного дозування. Зокрема цей винахід стосується одноразового щоденного складу кларитроміцину.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Використання контрольованих форм вивільнення дозування забезпечить прибуток для фармацевтичної промисловості. Контрольовані композиції вивільнення дадуть змогу зменшити норми дозування для лікарських засобів, особливо тих, що призначені пацієнтам орально.

Переваги режимів зниженого дозування для амбулаторних хворих полягають в зручності і, що найбільш важливо, у кращому нагляді за виконанням режиму прийняття ліків. Наприклад, зниження режиму дозування з чотирьох разів на день до трьох разів на день дозволить пацієнту приймати призначені ліки під час вільних годин. А зниження режиму дозування до двох разів на день дозволить пацієнту приймати призначені ліки уранці і увечері, що забезпечить певну зручність, тому що пацієнт не потребує додаткового догляду, коли йде з дому. Звичайно, найбільш зручною формою дозування є однодозовий щоденний режим. На жаль, фармакокінетичні властивості (абсорбція, вивільнення, і метаболізм) більшості ліків не дозволяють легко приготувати їх у однодозовій формі для орального вживання і забезпечити контроль за ефективним вивільненням лікарського засобу за 24-годинний період з репродуктивною біодоступністю.

Одним з методів покращення контрольованого поступового вивільнення твердих препаратів стала розробка препаратів, які вміщували альгінат гель. Як правило, водорозчинний альгінат, такий як альгінат натрію і іони кальцію у формі солі кальцію реагують з альгіном з поперечним зв'язком, конвертуючи його у нерозчинний гель альгінату кальцію. При додаванні сильної кислоти до суміші альгінату натрію і солі кальцію, сіль кальцію поступово іонізується з вивільненням іонів кальцію. Іони кальцію потім реагують з розчинним альгіном, утворюючи нерозчинний гель альгінату кальцію. Желатинування проходить через послідовну іонізацію солі кальцію. З цими композиціями властивості контрольованого вивільнення гелю альгінату змінюються при зміні молекулярної ваги альгінату, концентрації альгінату, типу полівалентної катіонної речовини, зшиті речовини або концентрації катіону.

Офіційно поданий Європейський Патент 188040-B1 і доповнючий його Патент США 4842866 описують поліпшену композицію альгінату гелевого типу, який повільно розчиняється у рідинах тіла, таких як гастроінтестинальний (ГІ) тракт, і він вміщує терапевтично ефективну кількість щонайменш однієї терапевтично активної речовини, яка поступово вивільнюється, таких як гідрати альгінату, які характерні тим, що вони присутні у препараті як водорозчинний альгінат, особливо альгінат натрію, і складної солі альгінової кислоти, особливо альгінат натрію-кальцію, який має один катіон, що сам дає розчинну сіль альгінату і другий катіон, який сам дає нерозчинну сіль альгінату.

Використання технології, розробленої у вищезгаданих патентах, не дозволяє застосовувати її для слабкорозчинних у воді лікарських засобів. Наприклад, дослідження вивільнення ліків *in vitro* з альгінатного складу кларитроміцину було дуже повільним. Також з еритроміцином *in vivo* досліді на тваринах показали, що репродуктивно біодостатні контрольовані композиції для вивільнення неможливі з використанням альгінатів або інших монолітних гідрогелевих таблеток. Було зроблено висновок, що макроліди, такі як еритроміцин у простій монолітній гідрогелевій таблетці не зможуть продукувати потрібну контрольовану дозовану форму вивільнення, що обумовлено проблемами кислотної нестабільності, слабкою розчинністю лікарського засобу і проходженням через мінливий ГІ.

Оральна композиція, яка вміщує 6-О-метилеритроміцин А і лимонну кислоту з покращеною біодоступністю, згадується у Japanese Kokai 163823/1985 і у рефераті WPI Acc. № 85-247033/40.

