



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83255 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/16

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 47/30

A61K 47/38

A61P 1/04 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СКЛАД ПАНТОПРАЗОЛУ, ЩО СКЛАДАЄТЬСЯ З МНОЖИНИ ЧАСТИНОК

1

2

(21) а200604671

(22) 30.09.2004

(86) PCT/US2004/033058, 30.09.2004

(31) 60/507,810

(32) 01.10.2003

(33) US

(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.

(72) ВЕНКАТА РАМАНА РАО СРІПРІЯ, ШАХ САЄД
М., ТАТАПУДІ ХАНУМАНТАРАО, САУНДЕРС РІ-
ЧАРД УІЛЛЬЯМ, ФАВЗІ МАХДІ, НАГІ АРВІНДЕР,
СІНГХ ШАІЛЕС, ХАСАН СУМОН А.

(73) УАЙТ

(56) WO 9601624 A1, 25.01.1996

US 6159499 A, 12.12.2000

US 6365184 B1, 02.04.2002

US 5997903 A, 07.12.1999

(57) 1. Множинні частинки пантопразолу, що ма-
ють знижене вивільнення в умовах шлунка і швид-
ке вивільнення при нейтральному рН, де кожна з
вказаних множинних частинок містить:

сферичне ядро, яке містить пантопразол або
його енантіомер, або його сіль або гідрат, і повер-
хнево-активну речовину або комбінацію поверхне-
во-активних речовин у співвідношенні від
приблизно 10:1 до приблизно 5:3 пан-
топразол:поверхнево-активна(і) речовина(и)
(мас./мас.) і/або від приблизно 2% до приблизно
7% (мас./мас.) поверхнево-активної(их) речови-
ни(ин) у ядрі;

первинне ізолююче покриття на сферичному
ядрі; і

кишковорозчинне покриття на первинному ізо-
люючому покритті,

де вказані множинні частинки з покриттям ма-
ють діаметр у діапазоні від приблизно 0,7 до при-
близно 1,25 мм.

2. Множинні частинки пантопразолу за п.1, в
яких вказане сферичне ядро містить сполуку пан-
топразолу у кількості приблизно 40мг пантопразо-
лу на 100мг множинних частинок без покриття, де
кількість пантопразолу вимірюється у формі віль-
ної основи.

3. Множинні частинки пантопразолу за п.1, в яких
пантопразол або його енантіомер або їх сіль або
гідрат є пантопразолом натрію.

4. Множинні частинки пантопразолу за будь-яким з
пп.1-3, де вказана поверхнево-активна речовина
містить лаурилсульфат натрію або полісорбат, або
їх комбінацію.

5. Множинні частинки пантопразолу за п.4, де
поверхнево-активна речовина являє собою полі-
сорбат 80.

6. Множинні частинки пантопразолу за будь-
яким з пп.1-5, де ядро додатково містить речовину,
що прискорює розпад, яка складає від 20% до 70%
(мас./мас.) від ядра.

7. Множинні частинки пантопразолу за п.6, де
вказана речовина, яка прискорює розпад, вибрана
з групи, яка складається з мікрокристалічної це-
люлози кросповідону, та їх сумішей.

8. Множинні частинки пантопразолу за будь-
яким з пп.1-7, де ядро додатково містить зв'язую-
че.

9. Множинні частинки пантопразолу за п.8, де
вказане зв'язуюче присутнє в кількості від приби-
лизно 50:1 до приблизно 40:1 (мас./мас.) пантопра-
золу до зв'язуючого.

10. Множинні частинки пантопразолу за п.8 або
9, де вказане зв'язуюче є гідроксипропілметилце-
люлозою.

11. Множинні частинки пантопразолу за будь-
яким з пп.1-10, де множинні частинки мають сере-
дній діаметр приблизно 1 мм.

12. Множинні частинки пантопразолу за будь-
яким з пп.1-11, де ядро додатково містить регуля-
тор рН.

13. Множинні частинки пантопразолу за п.12,
де вказаний регулятор рН містить карбонат на-
трію.

14. Множинні частинки пантопразолу за п.13,
де вказаний карбонат натрію складає від приби-
лизно 3% до приблизно 7% (мас./мас.) множинної
частинки.

(13) C2

(11) 83255

(19) UA

15. Множинні частинки пантопразолу за будь-яким з пп.1-14, де вказане ядро додатково містить від приблизно 1 % до приблизно 2 % води.

16. Множинні частинки пантопразолу за будь-яким з пп.1-15, де вказаний пантопразол присутній як сесквігідрат пантопразолу натрію.

17. Множинні частинки пантопразолу за будь-яким з пп.1-16, де вказане кишковорозчинне покриття містить співполімер метакрилової кислоти і метакрилатів у діапазоні від приблизно 15% до приблизно 45% (мас./мас.) від ядра.

18. Множинні частинки пантопразолу за будь-яким з пп.1-17, які додатково містять завершальне ізолююче покриття на кишковорозчинному покритті.

19. Множинні частинки пантопразолу за п.18, де завершальне ізолююче покриття містить 0,1 до 10мас. % множинних частинок.

20. Множинні частинки пантопразолу за п.18 або 19, де завершальне ізолююче покриття містить гідроксипропілметилцелюлозу (гіпромелозу).

21. Множинні частинки пантопразолу за будь-яким з пп.1-20, де вказане первинне ізолююче покриття складає від приблизно 2 до 4% мас./мас. маси ядра без покриття.

22. Множинні частинки пантопразолу за будь-яким з пп.1-21, де первинне ізолююче покриття містить гіпромелозу.

23. Множинні частинки пантопразолу за будь-яким з пп.1-22, де сполука пантопразолу або її енантіомер, або її сіль або гідрат присутні в кількості від приблизно 5 до 50% мас./мас. сферичного ядра.

24. Множинні частинки пантопразолу за п.23, де ядро містить мікрокристалічну целюлозу в кількості від приблизно 25% до приблизно 30% мас./мас. сферичного ядра.

25. Множинні частинки пантопразолу за п.23 або п.24, де ядро містить кросповідон у кількості від приблизно 14% до приблизно 16% мас./мас. сферичного ядра.

26. Множинні частинки пантопразолу за будь-яким з пп.1-25, де сферичне ядро по суті складається з:

- i) пантопразолу натрію сесквігідрату 45% мас./мас.,
- ii) мікрокристалічної целюлози 27% мас./мас.,
- iii) полісорбату 80 5% мас./мас.,
- iv) кросповідону 15% мас./мас.,
- v) гіпромелози 2208 1% мас./мас. і
- vi) карбонату натрію 7% мас./мас.

27. Множинні частинки пантопразолу за п.26, де кишковорозчинне покриття складає від 27,5 до 48% мас./мас., множинних частинок.

28. Множинні частинки пантопразолу за п.26 або п.27, де кишковорозчинне покриття містить приблизно 30% (мас./мас.) покриття Eudragit L 30 D-55, приблизно 15% (мас./мас.) тальку, приблизно 3% триетилцитрату і регулятор рН, причому вказані кількості визначаються з розрахунку на масу множинних частинок.

29. Множинні частинки пантопразолу за будь-яким з пп.1-28, де вказані множинні частинки містять 40мг пантопразолу у капсулі, де подальше введення собаці вказаних множинних частинок

забезпечує час затримки у співвідношенні 0,39 до 0,064 у порівнянні з 20мг комерційно доступної таблетки пантопразолу.

