

Цей винахід стосується композиції, що складається з сертраліну або його фармацевтично прийнятної солі та солюбілізувального агенту, який попереджає утворення гелю або, іншими словами, підтримує розчинність сертраліну в середовищі використання, що містить хлорид-іони. Винахід, надалі, стосується способу лікування психіатричних або інших хвороб, який полягає в призначенні сертраліну в такій розчинній композиції ссавцю, у тому числі людині, які потребують такого лікування.

Сертралін є селективним інгібітором повторної реакції серотоніну (SSRI), що використовується як антидепресант та аноректичний агент, також в лікуванні нав'язливо-примусових ідей, предменструального дисфоричного розладу, пост-травматичного стресового розладу, хімічної залежності, розладів, пов'язаних з хвилюванням, панікою та передчасною еякуляцією.

Сертралін, зазвичай, призначається для терапії депресивних захворювань, загальною дозою від 50 до 200 мг на день. Сертралін має період напіврозпаду 23 години і призначається один раз на день. З комерційного аспекту, сертралін є прийнятним як гідрохлоридна сіль, що є, безсумнівно, терапевтично ефективною, багато пацієнтів спробували на собі позитивні сторони цього препарату.

Деякі форми сертраліну, особливо солі, що показують високу розчинність, можуть, однак, бути проблематичними. Такі солі, що загалом мають розчинність у воді більшу за 10мг/мг, можуть проявляти тенденцію до утворення гелю і/або проявляти зменшену розчинність (наприклад, осаджуватися як сіль або як вільна основа, що мають меншу розчинність в середовищі використання ніж форма солі, що була спочатку призначена), коли попадають в середовище використання, що містить іони хлору, таке, як шлунково-кишковий тракт. Гель, сам по собі, має тенденцію до повільного розчинення, тобто вивільняє сертралін з малою швидкістю, таким чином впливаючи на засвоєння. Ще невідомо, чи є утворення цього гелю єдиним механізмом, що перешкоджає розчинності сертраліну в середовищі використання. Однак, терапевтичні складності можуть відповідно зростати від призначення дозованої форми швидкого вивільнення *in vivo*, якщо розчинність є залежною, незважаючи на механізм. Проблеми також можуть зростати у випадку дозованих форм контрольованого вивільнення, тому що профіль контрольованого вивільнення дозованої форми може бути зміненим *in vivo* через фактори, що впливають на розчинність. Непередбачуваний феномен утворення гелю з сертралінових солей в середовищі, що містить іони хлору, може, таким чином, створювати терапевтичні складності через несподівану зміну профілю вивільнення дозованої форми, як при швидкому, так і при контрольованому вивільненні. Механізм утворення гелю сертраліну не є добре зрозумілим і може бути ще більш проблематичним з терапевтичного боку, тому що характеристики вивільнення гелю, утвореного форм *in situ* не можна передбачити.

Особливо ж, утворення гелю сертраліну в дозованих формах подовженого вивільнення може бути шкідливою в тих системах подовженого вивільнення, що відомі як невимивні матричні системи, резервуарні системи та осмотичні системи. В кожній з цих типів форм препарату подовженої дії вивільнення залежить від транспортування його на відстань у межах засобу (матриці або оболонкового шару) до оточуючої рідини. Це транспортування зможе виникати при дифузивному або конвективному механізмах. В обох механізмах утворення гелю може зменшити транспортування на порядок від величини або більше і, в деяких випадках, може призвести до проблем з оболонкою, що показує неповне вивільнення препарату (наприклад, менше ніж 70% загальної ваги препарату в формі).

Цей винахід забезпечує композицію, придатну для призначення ссавцям, включаючи людину; яка містить сертралін або його фармацевтично прийнятну сіль та певну кількість ексціпієнту, зазначеного тут як «солюбілізувальний агент», достатню, щоб забезпечити концентрацію солюбілизованого сертраліну в середовищі використання, що містить іони хлору, що є щонайменше в 1,5 рази вищою, переважно в 2 рази, більш переважно в 3 рази вищою ніж концентрація, що забезпечується композицією порівняння матеріалу (тобто, контрольною), ідентичною даній композиції, за виключенням названого солюбілізувального агенту. Середовища використання являють собою, головним чином, водні *in vivo* травні рідини шлунково-кишкового (GI) тракту, включаючи шлунок, тонку кишку та товсту кишку; та водні *in vitro* тестові середовища, що містять іони хлору, як буде описано нижче. Композиції підходять для формування в оральні дозовані форми, включаючи таблетки, капсули, пігулки, порошки для оральної суспензії та дозовані упаковки препарату (інколи згадуються у даній галузі як «саше»). Крім того, композиції можуть використовуватись в рідких дозованих формах, таких як оральні розчини або суспензії та ін'єкційні форми. Для пристосування композицій цього винаходу до оральних дозованих форм, можуть бути застосовані стандартні посібники, відомі в даній галузі. Композиція може додатково включати інші відомі фармацевтичні інгредієнти і/або фармацевтично прийнятні носії.