Одним з об'єктів винаходу є зниження щоденного режиму дозування слабкорозчинних у воді основних лікарських засобів з контрольованою композицією вивільнення.

Представлений винахід вирішує проблеми повільного вивільнення і потенційно слабкої або мінливої абсорбції слабкорозчинних основних лікарських засобів шляхом комбінування органічної кислоти і ліків у альгінатну композицію.

Представлений винахід забезпечує зниженням щоденним дозуванням слабо розчинних основних ліків, застосовуючи альгінатну матрицю з введенням органічної кислоти. Розчинність основного лікарського засобу зменшується, коли він проходить периферично до товстої кишки (pH 8.0), тоді як він розчиняється у шлунку і верхній або ближчій області малої кишки. Таким чином слабкорозчинні основні ліки приведуть до того, що лікарського засобу буде менше, ніж потрібно для абсорбції у нижній або периферичній кишці. Введення органічної кислоти у композицію вирішує цю проблему.

Хоча це не слід розуміти як обмеження обсягу цього винаходу, вважається, що композиція з органічною кислотою створює мікросередовище з низьким pH для посилення розчинності ліків у межах форми дозування під час їх проходження униз по ГІ тракту.

Представлений винахід включає контрольовану тверду фармацевтичну композицію вивільнення, адаптовану для орального призначення і містить:

терапевтично ефективну кількість щонайменш одного лікарського засобу, який має водорозчинність не меншу ніж 1 частина на 30 частин води;

водорозчинну сіль альгінату;

складну сіль альгінової кислоти, і

ефективну кількість органічної карбонової кислоти для більш легкого розчинення основного лікарського засобу.

Особливим аспектом представленого винаходу є композиція для одноразового режиму щоденного дозування для кларитроміцину, який на сьогоднішній день призначається двічі на день по таблетці 250 мг або

500 мг в залежності від типу бактеріальної інфекції, яку лікують. Точне місце абсорбції кларитроміцину *in vivo* невідоме. Однак відомо, що кларитроміцин добре розчиняється у шлунку (pH 1.2) і задовільно розчиняється у верхній області малого шлунку (pH 5.0), де абсорбція найбільш сприйнятна. Зменшення розчинності лікарського засобу у нижній кишці (pH 6-8) призводить до меншої доступності ліків для абсорбції. Представлений винахід забезпечує шлях для вирішення цієї проблеми за допомогою використання альгінатної композиції з органічною кислотою, зокрема, наприклад, лимонною кислотою.

Другим аспектом представленого винаходу є контрольована тверда фармацевтична композиція вивільнення, адаптована для орального призначення одноразового щоденного режиму дозування, яка складається:

- біля 500 мг кларитроміцину;
- від 75 до 400 мг альгілату натрію;
- від 10 до 400 мг альгілату натрію-кальцію і біля 128 мг лимонної кислоти.

В основу винаходу поставлено завдання - забезпечити контрольованою фармацевтичною композицією вивільнення, коли слаботорозчинний основний лікарський засіб може бути вивільнений безперервно з форми дозування при проходженні через П тракт.

Представлений винахід забезпечить однодозовим щоденним режимом для щонайменш одного слаботорозчинного лікарського засобу шляхом призначення контрольованого вивільнення твердої фармацевтичної композиції, адаптованої для орального призначення пацієнту. Перевага надається композиції у вигляді таблетки.

Слаботорозчинні або недостатньоторозчинні у воді ліки - це ліки, які мають розчинність меншу, ніж 1 частина на 30 частин води. Представлений винахід може бути застосований навіть для менш розчинних ліків, наприклад, при розчинності однієї частини на 10000 частин води.