30. Множинні частинки пантопразолу за будь-яким з пп.1-29, де подальше введення людям вказаної композиції множинних частинок забезпечує середній AUC 5451-5629нг.год./мл і середній C_{max} 1865-1929нг/мл.

31. Застосування множинних частинок пантопразолу за будь-яким з пп.1-30 для приготування лікарського засобу, де вказаний лікарський засіб застосовують для лікування хвороби гастроєзофагеального рефлюксу (GERD), виразки шлунка або дванадцятипалої кишки або синдрому Золінгера-Елісона у людини.

32. Склад пантопразолу для дозованого введення педіатричним пацієнтам, причому вказаний склад містить суспензію, яка містить множинні частинки пантопразолу за будь-яким з пп.1-30 і фізіологічно прийнятну суспендуючу рідину.

33. Капсула, яка містить множинні частинки пантопразолу за будь-яким з пп.1-30.

34. Набір, який містить множинні частинки пантопразолу за будь-яким з пп.1-30.

35. Спосіб одержання складу множинних частинок пантопразолу, причому вказаний спосіб включає стадії:

одержання сферичного ядра, яке містить сполуку пантопразолу і поверхнево-активну речовину, або комбінацію поверхнево-активних речовин у співвідношенні від приблизно 10:1 до приблизно 5:3 пантопразол:поверхнево-активна речовина (мас./мас.) і/або від приблизно 2% до приблизно 7% (мас./мас.) поверхнево-активної речовини у ядрі за допомогою екструзії і сферонізації;

нанесення первинного ізолюючого покриття на сферичне ядро;

нанесення кишковорозчинного покриття на первинне ізолююче покриття, і

необов'язкового нанесення завершального ізолюючого покриття на сферичне ядро з кишковорозчинним покриттям, де вказані множинні частинки мають діаметр у діапазоні від приблизно 0,7 до приблизно 1,25мм.

36. Спосіб за п.35, де сферичне ядро одержують шляхом змішування інгредієнтів у змішувачі з низьким зусиллям зсуву при умовах низьких зусиль зсуву, в діапазоні приблизно від 25об./хв. до 35об./хв.

37. Спосіб за п.36, де умова низького зусилля зсуву являє собою 32об./хв.

38. Спосіб за будь-яким з пп.35-37, де сферичні ядра сушать при низькій температурі, що не перевищує приблизно 40°C, протягом від 8 до 72 годин до відсотка (%) втрат при висушуванні (ВГВ) від 3,4 % до 4,3 %.

39. Спосіб за будь-яким з пп.35-38, де вказане первинне ізолююче покриття складає від приблизно 2 до 4% мас./мас. множинних частинок без покриття.

40. Спосіб за будь-яким з пп.35-38, де вказане завершальне ізолююче покриття складає приблизно 1% мас./мас. множинних частинок.

41. Спосіб за п.35, що додатково включає стадію нанесення шару тальку у кількості від 0,05 % мас./мас. до 0,1% мас./мас. множинних частинок.

Пантопразол, 5-(дифторметокси)-2-[(3,4-диметокси-2-піридил)метилсульфі-ніл]-1Н-бензімідазол, являє собою інгібітор Н+/K+-аденозинтрифосфату (АТФ) (також відомий як інгібітор кислотної помпи або протонної помпи (ІПП)) -ферменту, присутнього у парієтальних клітинах шлунку. Вважається, що ці препарати метаболізуються у парієтальних клітинах до активних сульфоамідних метаболітів, які інактивують сульфгідрильну групу протонного насоса, тим самим, зменшуючи секрецію водневих іонів. Загалом, ІПП являють собою ліпофільні слабкі основи з поганою розчинністю у воді при низькому рН. Багато ІПП нестабільні у розчинах з низьким рН і зазнають швидкої деградації, що каталізується кислотою, але вони відносно стійкі при нейтральному або високому рН.

Наявні у наш час у продажу пероральні склади пантопразолу натрію являють собою монолітні таблетки з покриттям. [Див., наприклад, патент США 5997903], в якому описуються пероральні форми пантопразолу, які складаються з ядра, проміжного шару і зовнішнього шару. Використовуване у наш час покриття має тенденцію викликати небажане прилипання таблетки до шлунково-кишкового тракту.

Склади, що складаються з множини частинок, за своєю природою розсіювання у шлунково-кишковому тракті демонструють знижений вплив їжі і варіабельність часу випорожнення шлунку, що веде до зниження варіабельності, як між різними пацієнтами, так і у одного пацієнта, у порівнянні з монолітними таблетками (Intl. Journal of Pharmaceutics 140 [1996] 229-235).

У минулому було зроблено декілька невдалих спроб створити склад пантопразолу, що складається з множини частинок. Однак ці спроби давали множинні частинки, не біоеквівалентні таблеткам; була виявлена лише 70%-а відносна біодоступність. Інша спроба з використанням відмінних технологій -покривання цукрових гранул і екструзії/сферонізації - дала продукт, який не забезпечував адекватне вивільнення у кислих середовищах. Крім того, ці спроби давали продукт, який був нестабільний, що спостерігалось за зміною кольору під час зберігання при кімнатній температурі.

Винахід відноситься до стійкого складу пантопразолу, що складається з множини частинок, який забезпечує знижену варіабельність, як між різними пацієнтами, так і у одного пацієнта.

В одному варіанті здійснення множинні частинки пантопразолу за винаходом складаються з шароподібного ядра, що містить пантопразол або його енантіомер, або його сіль, або гідрат, щонайменше одну поверхнево-активну речовину, щонайменше одну речовину, яка прискорює розпад, і від приблизно 1% до приблизно 2% мас./мас., води; кишковорозчинного покриття на ядрі, причому

42. Спосіб за п.35, де кишковорозчинне покриття у вигляді суспензії розпилюють на сферичне ядро.

вказане кишковорозчинне покриття містить співполімер метакрилової кислоти і метакрилатів у кількості від приблизно 15 до приблизно 45% мас./мас., сферичного ядра; де вказані множинні частинки мають середній розмір приблизно 1мм у діаметрі.

Переважно, препарати за винаходом, що складаються з множини частинок, стійкі при зберіганні при кімнатній температурі протягом щонайменше дванадцяти місяців. Базуючись на аналізі трендів з використанням даних за дванадцять місяців при кімнатній температурі і 6 місяців при 40°C/75% відносній вологості (ВВ), доступних у наш час, множинні частинки за винаходом повинні мати термін придатності більше 2 років. Як правило, склад за винаходом, що складається з множини частинок, вважають стійким, якщо він зберігає від 90% до 110% своєї активності при зберіганні протягом терміну придатності.

Даний препарат пантопразолу за винаходом, що складається з множини частинок, менш схильний прилипати до кишкових стінок, назогастральних зондів і гастростомічних трубок і матеріалу упаковки, тим самим забезпечуючи передбачувану доставку лікарського продукту до ділянки вивільнення лікарського засобу. Він також забезпечує ранній початок дії з ослаблення шлунково-кишкового болю і має збільшену тривалість дії. Цей склад можна використовувати у педіатрії і вводити пацієнтам, яким важко ковтати тверду їжу. Цей склад також робить можливим введення лікарського засобу через назогастральні зонди і гастростомічні трубки.

Даний винахід відноситься до складу пантопразолу, який складається з множини частинок, що має унікальну комбінацію ексципієнтів і поверхнево-активної речовини (наприклад, полісорбату 80), які сумісні з пантопразолом натрію у присутності середовища з лужним рН. Крім того, винахід відноситься до способу, в якому використовуються низьке зусилля зсуву під час грануляції і низька температура під час сушіння препарату, що складається з множини частинок. Цей спосіб здійснює свій внесок у стабільність ядра множинних частинок за винаходом.

