



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94031 (13) C2
(51) МПК (2011.01)
A61K 9/22

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ З НЕПЕРЕРВНИМ (ПОСТІЙНИМ) ВИВІЛЬНЕННЯМ ПРИ ПРИЙОМІ ФАРМАЦЕВТИЧНО АКТИВНОГО ІНГРЕДІЄНТА РАЗОМ З ЇЖЕЮ

1

2

(21) а200703512

(22) 30.08.2005

(24) 11.04.2011

(86) РСТ/ЕР2005/054260, 30.08.2005

(31) 10 2004 042 139.0

(32) 31.08.2004

(33) DE

(46) 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.

(72) БЛУМЕ ХЕНІНГ, DE, МУТЧЛЕР ЕРНСТ, DE,
ВАЙТЧІС ВЕРНЕР, DE

(73) АРІСТОКОН ФЕРВАЛЬТУНГС-ГМБХ, DE

(56) WO 98/38983 A, 11.09.1998

WO 02/100391 A, 19.12.2002

EP 0380021 A, 01.08.1990

GB 11399991 A, 15.01.1969

EP 0547000 A, 16.06.1993

(57) 1. Препарат з неперервним (постійним) вивільненням для перорального застосування разом з їжею, який містить принаймні один фармацевтично активний інгредієнт (API), і, за необхідності, один або більше фармацевтично придатних наповнювачів, який характеризується тим, що він додатково містить принаймні один карбонат як газоутворюючий агент та принаймні одну кислоту, при цьому карбонат і кислота забезпечують гомогенне змішування активного фармацевтичного інгредієнта з вмістом шлунка.

2. Препарат за п. 1, який **відрізняється** тим, що включає дозу газоутворюючого агента принаймні 50 мг на один прийом.

3. Препарат за п. 1 або п. 2, який **відрізняється** тим, що включає дозу газоутворюючого агента принаймні 150 мг на один прийом.

4. Препарат за будь-яким з пп. 1-3, який **відрізняється** тим, що газоутворюючий агент вибирають з поміж: гідрокарбонату натрію, карбонату натрію, карбонату кальцію та карбонату магнію або їх суміші.

5. Препарат за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що один або більше APIs вибирають із групи: трициклічних антидепресантів, нестероїдних протизапальних, анальгетиків, антиепілептиків, блокаторів альфа-рецепторів, блокаторів бета-рецепторів, спазмолітиків, антидементійних препаратів, тироїдних гормонів, інгібіторів протонового насоса (PPIs), хінолонів, петлевих діуретиків або оральних антидіабетичних препаратів.

6. Препарат за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що API вибирають із: Acarbose, Miglitole, панкреатичних ензимів, Ezetemibe, статинів, таких як Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin або Orlistat.

7. Препарат за будь-яким з попередніх пунктів, котрий являє собою таблетку в оболонці, таблетку без оболонки, жувальну таблетку, капсулу, гранули в оболонці, гранули без оболонки, порошок в оболонці, порошок без оболонки або суспензію.

8. Застосування принаймні одного карбонату як газоутворюючого агента й принаймні однієї кислоти для отримання препарату з неперервним (постійним) вивільненням для перорального введення разом з їжею.

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід стосується препарату з неперервним (постійним) вивільненням для перорального застосування разом з їжею, який включає, принаймні, один активний фармацевтичний інгредієнт і за необхідності один або більше фармацевтично припустимий наповнювач (наповнювачі), також як агент, здатний утворювати газ (який надалі також називається газоутворюючий агент, газоутворювач або газопостачальник), що дозволяє досягати го-

могенного змішування фармацевтично активного інгредієнта (API) із вмістом шлунка, тим самим забезпечуючи тривалу первинну фазу всмоктування API.

Рівень техніки

При пероральному прийомі фармацевтичних препаратів, які включають API негайного виділення (дії), разом з їжею, дуже часто спостерігаються затримки відносно первинного засвоєння API, які зазвичай є наслідком фактичної ситуації, при якій -

(13) C2

(11) 94031

(19) UA

у порівнянні із прийомом натщесерце - максимальна загальна (системна) концентрація API є більш низькою, при одночасному пролонгуванні часу досягнення максимальної концентрації API. Пероральний прийом препаратів з неперервним (постійним) вивільненням разом або після їжі показує, що - у порівнянні із прийомом натщесерце - часто спостерігається пролонгування часу до моменту, коли можуть бути отримані загальні (системні) концентрації API, достатні для вимірювання. Були описані деякі випадки появи значних концентрацій у плазмі навіть після декількох годин після прийому препарату з неперервним (постійним) вивільненням, ефект, який також описується як «демпінг дози», також див. Schug BS, Brendel E, Wonnemann M, Wolf D, Wargenau M, Dingier A, Blume HH, «взаємодія лікарської форми і їжі спостерігали при одноразовому прийомі комерційного препарату nifedipine після високожирного американського сніданку», в Eur. J. Clin. Pharmacol. 2002; 58(2): 119-125.