На ряді прикладів, недостатньоторозчинні основні ліки можуть вмішувати антибіотики, такі, як, наприклад, сульфаметоксазол з розчинністю 1 в 3400 (часток води); тетрациклін, 1 в 2500; метронідазол і циметидин (антагоніст гістамінового H₂-рецептора для лікування виразок), обидва біля 1 в 100 до 1 в 1000; індапамід (проти підвищеного тиску/діуретик), 1 в більш, ніж 10000; атенолол (проти підвищеного тиску) біля 1 в 30 до 1 в 100; діазепам (транквілізатор) від 1 в 1000 до 1 в 10000.

Як ліки, яким надається перевага, представлений винахід вміщує макроліди, які також слаботорозчинні. Прикладами макролідів є еритроміцин з розчинністю одна частина в 1000 частинах води; діритроміцин з такими ж розчинними властивостями, як еритроміцин; жосаміцин, мідекаміцин, кітасаміцин, всі вони дуже повільно розчиняються у воді, приблизно від 1 в 1000 до 1 в 10000; і тілосин, який використовується тільки для ветеринарних цілей з розчинністю біля 1 в 100 до 1 в 1000. Другі макроліди, які можуть бути включені, вміщують, наприклад, рокситроміцин, рокітаміцин, олеандоміцин, міокаміцин, флурітроміцин, розараміцин, азитроміцин і сполуки, визначені як АВТ-229 або АВТ-269. Найбільша перевага у представленому винаході надається кларитроміцину, який має розчинність біля 1 частини на 1000 частин води.

Фармацевтична композиція представленого винаходу може вмішувати інші ліки в комбінації з слаботорозчинними основними ліками, де потрібна або бажана відома комбінована терапія.

Так, наприклад, з макролідами еритроміцин або кларитроміцин можуть бути зкомпоновані з препаратом для стандартної терапії гастритів, виразок або хвороби гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕРЗ), як препарати, вміщуючі антивиразкові або антигастритні ліки, наприклад, вибрані серед сполук, які уповільнюють гастрорегуляцію, такі як омепразол, циметидин, ранітидин, ланзопразол, пантопразол, сульфальфат, фамотиди, або низатидин або антациди, такі як гідроксид магнію, гідроксид алюмінію, карбонат натрію, гідрокарбонат натрію, сіметикон, або алюміній магній гідроксид або гідрат (такий як моногідрат, відомий, як магалдрат).

Інший макролід, зокрема еритроміцин або кларитроміцин, фармацевтична композиція представленого винаходу може бути адаптованим для призначення у комбінації з препаратом, вміщуючим солі вісмуту, такі як субцитрат вісмуту, субсаліцилат вісмуту, субкарбонат вісмуту, субнітрат вісмуту або субгалат вісмуту.

Кількість препарату або ліків у фармацевтичній композиції може змінюватися від 40 до 75% від загального складу або таблетки. Для кларитроміцину, кількість може змінюватися переважно від 50% до 75% ваги загального складу або таблетки.

Швидкість вивільнення складу контролюється за допомогою матриці, основаної на водорозчинній солі альгілату або складної солі альгінової кислоти.

В той час, коли альгілат натрію звичайно використовується у практиці цього винаходу, катіон натрію може бути заміщеним іншим катіоном, наприклад, калієм або іншим лужним металом, магнієм, або амонієм з виходом розчинної солі альгілату.

Складна сіль альгінової кислоти є комплексна сіль натрію-кальцію альгінової кислоти, в якій кількість кальцію точно контролюється, і яка самогелеутворюється без необхідності реагування з шлунковою кислотою або додатковими іонами кальцію. В той час, коли альгілат натрію-кальцію звичайно використовується у практиці цього винаходу, катіон натрію може бути заміщеним іншим катіоном, який дає вихід розчинній солі альгілату; наприклад, калієм або іншим лужним металом, магнієм, або амонієм і катіон кальцію може бути також заміщеним іншим полівалентним катіоном (крім магнію), який дає вихід нерозчинній солі альгілату, наприклад, стронцієм, залізом, або барієм. Перевага надається препаратам, які тут описані, які вміщують альгілат натрію, наприклад, тим, які виробляються і продаються Alginate Industries, Ltd (Англія) під торговою назвою "Манукол" і альгілат натрію-кальцію, який виробляється і продається Kelco Division of Merck and Co, Inc, San Diego, California (США) під торговою назвою "Келсет".