В одному аспекті винахід відноситься до складу пантопразолу, що складається з множини частинок, які володіють зменшеним вивільненням в умовах шлунку і швидким вивільненням при нейтральному рН, тобто у відділах шлунково-кишкового тракту, що лежать нижче.

Склад пантопразолу натрію за винаходом, що складається з множини частинок, забезпечує розширену систему для введення пантопразолу пацієнтам. Наявний у наш час на ринку склад являє собою суцільну монолітну таблетку. Даний склад, що складається з множини сферичних частинок, який можна пристосувати до використання у капсулі або пакеті з фольги, може бути приготований

методом екструзії/сферонізації плюс нанесення покриття.

Композиція, що складається з множинних частинок за винаходом і кишковорозчинного покриття, наприклад, Eudragit, робить можливим знижене вивільнення при низькому рН (~1) і швидке вивільнення при нейтральному рН (~7). При цьому забезпечується більш швидке створення рівнів лікарського засобу у крові у пацієнтів і, таким чином, більш швидкий початок дії. Менша величина T_{lag} складу, що складається з множини частинок, у порівнянні з T_{lag} суцільної монолітної таблетки, базується на даних, одержаних на собаках, вказує на більш швидкий початок дії складу, що складається з множини частинок.

Застосування складу, що складається з множини частинок, полегшує використання у педіатрії і введення пацієнтам, у яких утруднене ковтання, шляхом розсіювання сфероїдів у суспендуючій рідині або розбризкування/розсіювання у рідині з низьким рН, такий як яблучний соус, перед введенням. Суспендуюча рідина може бути створена до введення шляхом перемішування суміші порошкового матеріалу з водою. Більш дрібний розмір множини частинок у капсулі або упаковці, або будь-якій іншій місткості також робить можливим дозування через назогастральний зонд або гастростомічну трубку.

Цей склад робить можливим більш швидке ослаблення шлунково-кишкового болю і збільшену тривалість дії (тривале вивільнення) у порівнянні з таблетками, наявними на ринку у наш час.

I. Множинні частинки за винаходом

Переважно, множинні частинки знаходяться у діапазоні приблизно від 0,1 до 2 мм або від 0,5 мм до 1,5 мм, або від 0,7 мм до 1,25 мм, або від 0,8 мм до 1 мм. В одному варіанті здійснення діаметр множинних частинок у композиції за винаходом складає в середньому приблизно 1 мм.

Як правило, розмір множинних частинок за винаходом не перевищує 1 мм, щоб полегшити прохід через назогастральні зонди.

Множинні частинки за винаходом складаються, як мінімум, зі сферичного ядра з кишковорозчинним покриттям на ядрі. Між ядром і кишковорозчинним покриттям може бути нанесене первинне ізолююче покриття, наприклад, що складається з покриття з гідроксипропілметилцелюлози (гіпромелози). Крім того, на кишковорозчинне покриття може бути нанесене завершальне ізолююче покриття, наприклад, покриття з гідроксипропілметилцелюлози (гіпромелози). Сферичне ядро складається, як мінімум, з пантопразолу або його солі і поверхнево-активної речовини.

Використовуваний у даному документі, якщо контекст не вимагає іншого, термін „пантопразол” відноситься до 5-(дифторметокси)-2-[(3,4-диметокси-2-піридил)метилсульфініл]-1H-бензімідазолу і його енантіомерів, і термін „сполука пантопразолу” включає пантопразол і енантіомери, і їх солі та гідрати. Активна сполука, пантопразол, [описаний в європейському патенті 166287], де описане його одержання, і доступний для придбання під товарною назвою PROTONIX®. Приклади фармацевтично прийнятних солей пан-

топразолу серед інших включають, наприклад, натрієву, магнієву і кальцієву; інші [описані в європейському патенті 166286], який включений у даний документ за допомогою посилання. Вибір придатної солі не служить обмеженням винаходу. В одному варіанті здійснення сіль є натрієвою. Як правило, сполука пантопразолу присутня у діапазоні приблизно від 5 до 50% мас./мас., більш переважно приблизно від 20 до 45% мас./мас., від загальної кількості множинних частинок.

Придатні поверхнево-активні речовини відомі фахівцям у даній галузі техніки. Однак особливо бажаними є лаурилсульфат натрію, полісорбати, включаючи, наприклад, полісорбат 80, і суміші даних компонентів. Як правило, поверхнево-активна речовина присутня в ядрі у кількості від приблизно 2 до приблизно 7% мас./мас., і бажано приблизно 5% мас./мас., ядра. В іншому варіанті здійснення поверхнево-активна речовина присутня у співвідношенні лікарський засіб:поверхнево-активна речовина від приблизно 5:3 (наприклад, сесквідрат пантопразолу натрію до лаурилсульфату натрію) до приблизно 10:1 (наприклад, сесквідрат пантопразолу натрію до полісорбату 80). З'ясувалося, що поверхнево-активні речовини у препараті збільшують змочуваність і, тим самим, швидкість і об'єм вивільнення і всмоктування пантопразолу натрію з препарату за винаходом, що складається з множини частинок.

Сферичне ядро може додатково містити речовину, яка прискорює розпад, регулятор рН і необов'язково зв'язуюче або інший ексципієнт, такий як гідроксипропілметилцелюлоза (наприклад, гіпромелоза 2208). Відповідно, загальна кількість в ядрі речовини (речовин), яка прискорює (які прискорюють) розпад, складає від приблизно 15% мас./мас., до приблизно 80% мас./мас., або від приблизно 20% мас./мас., до приблизно 70% мас./мас., або від приблизно 25% мас./мас., до приблизно 45% мас./мас., або від приблизно 30% мас./мас., до приблизно 42% мас./мас. В одному варіанті здійснення співвідношення загальної кількості лікарського засобу до зв'язуючого складає від приблизно 50:1 до приблизно 40:1 за масою. Загальна кількість регулятора рН у препараті може складати від приблизно 0,1% мас./мас., до приблизно 10% мас./мас., множинних частинок або від приблизно 1% мас./мас., до приблизно 8% мас./мас., або від приблизно 3% мас./мас., до приблизно 7% мас./мас. Однак ці проценти за необхідністю або бажанням можуть регулюватися фахівцем у даній галузі техніки.

Речовина, яка прискорює розпад, може бути вибрана з числа інших відомих речовин, що прискорюють розпад, включаючи серед інших, наприклад, целюлозу і кросповідон. В одному варіанті здійснення речовина, яка прискорює розпад, вибрана з мікрокристалічної целюлози та кросповідону і їх сумішей. Зв'язуюче може бути вибране з числа відомих зв'язуючих, включаючи серед інших, наприклад, целюлозу і повідон. В одному варіанті здійснення зв'язуюче являє собою гідроксипропілметилцелюлозу (гіпромелозу). Відповідні регулятори рН включають серед інших, наприклад, карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат калію,

карбонат літію. Інші відповідні компоненти будуть легко очевидні фахівцям у даній галузі техніки.