Відповідно до існуючого рівня техніки відоме застосування газоутворюючих агентів у шипучих препаратах. Такі шипучі препарати розчиняють у водному середовищі перед прийомом, і газоутворюючий агент застосовується тільки для швидкого розкладання дози у водному середовищі. Тому виділення газу протікає вже перед прийомом API, а саме в процесі розкладання препарату в підходящій кількості води [див. наприклад, Bauer KH, Fromming KH, Fuhrer C; Pharmazeutische Technologie, 5th edition, Gustav Fisher Verlag, Stuttgart 1997, p. 314].

Варто відмітити, що після прийому такого розчиненого шипучого препарату тривале первинне всмоктування й надходження API у кровообіг великого кола не досягається. Відомі шипучі препарати, що їх приймають перорально, приводять скоріше до значно більш швидкого первинного всмоктування API, що протікає після прийому шипучого препарату, розчиненого в придатній рідині, яка у багатьох випадках є водою.

Використання газоутворюючих агентів як наповнювачів у твердих таблетках для перорального застосування попутно має місце при виробництві таблеток або жувальних таблеток для перорального застосування, з газоутворюючим агентом, що діє як прискорювач дезінтеграції, як, наприклад, розкривається в «Oral tablet disintegrant of nimodipine for treating dementia», Faming Zhuanli Shenquig Gongkai Shuomigshu, 6 pp. CODEN: CNXXEV; Chinese; CN 1394 605. У таких випадках утворення газу відбувається в процесі прийому в роті або також у шлунку, однак, кількість газоутворюючого агента, який входить до складу таких препаратів є занадто незначною, щоб запобігти стрибкоподібному зростанню відповідного фармацевтично активного інгредієнта.

DE 691 25 619 T2 посилається на структури для досягнення контрольованого виділення, що може бути досягнуто застосуванням подовженого екскрудованого покриття з матеріалу, нерозчинного у воді. Як підходящий наповнювач згадується карбонат кальцію, однак, не у зв'язку з досягненням якого-небудь контрольованого виділення.

Присутність кальцію карбонату не приводить до неперервного (постійного) вивільнення, але скоріше є причиною прискорення виділення, як витікає з даних цього патентного документа.

Докладний опис винаходу

Отже, завданням даного винаходу є отримання лікарських форм, які можуть значно зменшити проблему небажаних високих рівнів у плазмі (пиків у плазмі), також як і затримок з первинним всмоктуванням фармацевтично активних інгредієнтів (APIs) при пероральному прийомі разом або після прийняття їжі. Крім того, вживання лікарських форм повинне, наскільки це можливо, давати безперервну криву зміни концентрації API у кровообігу великого кола.

Неочікувано було виявлено, що застосування газоутворюючих агентів як наповнювачів у твердих оральних лікарських формах значно зменшує небажані піки рівня API у плазмі, також як і затримки з первинним всмоктуванням APIs при пероральному прийомі разом або після прийняття їжі. Це, ймовірно, ґрунтується на факті, що кількість газоутворюючого агента (агентів), присутніх у лікарських формах відповідно до винаходу, дозволяє домогтися переважно гомогенного змішування наявного API (також як і інших складників лікарської форми, що включають APIs) із вмістом шлунка.

Якщо виходити із введення лікарської форми відповідно до винаходу після або в процесі прийому їжі, також для APIs, значною мірою розчинних у воді, безперервне первинне всмоктування одного або більшого числа API(s), присутніх в препараті, може спостерігатися в кровообігу великого кола протягом принаймні 30 хвилин, а звичайно більше 1 години. Цей ефект неперервного (постійного) вивільнення є несподіваним і, що контрастує із сучасною практикою використання газоутворюючих агентів як наповнювачів для твердих оральних лікарських форм, тому що відомі шипучі лікарські форми забезпечують особливо швидке виділення API. У контексті лікарських форм із неперервним (постійним) вивільненням, сучасні газоутворювачі (застосовані для прискорення розкладання) не використовувалися, з тих пор як було встановлено, що такі агенти призводять до проблеми демпінгу дози при прийомі разом з їжею. На противагу до цієї думки щодо використання газоутворюючих агентів як фармацевтичних наповнювачів для твердих оральних лікарських форм, лікарські форми відповідно до даного винаходу характеризуються тим, що генерування газу протікає тільки після потрапляння до шлунку пацієнта, забезпечуючи безперервне первинне всмоктування API.