Вагове співвідношення розчинної солі альгілату до комплексної солі альгінової кислоти може змінюватися від 16:1 до 1:1Б, бажано від 8:1 до 2:1. Таке ж співвідношення і альгілату натрію до альгілату натрію-каль-

цію. Комбінація розчинного альгінату і складної солі для утворення нерозчинної солі описано у Європейському патенті 188040, як згадувалось вище, для забезпечення контрольованих композицій вивільнення.

Органічна кислота, яка потрібна для композиції контрольованого вивільнення представленого винаходу - є кількість кислоти, ефективна для створення мікросередовища з низьким рН, менше, ніж 7.0, приблизно у гідратній формі дозування. Ефективна кількість органічної кислоти - це кількість, яка полегшує розчинення основних ліків через П тракт. Кількість може змінюватися в залежності від вибраної кислоти і вибору основного лікарського заходу, як вже відомо з огляду рівня техніки винаходу. Співвідношення - це молярне співвідношення, яке змінюється від 0.2:1 до 5:1 кислоти до лікарського засобу. Має перевагу молярне співвідношення 1:1 кислоти до ліків.

Органічна кислота для цілей представленого винаходу вміщує органічну карбонову кислоту, перевага надається аліфатичній карбоновій кислоті, яка має від 3 до 20 атомів вуглецю. Перевагу мають, наприклад, винна кислота, яблучна кислота, бурштинова кислота, глутарова кислота, малеїнова кислота, мигдальна кислота, лимонна кислота. Перевагу віддають лимонній кислоті. Другим аспектом представленого винаходу є контрольована тверда фармацевтична композиція вивільнення, адаптована для орального призначення одноразового щоденного режиму дозування, яка складається:

біля 500 мг кларитроміцину;

від 75 до 400 мг альгінату натрію;

від 10 до 400 мг альгінату натрію-кальцію і біля 128 мг лимонної кислоти.

Перевага надається композиції, яка вміщує від 80 до 200 мг альгінату натрію і від 10 до 40 мг альгінату натрію-кальцію. Найбільша перевага надається композиції, яка вміщує біля 120 мг мальгінату натрію і біля 15 мг альгінату натрію-кальцію.

Надається перевага композиції у вигляді таблетки, але може бути і форма капсули або пілюлі/гранули.

Інші інгредієнти, які використовуються у препараті згідно винаходу можуть включати фармацевтично сприйнятні ексципієнти, такі як консерванти, розчинники, наприклад крохмаль або мікрокристалічна целюлоза, зв'язувальні речовини, такі як крохмаль, полівінілпіролідон (повідон) і карбоксиметилцелюлоза; змащувачі, такі як тальк і стеарат магнію, речовини, які збільшують об'єм, такі як лактоза; і затверджені речовини для забарвлення. Форма дозування може бути вкритою матеріалами не спеціально призначеними для контролю або модифікації вивільнення ліків.

Препарат може бути у вигляді таблеток, супозиторіїв, або використовуватися для наповнення капсул.

На прикладах представленого винаходу, дослідження біодоступності на представленій композиції винаходу, яка вміщувала кларитроміцин, 500 мг, відповідали вимогам прийнятим критеріям для сприйнятної композиції дозування раз на день. Це означає, що досягнуто області під кривою AUC₀₋₂₄ щонайменш еквівалентній 250 мг режиму дози двічі на день і концентрації плазми кларитроміцину за 24 години були подібні до 250 мг режиму дози двічі на день.

Приклад 1. Деталі виготовлення таблетки.

1. Грануляція контрольованого вивільнення.