В одному варіанті здійснення сферичне ядро містить мас./мас. сухого ядра без покриття, приблизно 45% сесквігідрату пантопрозолу натрію (приблизно 40% вільного пантопрозолу), приблизно від 25 до 30% і переважно приблизно 27% мікрокристалічної целюлози, приблизно 4-6% і переважно приблизно 5% полісорбату 80, приблизно від 14 до 16% і переважно приблизно 15% кросповідону, приблизно від 0,5 до 2% і переважно приблизно 1% гіпромелози 2208, приблизно від 5 до 8% і переважно приблизно 6,5% карбонату натрію.

Інгредієнти	
Пантопрозолу натрію сесквігідрат	
Мікрокристалічна целюлоза, NF/EP(Avicel PH 101)	
Полісорбат 80, NF, одержаний з рослин	
Кросповідон, NF (Polypasdone XL)	
ГПМЦ USP/EP (Methocel) K3	
Карбонат натрію, NF	
Очищена вода, USP/BP/EP	
Всього	

Хоча волога видаляється з ядра під час процесу сушіння, який описується нижче, ядро переважно зберігає від приблизно 1% до приблизно 2% мас./мас., води. Не бажаючи бути зв'язаними теорією, винахідники вважають, що цей вміст води сприяє стабільності даних множинних частинок у порівнянні з невдалими спробами формування множинних частинок пантопрозолу з відомого рівня техніки.

Перед нанесенням кишковорозчинного покриття необов'язково може бути нанесене первинне ізолююче покриття (або підстилаюче покриття) безпосередньо на ядро. Хоча компоненти цього ізолюючого покриття можуть бути змінені фахів-

Інгредієнти	
А. Підстилаюче покриття:	
Кульки пантопрозолу натрію (40мг пантопрозолу на 100мг кульок)	
Гідроксипропілметилцелюлоза 2910,USP,6cps	
Очищена вода, USP/BP/EP * видаляється у процесі приготування	
Всього	

Кишковорозчинне покриття наноситься на первинне ізолююче покриття, якщо воно є, або безпосередньо на сферичне ядро, що не має покриття. Відповідно, кишковорозчинне покриття наноситься таким, що воно покриває ядро у кількості приблизно від 15 до 45% мас./мас., або від приблизно 20% мас./мас., до приблизно 30% мас./мас., або від приблизно 25% мас./мас., до 30% мас./мас., множинних частинок. Відповідно, кишковорозчинне покриття містить продукт, який являє собою співполімер метакрилової кислоти і метакрилатів, та-

В одному варіанті здійснення сферичне ядро містить:

пантопрозолу натрію сесквігідрату	45,24% мас./мас.
мікрокристалічної целюлози	27,25% мас./мас.
полісорбату 80	5% мас./мас.
кросповідону	15% мас./мас.
гіпромелози 2208	1% мас./мас.
карбонату натрію	6,5% мас./мас.

В іншому варіанті здійснення сферичне ядро містить:

Кількість на капсулу	% мас./мас. від загальної маси множинних частинок
45,11	21,911
27,39	13,304
5,00	2,429
15,00	7,286
1,00	0,486
6,50	3,157
	q.s., щоб створити вологу масу*
100,00мг	48,573

цем у даній галузі техніки, особливо придатне, первинне ізолююче покриття складається з гідроксипропілметилцелюлози (гіпромелози) і води. Наприклад, придатне первинне ізолююче покриття може бути нанесене у вигляді 7,5% мас./мас., розчину гіпромелози.

Як правило, таке первинне ізолююче покриття складає від приблизно 2% мас./мас., до приблизно 4% мас./мас., ядра без покриття або від приблизно 1% мас./мас., до приблизно 2% мас./мас., множинних частинок з покриттям. В одному варіанті здійснення множинні частинки з підстилаючим покриттям містять:

Кількість на капсулу	% мас./мас. від загальної маси множинних частинок
4,00мг	1,943
100,00мг	48,573
4,00мг	1,943
9,33мг*	
104,00мг	50,516

кий як доступний для придбання Eudragit L30D-55. В одному варіанті здійснення кишковорозчинне покриття складається зі співполімеру Eudragit L30D-55, тальку, триетилцитрату, гідроксиду натрію і води. Конкретніше, кишковорозчинне покриття може містити приблизно 30% мас./мас. від множинних частинок покриття Eudragit L30D-55 (нанесеного у вигляді 30 мас.% дисперсії); приблизно 15% мас./мас. тальку, приблизно 3% триетилцитрату; регулятор рН, такий як гідроксид натрію, і воду. Інші придатні матеріали, які можуть бути вибрані для використання у кишковорозчинному покритті, включають, наприклад, фталат гід-

роксипропілметилцелюлози, фталат ацетату целюлози і т.п.

В одному варіанті здійснення винахід відноситься до множинних частинок за винаходом з

підстилаючим покриттям, яке знаходиться навколо ядра, і кишковорозчинним покриттям наступного складу:

Інгредієнти	Кількість на капсулу	% мас/мас, від загальної маси множинних частинок
Ядро + підстилаюче покриття	100,20мг	48,67
Eudragit L30D-55	208,00мг	30,309
Тальк, USP, Altaic 500V	62,40 (тверда речовина)	
	31,20мг	15,155
	9,30мг	
Гідроксид натрію, NF 1Н розчин	0,36 (тверда речовина)	0,175
Триетилцитрат, PG/NF	6,24мг	3,031
Очищена вода, USP/BP/EP		
* видалається у процесі приготування	183,38мг*	
Всього	204,20мг	99,186

В одному варіанті здійснення множинні частинки з кишковорозчинним покриттям додатково покриваються завершальним ізолюючим покриттям. Відповідно, це завершальне ізолююче покриття містить гідроксипропілметилцелюлозу і складає приблизно від 0,1% мас./мас., до 10% мас./мас. множинних частинок з покриттям, від 0,1% мас./мас., до приблизно 5% мас./мас. або приблизно від 0,2% мас./мас. до приблизно 4% мас./мас.

В одному варіанті здійснення на кишковорозчинне покриття наноситься завершальне ізолююче покриття з гідроксипропілметилцелюлози у воді (яка видалається під час обробки) у кількості від 0,5 до 1% мас./мас., множинних частинок. Після цього на завершальне ізолююче покриття необо-

в'язково може бути нанесене покриття з тальку у кількості від приблизно 0,05 мас./мас., до приблизно 1% мас./мас., і переважно від 0,1% мас./мас., до 0,5% мас./мас.

В одному варіанті здійснення одержаний у результаті склад за винаходом, що складається з множини частинок, досягає геометричного середнього AUC для співвідношення продукту/стандарту, що тестується, від 89 до 94 з 90%-м довірчим інтервалом для співвідношення від 84 до 100 або досягає геометричного середнього Стах для співвідношення продукту/стандарту, що тестується, від 62 до 66 з 90%-м довірчим інтервалом для співвідношення від 56 до 74, або профілю розчинення in vitro, наведеного нижче:

Середовище	Час	% Вивільнення лікарського засобу			
		Початкове	6міс. @ 25°C/60% BB	6міс. @ 40°C/75% BB	Ціль
Кислота (pH 1,0)	2год.	0,33	0,45	0,6	НБ 10%
Потім лужний буфер (pH 6,8)	3хв.	-	0,91	0,85	-
	6хв.	-	3,61	1,83	-
	9хв.	-	52,25	16,45	-
	12хв.	-	89,65	75,15	-
	15хв.	101,58	97,15	91,92	-
	30хв.	105,29	100,67	98,96	-
	45хв.	105,29	100,57	99,14	НМ 75%
	60хв.	105,06	100,52	99,07	-

В іншому варіанті здійснення одержаний у результаті склад за винаходом, що складається з множини частинок, досягає в середньому AUC

5451-5629нг.год./мл і середнього C_{max} 1865-1929нг/мл або профілю розчинення in vitro, який показаний нижче:

Партія	% Вивільнення лікарського засобу*			
	Кислота 2 год.	Буфер (хв.)		
		15	30	45
Початкова	0,08	101,77	107,44	107,38
6міс. @ 40°C/75% BB	0,73	95,44	101,12	101,21
12міс. @ 25°C/60% BB	0,30	96,11	101,92	102,20

* Специфікації: кислота через 2год. - НБ 10,0%; буфер через 45 хв. - НМ 75%

Однак винахід не обмежується цими типовими профілями.