Першою необхідною умовою для позитивного ефекту лікарської форми відповідно до винаходу є присутність адекватної кількості газоутворюючого реагенту в лікарській формі, і інша умова - прийом ліків в процесі або після їжі. Лікарська форма відповідно до винаходу бажано повинна бути прийнята, коли в шлунку перебувають цукри, вуглеводи, жири й/або протеїни.

Відповідно до варіанта здійснення даного винаходу, для пролонгування або поліпшення ефекту неперервного (постійного) вивільнення, API, присутній у лікарській формі, може бути повністю

або частково в контрольованій формі або такій, що вивільняється повільно. Також придатними є стійкі до дії шлункового соку форми, де API повинен бути захищений від низького pH шлункового соку. Фахівці в даній галузі, залежно від API, візьмуть до уваги препарати з уповільненим ефектом і/або покриттям, стійким до дії шлункового соку.

У цьому контексті придатними є, наприклад, частки, покриті оболонкою або частки, що складаються зі зв'язаних наповнювачів, таких як гранульовані частки або гранули, або також мікрочастинки. Для варіантів здійснення, які включають API разом з наповнювачами в дисперсійній формі, розмір частки повинен бути меншим за 2 мм, бажано меншим за 1 мм.

Застосування лікарських форм відповідно до винаходу не залежить від прийому їжі, це значить, що прийом навіть натщесерце не є небезпечним для пацієнта, у той час як API може бути ефективним, навіть при застосуванні в такий спосіб.

Як газоутворювачі придатні речовини, які виділяють діоксид вуглецю (CO_2). Кращими є гідрокарбонат натрію, карбонат натрію, карбонат кальцію й карбонат магнію або їхні суміші. Можна змішувати два або більше згаданих газоутворюючих агентів в будь-яких співвідношеннях. Фахівці в даній галузі оберуть відповідний API або комбінацію API, які будуть придатними для газоутворюючих агентів, залежно від агента або комбінації агентів. Як уже згадувалося, можуть бути обрані також додаткові хімічні складники, за умови, що вони виділяють діоксид вуглецю.

Для лікарських форм відповідно до винаходу обираються такі кількості газоутворюючих агентів, щоб у випадку кожної одиничної дози утворювалася значна гомогенна суміш API з можливим вмістом шлунка. Наприклад, в одній дозі може міститися 50 мг газоутворюючого агента. Відповідно до кращого варіанта здійснення, застосовується, принаймні, 100-150 мг газоутворюючого агента на одне застосування, бажано, принаймні, 250 мг, ще краще 300 мг і якщо необхідно 500 мг, або навіть до 1000 мг газоутворюючого агента на одне застосування. Фахівці в даній галузі залежно від API і конкретного галенового складу оберуть і визначать необхідну кількість газоутворюючого агента так, щоб досягався ефект гомогенного змішування API із вмістом шлунка відповідно до винаходу.

Джерелом кислоти, яка необхідна для кращих газоутворюючих агентів відповідно до винаходу для виділення діоксида вуглецю, може бути вміст шлунка або, як альтернатива, може бути сама пероральна лікарська форма. Придатними є всі фізіологічно припустимі кислоти, найкращими є лимонна кислота, винна кислота, аскорбінова кислота або їхні суміші. Зокрема, кращою є аскорбінова кислота. Одна або більше кислот, відповідно до кращих варіантів здійснення даного винаходу, присутні в кількостях від 100 до 300 мг, бажано від 100 до 200 мг, а ще краще в кількостях близько 200 мг у пероральній лікарській формі відповідно до винаходу. Фахівці в даній області оберуть припустиму кількість кислоти залежно від пероральної лікарської форми.