Для всіх композицій таблеток використовували основний метод виробництва. Активні ліки, полімер, зв'язуюча речовина і ексципієнти, що залишились, просіювались через сито з отвором 850 μ m для видалення великих агломератів. Просіяний матеріал перемішується всуху за допомогою пропелерної мішалки на найнижчій швидкості протягом 5 хвилин. Матеріал, який змішався, гранулювався за допомогою розчину спирту 50/50 (в об'ємному співвідношенні) і води у невеликих кількостях до одержання потрібної гранульованої маси. Зволожена маса проходила скрізь сито з отвором 4,0 мм на бумажний піддон і висушується у струмі гарячого повітря при 50°C до тих пір, поки вологість гранули буде щонайменш 4% (процентне співвідношення маси) (визначення проводилось за допомогою 14 терезів (Sartorius. Модель UTC01L. Умови: 98°C) на протязі 15 хвилин). Висушена гранула проходить через сито з отвором 850 μ m і змішується зі змащувачами таблетки на протязі 5 хвилин, за допомогою пропелерної мішалки, встановленої на найнижчій швидкості.

1b. Компресія

Таблетки пресуються за допомогою роторної машини для виготовлення таблеток, яка з'єднується з пуансонами. Індивідуальні композиції А, В і С компресувались до таблетки з міцністю до розмелювання з потрібною товщиною і пухкістю. Композиції таблеток надаються в таблиці 1.

Таблиця 1

Склад	А мг/таб.	В мг/таб.	С мг/таб.
Інгредієнти			
Кларитроміцин	500	500	500
Безводна лимонна кислота	128	128	128
Альгінат натрію	80	120	180
Альгінат натрію-кальцію	10	15	22.5

Лактоза 300 меш	100	100	100
Повідон К (29-32)	30	30	30
Тальк, очищений, порошок	30	30	30
Стеарінова кислота	21	21	21
Стеарат магнію	10	10	10

Приклад 1.

Дослідження біопридатності

2а. Матеріали

Дослідження порівнювали профілі концентрації плазми на трьох композиціях А, В, і С 500 мг один раз на день з режимом дозування двічі на день комерційно сприйнятної таблетки БІАКСИН 250 мг як контрольної (250 мг двічі на день, відноситься до складу D) при сталому стані. Сприйнятними критеріями для ефективної композиції один раз на день були

AUC_{0-24} щнайменше еквівалентне 250 мг режиму дозування двічі на день

Концентрації плазми кларитроміцину за 24 години еквівалентні 250 мг режиму дозування двічі на день

2b. Схема досліджень і результати

Дослідження проводилось як Фаза I, мультидозова, відкрита, довільно вибрана, чотирьохперіодична, збалансована, з перехрещеною перевіркою. Вивчались повний анамнез пацієнтів, дослідження фізичного стану, проводились лабораторні дослідження і дослідження лабораторних профілів, включаючи гематологічні, ниркові і печінкові параметри.

8 здорових добровольців чоловічої статі віком 18-50 років одержували дозу вранці на 1, 2 і 3 день по кожному з чотирьох періодів досліджень. Композиція D (БІАКСИН® кларитроміцин 250 мг) також призначався увечері на 1, 2 і 3 день по кожному з періодів досліджень. Кожний суб'єкт одержував всі композиції до завершення досліджень.

Зразки крові збиралися до дозування на 3 день (0 година) і на 1,2,3,4,6,8,10,12,16 і 24 години після дозування. Всі зразки переносились до трубок для збору і центрифугувались. Видалена плазма розціплювалася на рівні об'єми і передавалася у маркіровані трубки і зразу ж заморожувалася.

Зразки плазми перевірялися за допомогою біопроби. Цей метод вимірює повну активність антибіотику, і викладає результати через кларитроміцин, мкг/мл.

2с. Аналіз даних і статистичний аналіз.