Не бажаючи бути зв'язаними теорією, автори вважають, що шар завершального ізолюючого покриття з гідроксипропілметилцелюлози забезпечує фізичний бар'єр для зниженого контакту між мукоадгезивним шаром Eudragit і верхніми відділами ШКТ, тим самим, роблячи можливим надійний транзит множинних частинок до середовища з належним рН у ШКТ для ефективного вивільнення і всмоктування лікарського засобу. Крім того, шар завершального ізолюючого покриття з гідроксипропілметилцелюлози надає протиприлипаючі властивості множинним частинкам, і, таким чином, множинні частинки не прилипають до матеріалу упаковки і/або назогастрального зонду. Множинні частинки за винаходом застосовні для введення через назогастральний зонд, а також у харчових розчинниках, особливо кислих харчових розчинниках.

II. Спосіб одержання складів за винаходом, що складаються з множини частинок

В іншому аспекті винахід відноситься до способу одержання складів за винаходом, що складаються з множини частинок.

Як правило, сполуки пантопразолу без покриття одержують наступним чином. Сухі компоненти, які включають щонайменше сполуку пантопразолу і зв'язуюче, змішуються сухими у відповідному змішувачі при низьких зусиллях зсуву. Відповідні низькі зусилля зсуву можуть бути легко досягнуті при використанні, наприклад, змішувача Хобарта, у діапазоні приблизно від 250б./хв. до 350б./хв. і найбільш переважно 320б./хв. Однак фахівець у даній галузі техніки зможе досягти порівнянних низьких зусиль зсуву, використовуючи відмінне обладнання з кількістю обертів за хвилину, пристосованого до адекватних параметрів настройки низьких зусиль зсуву для вибраного обладнання. Необов'язково можна замінити або додатково включити на даній стадії гідроксипропілметилцелюлозу або кросповідон. Додатково на даній стадії можна включити регулятор рН.

Потім у суміш вводять рідкі компоненти, наприклад, поверхнево-активну речовину і воду, щоб шляхом змішування при низьких зусиллях зсуву одержати гранульований продукт. Відповідні низькі зусилля зсуву можуть бути легко досягнуті, використовуючи, наприклад, змішувач Хобарта, у діапазоні приблизно від 250б./хв. до 350б./хв. і найбільш переважно 320б./хв. Однак фахівець у даній галузі техніки зможе досягти порівнянних низьких зусиль зсуву, використовуючи відмінне обладнання з кількістю обертів за хвилину, пристосованого до адекватних параметрів настройки низьких зусиль зсуву для вибраного обладнання. Грануляцію потім екструдують і сферопізують за допомогою відповідного пристрою (наприклад, екструдера/сферонізатора NICA), і одержані у результаті сфероїди сушать, просівають і необов'язково змішують перед зберіганням.

Винахідники виявили, що стабільність суміші значно зростає, якщо множинні частинки за винаходом сушать при низьких температурах. Бажано,

щоб сферичні ядра множинних частинок пантопразолу за винаходом сушилися до процента (%) втрат при висушуванні (ПВВ) від 3,4% до 4,3%. Використовуване у даному винаході сушіння при низьких температурах відноситься до температури, що не перевищує приблизно 40°C протягом від 10 до 12 годин. Якщо умови сушіння виходять за межі цієї температури і періоду часу, виявляються домішки, які сприяють нестійкості. В одному варіанті здійснення сушіння ядра здійснюється у діапазоні від 35°C до 40°C або приблизно від 37°C до 39°C протягом приблизно від 8 до 72 годин. В іншому варіанті здійснення ядро сушать при приблизно 40°C протягом від 10 до 12 годин. Відповідно, якщо, як описано, наносяться шари покриттів, температура сушіння для різних шарів покриттів також знаходиться у вказаному діапазоні.

На множинні частинки без покриття необов'язково може бути накладене первинне ізолююче покриття з гідрофільного полімеру. Наприклад, первинне ізолююче покриття, що складається з гідроксипропілметилцелюлози і очищеної води, може бути нанесене у пристрої для нанесення покриттів з псевдозріженим шаром, наприклад, за допомогою розпилення.

Кишковорозчинне покриття може бути нанесене безпосередньо на сферичне ядро без покриття, тобто множинні частинки без покриття, або може бути нанесене на первинне ізолююче покриття. Кишковорозчинне покриття, описане вище, звичайно наноситься у пристрої Wurster для нанесення покриттів з псевдозріженим шаром.

В одному варіанті здійснення завершальне ізолююче покриття наноситься на кишковорозчинне покриття, і на заключному етапі перед заповненням відповідної пакувальної одиниці множинними частинками необов'язково використовується тальк.

Множинні частинки за винаходом можуть знаходитися у будь-якій придатній формі, включаючи, наприклад, гранули, пелети, кульки, мінітаблетки, сферули, зернятка, мікрокапсули, мілісфери, нанокapsули, мікросфери, пластинки, таблетки і капсули, в залежності від бажаного шляху введення.

III. Склади, набори і способи доставки

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до продуктів, що містять множинні частинки пантопразолу за винаходом.

Відповідно, композиції за винаходом, що складаються з множини частинок, складають таким чином, щоб пацієнт одержав відповідну кількість пантопразолу, наприклад, від 5мг до 200мг, від приблизно 10мг до приблизно 100мг або приблизно 40мг (виміряних за вільним пантопразолом). Переважно склади є такими, що відповідна доза вводиться у вигляді разової дози. Ці дози можуть вводитися щодня протягом відповідного проміжку часу, наприклад, від 4 тижнів до 8 тижнів, але можуть вводитися більш короткий час, наприклад, від 3 днів до 3 тижнів, від одного тижня до 3 місяців або більш тривалий час, наприклад, більше 6 місяців або довше. Ці композиції можуть вводитися індивідуально або у комбінації з антацидом або іншою придатною композицією.

В одному варіанті здійснення винахід відноситься до способу лікування людей шляхом введення ефективної дози множинних частинок пантопразолу, такої, що досягається площа під кривою (AUC), щонайменше біоеквівалентна 40мг таблетці Protonix®, і Стах, наведеним у таблиці VI.

В одному варіанті здійснення множинні частинки пантопразолу упаковуються для використання пацієнтом або тим, хто за ним доглядає. Наприклад, множинні частинки можуть бути упаковані у фольгу або іншу придатну тару і є придатними для змішування з продуктом харчування (наприклад, яблучним соусом та іншими кислими харчовими розчинниками) або з напоєм для вживання пацієнтом.

Препарати пантопразолу за винаходом, що складаються з множини частинок, застосовні для лікування хвороби гастроєзофагеального рефлюкса (GERD), виразки шлунку і дванадцятипалої кишки і синдрому Золінгера-Елісона.