Пероральні лікарські форми відповідно до даного винаходу, підходять наприклад, для наступних системних ефективних API: трициклічних антидепресантів, наприклад amitriptyline, doxepin і imipramine; нестероїдних протизапальних, таких як, зокрема, indomethacin, diclofenac і ketoprofen; анальгетиків, як oxycodone, morphine, tramadol і tilidine; антиепілептичних таблеток, таких як carbamazepine, oxcarbazepine, вальпроїнова кислота, phenytoin і gabapentin; антипаркінсонічних агентів, таких як levodopa і entacapone; блокторів альфа-рецепторів, таких як doxazosin; бетаблокаторів, таких як bisoprolol, atenolol та metoprolol; спазмолітиків, таких як oxybutynin; ноотропиків, таких як memantine та donepezil; стероїдних гормонів, таких як levothyroxine і liothyronine; антагоністів кальцію, таких як felodipine, nifedipine, nitrendipine, amlodipine та diltiazem; інгібіторів протонного насоса (PPIs), таких як omeprazole, pantoprazole і lansoprazole; хінолонів, таких як norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin і levofloxacin та moxifloxacin; петлевих діуретиків, таких як furosemide та torasemide; пероральних антидіабетичних засобів, таких як metformin, glibenclamide, glimepiride, repaglinide та nateglinide також як і нікотинової кислоти та пентаеритритилтетранітрату.

Через те, що після прийому лікарських форм, які включають активні інгредієнти, ефективні здебільшого пре-систематично в кишківнику або при першому переносі крізь стінку кишківника або печінки, корисними є переважно гомогенні суміші API із вмістом шлунка. Виходячи із цього, лікарська форма запропонована даним винаходом також придатна для прийому наступних API: acarbose, miglitol, панкреатичних ензимів, ezetimibe, статинів, таких як atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, також як orlistat. Зокрема підходить для застосування API acarbose.

Лікарські форми відповідно до винаходу можуть бути таблетками, покритими оболонкою або без оболонки, жувальними таблетками, капсулами, гранулами, покритими оболонкою або без оболонки, порошками, покритими оболонкою або без оболонки, або суспензіями. Необхідна доза активного компонента на одиничну дозу може бути розділена між більш ніж однією лікарською формою, тобто, може бути розділена на декілька індивідуальних окремих лікарських форм як, наприклад, на дві або три таблетки або капсули. Необхідна кількість газоутворюючого агента відноситься, таким чином, до загальної кількості застосованого фармацевтично активного інгредієнта.

Наступні приклади описують дозовані форми відповідно до винаходу без обмежень:

Приклад 1.

Таблетка, яка складається з 500 мг гідрокарбонату натрію, 100 мг acarbose, 100 мг мікрокристалічної целюлози та 10 мг стеарату магнію: гідрокарбонат натрію, acarbose, мікрокристалічну целюлозу змішують у гравітаційному змішувачі, додають стеарат магнію та повторно перемішують протягом короткого часу. Отриманий порошок пресують у таблетки, використовуючи прес для таблеток.

Приклад 2.

Таблетка, яка складається з 400 мг гідрокарбонату натрію, 100 мг лимонної кислоти, 50 мг ascarbose, 100 мг мікрокристалічної целюлози, 10 мг стеарату магнію: гідрокарбонат натрію, лимонну кислоту, ascarbose і мікрокристалічну целюлозу змішують у гравітаційному змішувачі, додають стеарат магнію та повторно перемішують протягом короткого часу. Отриманий порошок пресують у таблетки, використовуючи прес для таблеток.

Приклад 3.

Капсула, яка складається з 250 мг гідрокарбонату натрію, 25 мг ascarbose, 5 мг стеарату магнію: гідрокарбонат натрію й ascarbose змішують у гравітаційному змішувачі, додають стеарат магнію та повторно перемішують протягом короткого часу. Отриманий порошок поміщають у тверді желатинові капсули.

Приклад 4.

Капсула, яка складається з 250 мг гідрокарбонату натрію, 50 мг лимонної кислоти, 25 мг ascarbose, 5 мг стеарату магнію: гідрокарбонат натрію, лимонну кислоту та ascarbose змішують у гравітаційному змішувачі, додають стеарат магнію та повторно перемішують протягом короткого часу. Отриманий порошок поміщають у тверді желатинові капсули.

Приклад 5.

Капсула, яка складається з 10 мг omeprazole у формі гранул у формі, стійкій до дії шлункового соку (Omeprazol, Stada), 300 мг гідрокарбонату натрію, 50 мг аскорбінової кислоти, 5 мг стеарату магнію: гідрокарбонат натрію та кислоту змішують у гравітаційному змішувачі, додають стеарат магнію та стійкі до дії шлункового соку гранули (Omeprazol, Stada), повторно перемішують. Отриманий порошок поміщають у тверді желатинові капсули.

Приклад 6.