Біоеквівалентність трьох композицій, які подаються один раз на день у вигляді таблетки перевірялась за двох, односторонньому процесі е-тесту. 90% конфіденційних інтервалів розраховувалися з аналізу натуральних логарифмів AUC , C_{\max} і концентрацій за 24 години. Це досягалось експоненціюванням кінцевих точок 90% конфіденційних інтервалів для різниці у середніх логарифмах. Біоеквівалентність між композиціями буде досягнута, якщо ці границі будуть у межах 0,80-1,25. Крім того, 90% конфіденційних границь для співвідношень значень досягається з аналізу нетрансформованого AUC і концентрації за 24 години. Результати цього аналізу викладені у таблицях 2, 4 і 5. Фармакокінетичні дані викладені у таблиці 2.

Таблиця 2

Фармакокінетичні дані

Параметр	Формула D 250 мг, двічі на день	Формула А	Формула В	Формула С
AUC_{0-24} мкг.час/мл (ряд)	32.16* (25.66-42.70)	31.44 (21.16-38.50)	32.32 (24.65-40.78)	28.69 (24.61-32.74)
C_{\max} мкг/мл (ряд)	2.28 (1.49-3.34)	2.42 (1.53-3.26)	2.41 (1.81-3.07)	2.00 (1.62-2.40)
T_{\max} години (ряд)	2 (1-4)	6 (3-8)	6 (3-8)	6 (4-10)
Концентрац. мкг/мл за 24 години (ряд)	0.72 (0.53-1.05)	0.57 (0.33-0.91)	0.65 (0.30-0.87)	0.66 (0.37-0.91)

*оскільки програма виборки зразків плазми не повністю здійснює моніторинг стандартної таблетки, AUC_{0-24} величина підраховувалася шляхом множення AUC_{0-12} на 2.

Таблиця 3

Результати статистичного аналізу/AUC

Формула	AUC ₀₋₂₄ мкг.час/мл	Відносна біодоступність (90% конфіденційних границь)	
		Нетрансформовані дані	Трансформовані дані
A	31.44	0.98(0.86-1.10)	0.98 (0.88-1.14)
B	32.32	1.01 (0.88-1.14)	1.01 (0.88-1.16)
C	28.69	0.89 (0.80-0.98)	0.90 (0.80-1.02)

Таблиця 4

Результати статистичного аналізу/C_{макс.}

Формула	C _{макс.} мкг. час/мл	Відносна біодоступність (90% конфіденційних границь)	
		Нетрансформовані дані	Трансформовані дані
A	2.42	1.06 (0.86-1.26)	1.07(0.87-1.32)
B	2.41	1.06 (0.86-1.26)	1.08 (0.90-1.31)
C	2.00	0.88 (0.75-1.01)	0.90 (0.76-1.06)

Таблиця 5

Результати статистичного аналізу/Концентрації за 24 години

Формула	C _{макс.} мкг.час/мл	Відносна біодоступність (90% конфіденційних границь)	
		Нетрансформовані дані	Трансформовані дані
A	0.57	0.79(0.62-0.99)	0.79 (0.63-0.99)
B	0.65	0.90 (0.79-1.01)	0.89(0.68-1.15)
C	0.66	0.92 (0.76-1.08)	0.90 (0.71-1.15)

2d. Обговорення

Середнє співвідношення AUC при 90% конфіденційних границях показує, що Композиції А, В і С біоеквівалентні з стандартним режимом дозування. Всі три композиції показали терапевтичні рівні за C₂₄ години. Границі C_{макс.} (нетрансформовані) сприйнятні для більшості композицій. Всі три композиції для вживання одразу на день показали розширену абсорбцію кларитроміцину у порівнянні зі стандартною композицією.

Композиції А і В, не дивлячись на різні кількості альгінатів, давали однакові профілі in vivo. Однак попередні дослідження показали, що репродуктивність профілів вивільнення покращується при збільшенні кількості альгінату. Тому композиція В показала найкращі результати.

Вищенаведена специфікація, приклади і дані забезпечують повним описом виробництва і використання композиції винаходу.

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