В іншому варіанті здійснення множинні частинки пантопразолу суспендовані у фізіологічно сумісній суспензуючій рідині.

У ще одному варіанті здійснення множинні частинки пантопразолу розфасовані у капсули, таблетки у вигляді капсул або тому подібні для перорального прийому.

У ще одному додатковому варіанті здійснення винахід відноситься до способу лікування пацієнта шляхом введення ефективної дози множинних частинок пантопразолу за винаходом.

Наступні приклади ілюструють визначені варіанти здійснення винаходу і не є обмеженням даного винаходу.

Приклад 1 - склади пантопразолу натрію, що складаються з множини частинок

Використовуючи екструдер/сферонізатор NICA під час початкової розробки складу, одержують декілька дослідних зразків множинних частинок без покриття, щоб одержати цільовий профіль негайного вивільнення, подібний або більш швидкий, ніж профіль таблеток пантопразолу натрію без покриття, у наш час доступних як таблетки Protonix (20мг і 40мг). Під час приготування чотирьох партій множинних частинок без покриття оцінювали рівні речовини, яка прискорює розпад (кросповідону), - від 5 до 28,5%, і зв'язуючого (гідроксипропіл-метилцелюлози) - від 0,5 до 1%.

А. Приготування множинних частинок пантопразолу натрію без покриття

Конкретніше, у змішувачі Хобарта сухими перемішували сесквігідрат пантопразолу натрію, мікрокристалічну целюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу (гіпромелоза 2208), кросповідон і карбонат натрію. Потім у змішувач Хобарта додавали полісорбат 80, NF (одержаний з рослин) і очищену воду, USP. Одержаний у результаті гранульований продукт екструдували і сферонізували в екструдері/сферонізаторі NICA®, і сфероїди сушили у лотках при температурі, що не перевищувала 40°C, і просіювали, після чого переносили у блендер PK. Остаточні сфероїди зберігали у циліндричних контейнерах.

Одну з партій (партія на приблизно 200 грамів) з 15% кросповідону, що прискорює розпад табле-

ток, із 1% гідроксипропілметилцелюлози (гіпромелози 2208) вибрали як дослідний зразок з подібним профілем вивільнення. Сито, через яке просіювалися сфероїди без покриття з даної партії, мало розмір комірок від 500 до 1000 мікрон.

В. Партія лабораторного дослідного зразка (партія А)

Приблизно 100 грамів цих сфероїдів без покриття були покриті в 3" пристрої для нанесення покриттів Wurster з псевдозрідженим шаром Eudragit L30D-55 і гіпромелозою, що дало у результаті множинні частинки з кишковорозчинним покриттям.

Під час нанесення покриття для цієї партії рівень гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) у первинному ізолюючому покритті становив 4% від маси множинних частинок без покриття. Процентний вміст мас./мас., використаного сухого полімеру Eudragit L30D-55 становив 22,16%. У партії з покриттям у камеру для нанесення покриттів був введений тальк у вигляді сухого порошку замість того, щоб бути частиною суспензії. Це відбувалося через малий розмір наконечника (0,5мм), використаний для нанесення покриття на партію в 100г, яка потенційно могла збитися у грудки. Процентний вміст тальку і триетилцитрату, використаних для лабораторної партії, був менший, ніж у клінічних партіях, які готували згодом. Множинні частинки вручну розфасовували у капсули №2 з ГПМЦ з масою наповнення 206мг. Капсули перевіряли in vitro в 0,1 N HCl і фосфатному буфері з рН 6,8. Як і було потрібно, менше 1% було вивільнено у кислому середовищі через 2 години і більше 80% було вивільнено в основному середовищі через 45 хвилин.

Ці капсули перевіряли на собаках. C_{max} і AUC порівнювали з наявною у наш час на ринку 20мг таблеткою Protonix (і значення екстраполювалися на кількість 40мг). Було зазначено, що, як і було потрібно, у фосфатному буфері з рН 6,8 ці множинні частинки вивільняли лікарський засіб з набагато більшою швидкістю, ніж наявна у наш час на ринку таблетка Protonix. Завершальне ізолююче покриття складається з гідроксипропілметилцелюлози (гіпромелози) і води. Цю партію упаковували у вигляді сфероїдів у прозорі скляні флакони і піддавали випробуванню на стабільність у форсованих умовах (30°C/65% відносної вологості (BB) і 40°C/75% BB). Стабільність перевіряли протягом 3 місяців. Активність і результати розчинення наведені у таблиці I. Множинні частинки були стійкі протягом трьох місяців, і доза множинних частинок, еквівалентна 40мг, розфасована у капсули у кожний момент часу стабільності, відповідала всім критеріям розчинення і стабільності.

Розчинення перевіряли шляхом розфасування сфероїдів, що зберігаються, в оболонки капсул і розчинення в 0,1 N HCl (цільове вивільнення через 2 години: не більше (НБ) 10%), за яким йшло розчинення у фосфатному буфері з рН 6,8 (цільове вивільнення через 45 хвилин: не менше (НМ) 75%). Критерії приймання додатково вимагали 90-110% концентрації від вказаної на етикетці.

Таблиця І

Стабільність множинних частинок у прозорих скляних флаконах

Тест	Час	Концентрація (ВЕРХ), % на етикетці	Розчинення – процент вивільнення (у середньому)	
Одиниця			0,1Н НСІ	Повторне розчинення у фос- фатному буфері
Початкова		100,0%	0,9%	91,6%
Кімнатна температура	1міс.	97,2%	0,8%	88,5%
	7міс.	108,5%	0,8%	94,1%
30°C/60% ВВ	1міс.	99,3%	0,5%	83,4%
	2міс.	98,3%	NA	NA
	3міс.	104,4%	0,7%	82,2%
40°C/75% ВВ	1міс.	95,4%	0,7%	86,1 ¹
	2міс.	97,3%	NA	NA
	3міс.	102,7%	0,7%	89,4%

¹У однієї капсули - 78%-е вивільнення

Приклад 2 - склади пантопрозолу натрію з покриттям, що складаються з множини частинок (партія В)

На основі лабораторної партії А одержували наступну партію збільшеного масштабу - 1400г - з використанням 7" пристрою для нанесення покриттів Wurster з псевдозрідженим шаром. Під час нанесення покриття на цю партію рівень гідрокси-пропілметилцелюлози у первинному ізолюючому покритті становив 2% маси множинних частинок без покриття у порівнянні з 4% у партії А з покриттям. Процентний вміст мас./мас., використаного сухого полімеру, Eudragit L30D-55, становив 22,16% мас./мас. Крім того, тальк додавали безпосередньо до суспензії покриття, оскільки використовувався більший розмір наконечника (1мм).

Початкове вивільнення множинних частинок з покриттям в 0,1Н кислоті було високим (9,0%) і дуже близьким до межі 10%. Ця партія (В) не відповідала критеріям стабільності і розчинення при випробуванні у форсованих умовах (30°C/60% відносної вологості (ВВ) і 40°C/75% ВВ). Випробування цієї партії показало, що первинне ізолююче покриття, що становить більше 2% множинних частинок без покриття, підвищує стабільність множинних частинок. Крім того, використання більшої кількості кишкороворозчинного полімеру може бути корисним, щоб керувати вивільненням у кислому середовищі, оскільки масштаб процесу збільшується.