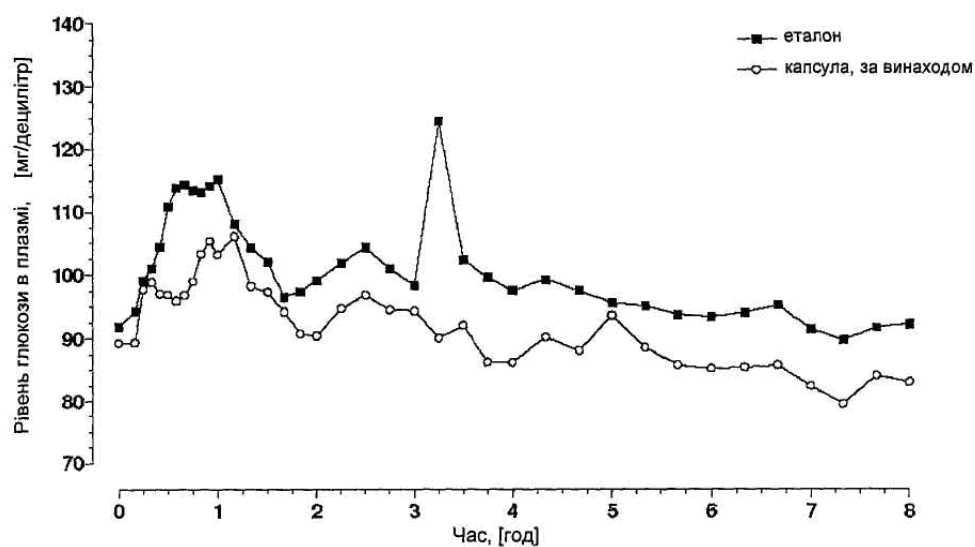
Капсула, яка складається з 10 мг omeprazole у формі гранул у формі, стійкій до дії шлункового соку (Omeprazol, Stada), 300 мг гідрокарбонату натрію, 50 мг аскорбінової кислоти, 50 мг мікрокристалічної целюлози, 5 мг стеарату магнію: гідро-

карбонат натрію, кислоту та мікрокристалічну целюлозу змішують у гравітаційному змішувачі. Після додавання стеарату магнію порошок спресовують і потім подрібнюють на гранули. Гранулянт і гранули Omeprazol (Stada) у формі, стійкій до дії шлункового соку, змішують. Суміш поміщають у тверді желатинові капсули.

Приклад 7.

50 мг ascarbose, 406 мг аскорбінової кислоти та 194 г гідрокарбонату натрію змішують у ступці та поміщають у тверді желатинові капсули.

У процесі рандомізованого клінічного дослідження 5 здорових суб'єктів тестування одержали ранком натщесерце через годину після описаного сніданку (100 г вівсяних пластівців, молоко (100 мл, 1,5% жирності) і сахароза (50 г), тверду желатинову капсулу відповідно до винаходу або альтернативно для порівняння певну таблетку швидкого виділення (дії), що містить 50 мг ascarbose (доступна в продажі під торговельною маркою Glucobay). Між двома альтернативними застосуваннями було витримано принаймні 7 днів еліттриації. Зразки крові (1,5 мл кожного) відбирають у наступні моменти часу: 5 хвилин перед початком сніданку і потім через 10 хвилин, 15 хвилин, 20 хвилин, 25 хвилин, 30 хвилин, 35 хвилин, 40 хвилин, 45 хвилин, 50 хвилин, 55 хвилин, 60 хвилин, 1 годину 10 хвилин, 1 годину 20 хвилин, 1 годину 30 хвилин, 1 годину 40 хвилин, 1 годину 50 хвилин, 2 години, 2 години 15 хвилин, 2 години 30 хвилин, 2 години 45 хвилин, 3 години, 3 години 15 хвилин, 3 години 30 хвилин, 3 години 45 хвилин, 4 години, 4 години 20 хвилин, 4 години 40 хвилин, 5 годин, 5 годин 20 хвилин, 5 годин 40 хвилин, 6 годин, 6 годин 20 хвилин, 6 годин 40 хвилин, 7 годин 20 хвилин, 7 годин 40 хвилин, 8 годин після початку сніданку. У зразках крові визначають вміст глюкози. Отримані кількості глюкози в крові показані на Фіг.1. Як можна побачити, при застосуванні лікарської форми відповідно до винаходу (тут: тверді желатинові капсули), рівень глюкози в плазмі є сприятливим, а саме, ascarbose показує тривалий і тривкий ефект, незважаючи на те, що вдається уникнути пікових концентрацій.



Фіг. 1