Приклад 3 - одержання партії множинних частинок пантопрозолу більшого масштабу

А. Технічна Партія

Використовуючи екструдер/сферонізатор NICA, приготували 36-кілограмову технічну партію множинних частинок без покриття, і на 20кг цієї партії було нанесене кишкороворозчинне покриття у машині Glatt GPCG-15, що дало у результаті 32-кілограмову партію множинних частинок з покриттям. Процентний вміст мас./мас., використаного сухого полімеру, Eudragit L30D-55, становив 22,16% мас./мас. Ця партія була розфасована у

капсули №3 з ГПМЦ з масою наповнення 156мг. Вивільнення в 0,1Н НСІ через 2 години перевищувало бажані 10%. Базуючись на цьому, беручи до уваги впливи збільшеного масштабу, для клінічної партії були зроблені незначні коректування формули і процесу.

В. Клінічна партія

Дві 12-кілограмові підпартії вологої гранульованої маси екструдували і сферонізували на екструдері/сферонізаторі NICA, що дало у результаті вологі множинні частинки. Множинні частинки сушили у лотках при 40°C протягом 10-12 годин до бажаних % ПВВ від 3,4% до 4,3%. Партію просіяли, і тільки 16 кг множинних частинок без покриття використали для нанесення покриття, щоб забезпечити однорідність і завершеність покриття у машині GPCG-15. Просіяні множинні частинки без покриття покривали первинним ізолюючим покриттям з гідроксипропілметилцелюлози, потім кишкороворозчинним покриттям з Eudragit L30D-55, потім завершальним покриттям з гідроксипропілметилцелюлози, що у результаті дало 33кг множинних частинок з покриттям. Ця партія була розфасована у капсули №2 з ГПМЦ з масою наповнення 206мг.

Вивільнення в 0,1 Н НСІ через 2 години було меншим 10%-ї межі, а у фосфатному буфері з pH 6,8 воно перевищувало 80%-у межу через 45 хвилин. Партія відповідала характеристикам вивільнення in vitro. Дані одного місяця випробування на стабільність показали, що множинні частинки були стійкі при 40°C/75% ВВ протягом одного місяця. У наш час ця партія стійка до одного року при кімнатній температурі і до 6 місяців при 40°C/75% ВВ. Продовжується дослідження стабільності при кімнатній температурі за межами одного року. Результати стабільності цієї партії при кімнатній температурі протягом одного року наведені у наступній таблиці П.

Капсула, заповнена сфероїдами, у фосфатному буфері з pH 6,8 володіла більш швидким вивільненням (розчиненням) in vitro у порівнянні з 40 мг таблеткою Protonix.

Таблиця II

Стабільність капсул, заповнених сфероїдами пантопразолу натрію, 40мг

Специфікація	Капсули №2; Капсули і кришечки білі непрозорі, Містять білі або не зовсім білі сфероїди	90,0-110,0% від заявленого на етикетці	Для інфор- мації	Найбільше одиничне відоме або невідоме забруднення <0,5(RRT)	Загальне відомих і невідомих забруднень <2,0	Розчинення в 0,1Нн НСІ НБ 10% че- рез 2год. Відповідає USP <724>	Розчинення у фосфатному буфері НМ 75% через 45хв. Відповідає USP <724>
Одиниця		%	%	%	%	%	%
Початкове	Відповідає	100,3	5,1	BRL	BRL	0	105
Початкове (тільки сфероїди) ^a						0	107
25°C/ 60% ВВ							
1міс.	Змін немає	99,5	5,2	0,17 (1,39)	0,17	1	103
2міс.	Змін немає	101,4	4,6	0,15 (1,38) ^b	0,23	0	101
3міс.	Змін немає	101,2	4,5	0,17 (1,39)	0,17	0	100
6міс.	Змін немає	101,3	4,5	0,18 (1,38) ^b	0,24	0	100
6міс. (тільки сфероїди) ^a						0	112
9міс.	Змін немає	99,2	5,1	0,21 (1,40) ^b	0,33	0	101
9міс. (тільки сфероїди) ^a						0	108
12міс.	Змін немає	99,1	5,1	0,08 (0,14)	0,23	0	102
12міс. (тільки сфероїди) ^a						0	104

BRL = нижче межі, що повідомляється, (0,05%). НБ = не більше. НМ = не менше. RRT = відносний час утримування.

a: Наведені початкові і повторні результати для сфероїдів пантопразолу натрію 40мг/206мг, які є вхідною партією сфероїдів для виробництва капсул, заповнених сфероїдами пантопразолу натрію, 40мг.

Приклад 4 - оцінка партії а складу на гончих собаках

b. Відповідає забрудненості при RRT=1,39.

Дані вивільнення in vitro складу пантопразолу натрію, що складається з множини частинок, продемонстрували більш швидке вивільнення, ніж таблетки. наявні у наш час у продажу. Це забезпечує більш раннє всмоктування і тим самим більш швидкий початок дії. Дані, одержані на собаках, чітко показали більш раннє виникнення рівнів лікарського засобу пантопразолу натрію з множинних частинок у порівнянні з одиночними монолітними таблетками. Більш ранній початок дії забезпечує більш швидке позбавлення від шлункового болю та інших гастроінтестинальних розладів.

Склади пантопразолу натрію оцінювалися на гончих собаках (n=5). Середні (SD) фармакокіне-

тичні параметри і відносна біодоступність пантопразолу проілюстровані нижче у таблиці III.

Проілюстрована неоптимізована лабораторна партія препарату пантопразолу натрію, що складається з множини частинок, дана собакам, показала менший час затримки, ніж таблетки, що випускаються у наш час. У наступній таблиці, AUC відноситься до площі під кривою середньої концентрації проти часу протоколу. C_{max} відноситься до максимального значення концентрації, що спостерігається, у пробі крові після введення. T_{lag} відноситься до моменту часу, в який спостерігається C_{max}. T_{lag} являє собою час від введення і до того моменту, коли у кровотоці виявляються ефективні кількості лікарського засобу; t_{1/2} (години) означає період напіввиведення лікарського засобу. Відносна біодоступність порівнює всмоктування продукту у кишці з дозою, введеною внутрішньовенно (що приймається за 100%).

Таблиця III

Середні (SD) фармакокінетичні параметри і відносна біодоступність пантопразолу

Параметр	Ринкові таблетки 20мг Партія А Пантопразол Na ^a	Капсули з мікрочастинками, 40мг Партія А з кишковорозчинним покриттям - пантопразол Na
AUC (мкг*год./мл)	16,3 (2,46)	17,3(2,33)
C _{max} (мкг/мл)	11,7(3,55)	7,10(1,76)
T _{max} (год.)	1,70 (0,84)	1,20(0,27)
t _{lag} (год.)	1,10(0,91)	0,25(0,18)
t _{1/2} (год.)	0,62(0,17)	0,77(0,21)
Відносна біодоступність	-	AUC: 106% ^b C _{max} : 61% ^b

a: AUC і C_{max} нормалізовані для дози 40мг

b: Відносно ринкового продукту таблеток

Одержані на собаках дані про препарат пантопразолу натрію, що складається з множини частинок, показали AUC, подібну до AUC таблеток, що продаються у наш час. Не бажаючи бути зв'язаними теорією, фахівці прийняли рішення, що більш швидке вивільнення і подібна AUC множини частинок досягаються за рахунок більш низького рівня речовини, що прискорює розпад, кросповідону (у порівнянні з рівнем у таблетці), і за рахунок включення функціонального наповнювача полісорбату 80 в ядро сфероїдів.

Приклад 5 - склад сесквігідрат пантопразолу натрію: ексципієнт

Дане дослідження виконали, щоб визначити сумісність сесквігідрату пантопразолу натрію з гіпромелозою 2208, лаурилсульфатом натрію (ЛСН), кросповідоном і полісорбатом 80.

А. Проект дослідження

Дослідження складалося з двох наборів проб. У першому наборі містилися лікарський засіб і ексципієнт. У другому наборі містилися лікарський засіб, ексципієнт і приблизно 2мл води. Воду ви-

користовували разом з лікарським засобом і ексципієнтом для того, щоб виявити, чи викликає присутність додаткової води яку-небудь несумісність.

Ексципієнти змішували з лікарським засобом у співвідношенні, вказаному у наступній таблиці. Ексципієнти і лікарський засіб відважували у скляний флакон. Потім флакони піддавали вихровому перемішуванню протягом 15 секунд. Так само готували і другий набір проб. У ці флакони додавали приблизно 2мл води (найменша кількість, яка у лабораторії могла бути додана піпеткою). Потім флакони піддавали вихровому перемішуванню протягом 5 секунд. Нарешті, перший і другий набір флаконів закупорювали і вмішували у камери для дослідження стабільності. Досліджувалися умови 40°C/75% ВВ і 51°C протягом 3 тижнів.

В. Результати

Результати цього дослідження сумісності ексципієнтів і лікарського засобу представлені нижче як % відновлення у таблиці IV. Критерії вибору для сумісності або несумісності базуються на % відновлення від 90% до 110%.

Таблиця IV

Результати сумісності лікарського засобу:ексципієнту

Ексципієнт	Спів- відношення лікарський засіб: ексципієнт	% виділення			
		Лікарський засіб + ексципієнт		Лікарський засіб + ексципієнт + вода	
		40°C/75% ВВ	51°C	40°C/75% ВВ	51°C
		3тиж.	3тиж.	3тиж.	3тиж.
Контроль (тільки лікарський засіб)	-	94,67	100,53	94,60	96,64
Гіпромелоза 2208, USP, 3 cps	10:1	99,209	93,248	93,811	97,421
Лаурилсульфат натрію (ЛСН)	5:3	99,947	98,763	95,466	95,088
Кросповідон, NF	10:1	100,080	98,908	97,201	105,716
Полісорбат-80, NF BP/EP (одержаний з рослин)	10:1	98,301	90,961	99,908	81,405

З результатів, наведених у таблиці, можуть бути зроблені наступні висновки. Гіпромелоза 2208, ЛСН, кросповідон і полісорбат 80 сумісні з сесквігідратом пантопразолу натрію при 40°C/75%

ВВ протягом 3 тижнів. Гіпромелоза 2208, ЛСН і кросповідон сумісні з сесквігідратом пантопразолу натрію з додаванням води і без такого при 40°C/75% ВВ і 51°C протягом 3 тижнів.

У цьому дослідженні не вивчалися сполуки деградації. Однак педіатричний клінічний склад [сесквігідрату пантопразолу натрію 45,24% мас./мас.; мікрокристалічної целюлози 27,25% мас./мас.; полісорбату 80 5% мас./мас.; кросповідону 15% мас./мас.; гіпромелози 22081% мас./мас.; карбонату

натрію 6,5% мас./мас.; очищеної води q.s.] вивчався у форсованих умовах - 40°C/75% ВВ - і виявився стабільним до 6 місяців, що гарантує 2-річний термін придатності при кімнатній температурі.

Компоненти педіатричного складу наведені у наступній таблиці V

Таблиця V

Склад:	Мікрочастинки	
Ядро:		
Інгредієнти:	Кількість на капсулу	% мас./мас.
Пантопразолу натрію сесквігідрат	45,11	21,911
Мікрокристалічна целюлоза, NF/EP (Avicel PH 101)	27,39	13,304
Полісорбат 80, NF, одержаний з рослин	5,00	2,429
Кросповідон, NF (Polyplasdone XL)	15,00	7,286
ГПМЦ USP/EP (Methocel) K3	1,00	0,486
Карбонат натрію, NF	6,50	3,157
Очищена вода, USP/BP/EP		q.s., щоб створити вологу масу*
Всього	100,00мг	48,573
Кишковорозчинне покриття:	100,20мг	48,67
Eudragit L30D-55	208,00мг	30,309
Тальк, USP, Altaic 500V	62,40 (твердої речовини)	
	31,20мг	15,155
Натрію гідроксид, NF 1 Н розчин	9,30мг	0,175
	0,36 (твердої речовини)	
Триетилцитрат, PG/NF	6,24мг	3,031
Очищена вода, USP/BP/EP	183,38мг*	* видалається під час приготування
Всього	204,20мг	99,186
Завершальне ізолююче покриття:	1,54мг	0,748
Гідроксипропілметилцелюлоза, USP2910, 6cps	1,54мг	0,748
Очищена вода, USP/BP/EP	18,99мг*	* видалається під час приготування
Всього	205,74мг	99,934
Тальк, USP, Altaic 500V	0,14мг	0,068
Всього	205,88мг	100,002

Приклад 6 - випробування складу пантопразолу натрію на дорослих людях

У даному дослідженні 40мг пантопразолу натрію, з якого був приготований описаний клінічний педіатричний склад, вводили здоровим дорослим (n=24) шляхом розбризкування в яблучному соусі, у формі таблеток або у вигляді водної суспензії, приготованої при використанні неактивної порошкової суміші і води (8 у кожній групі).

У наступній таблиці VI у стовпці 1 наведені фармакокінетичні (ФК) параметри: AUC (площа під кривою зміни концентрації), AUC_T (площа під кривою часу концентрації) і C_{max} (максимальна концентрація). У другому стовпці наведене співвідношення середніх геометричних (СГ) продукту/стандарту, що тестується. У третьому стовпці наведений довірчий інтервал для співвідношення СГ. [FDA припускає, що продукт, який випробовується, біоеквівалентний стандартному продукту, якщо 90%-й довірчий інтервал (ДІ) середнього геометричного співвідношення AUC і C_{max} між таким, що тестується, і стандартним продуктом знаходиться у межах 80-125%]. Довірчий ін-

тервал обчислювали, використовуючи програмне забезпечення WinNonlin.

Таблиця VI

Результати дослідження ФК на людях

А. Сфероїди, розбризкані в яблучному соусі:		
ФК параметр	Співвідношення СГ випробовуваного/стандартного продукту	90% ДІ для співвідношення
AUC	90	84-96
AUC _T	89	84-95
C _{max}	62	56-70
В. Сфероїди у суспензії:		
AUC	94	88-100
AUC _T	94	88-100
C _{max}	66	60-74

Час затримки всмоктування у таблеток був більшим, ніж у розбризаного препарату і суспензії. Весь лікарський засіб у таблетці вивільняється за малий проміжок часу, і тому одержують більш високу C_{max}. У препаратах сфероїдів лікарський засіб

з кожного сфероїду вивільняється більш тривалий час, і тому C_{max} у них нижча, ніж у таблеток. Однак проміжок часу після введення, протягом якого пантопразол залишався у кровообігу, у 3 препаратів подібний.

Всі документи, ідентифіковані у даній заявці, включені за допомогою посилання. Фахівцеві у

даній галузі техніки буде зрозуміло, що незначні модифікації в умовах і методиках, описаних у визначених варіантах здійснення, які описані у цьому документі, можуть змінюватися без відступу від даного винаходу. Така незначна модифікація і варіанти залишаються у межах об'єму винаходу, визначеного подальшою формулою винаходу.