Щодо цього винаходу, було визначено, що у випадку з дозованими формами, що містять сертралінові солі, що утворюють гелі або які, іншими словами, проявляють зменшену розчинність в середовищі використання, їхня розчинність може бути вигідно збільшена, а в деяких випадках в'язкість розчину може бути вигідно зменшена, шляхом використання сертралінової солі разом з розчинним агентом, що підвищує розчинність сертраліну. Солюбілізувальний агент повинен, бажано, також підтримувати розчинність, тобто, щоб рівень розчиненого сертраліну в середовищі використання, незважаючи на задіяну сіль, підтримувався в концентрації більшій або рівній до 1,5 раз, ніж концентрація сертраліну у подібній формі без солюбілізувального ексціпієнту, щонайменше 2 години. Для багатьох дозованих форм може бути вигідним підтримувати концентрацію сертраліну більшу або рівну до 1,5 раз ніж концентрація сертраліну в подібних формах без солюбілізувального ексціпієнту протягом довших періодів часу, такий як 4, 8, 16 або 20 годин, і на це можна вплинути за допомогою вибору та кількості солюбілізувального агента. Було визначено, що в середовищі використання, що містить іони хлору, без солюбілізувального агенту, наприклад, в тестовому середовищі, такому як 0,075M розчин хлориду натрію, розчинність сертраліну є, зазвичай, меншою за 10мгА/мл, навіть менше за 5мгА/мл, незважаючи на вибір солі і на той факт, що багато солей самі по собі показують розчинність в чистій воді (тобто без іонів хлору) набагато більшу за 10мгА/мл. Розчинувальні агенти, таким чином, також можуть бути сконструйовані в складні компоненти, що підтримують сертралінову концентрацію в 10мгА/мл або більше в робочих середовищах, що містять іони хлору.

Посилання на «солюбілізувальний агент» в різних місцях, включаючи формулу винаходу, потрібно розуміти як можливе включення до використання кількох солюбілізувальних агентів в композиції, доданих окремо або в суміші.

Як згадано вище, термін «середовище використання» може відноситись до водних *in vivo* рідин травлення з шлунку, що містять іони хлору; або *in vitro* водного середовища, що містить іони хлору, та використовується для тестування дозованої форми на характеристики вивільнення сертраліну. Корисним *in vitro* тестовим середовищем для цілей цього винаходу є 0,075M хлориду натрію. 0,075M хлориду натрію є переважним як тестове середовище, завдяки його доступності та подібності концентрації іонів хлору до нижчих рівнів іонів хлору, що є в рідинах шлунково-кишкового тракту. «Blood & Other Body Fluids». Dorothy S. Dittmer та ін., Federation of American Societies for Experimental Biology, Washington, D.C., 1961, стор.404-419. Таким чином, як додаткова риса, цим винаходом забезпечується тест *in vitro* для визначення того, чи знаходиться дозована форма в рамках цього винаходу. Тобто, винахід забезпечує композицію матеріалу, що містить сертралін або його фармацевтично прийнятну сіль та певну кількість солюбілізувального агента, достатню, щоб виробити та підтримувати, щонайменше протягом 2-х годин в 0,075M хлориді натрію, концентрацію солюбілізувального сертраліну, що є, щонайменше, в 1,5 рази вищою ніж концентрація, що забезпечується композицією порівняння матеріалу, що є ідентичною, за виключенням названого солюбілізувального агента. Під час тесту повинно застосовуватись перемішування, хоча, як пояснюється нижче, ступінь або тип перемішування, не є критичним. Температура розчину солі не повинна вважатись особливо критичною, якщо вона сягає близько 37°C плюс-мінус 3°C протягом тесту. Експієнти, включаючи розчинювальні агенти, повинні бути в бажаній концентрації у тестовому водному середовищі перш ніж додавати сертралін та хлорид натрію. Сертралін потім доводиться до концентрації від 80% до 100% від його концентрації насичення в тестовому розчині. Цей розчин повинен бути зціджений або відфільтрований від будь-яких твердих речовин. До цього розчину, помішуючи, повільно додається розчин 3M NaCl, поки концентрація NaCl в тестовому розчині не сягає 0,075M. Концентрація сертраліну в цьому тестовому розчині через 2 години порівнюється з контрольним розчином, зробленим тим же шляхом, з тих самих компонентів, за винятком солюбілізувального агента.

Як альтернатива, солюбілізувальний експієнт може бути ідентифікований в тесті *in vivo*, такому, як перехресне вивчення. В перехресному вивченні *in vivo* розчинна дозована форма, що містить сертралін, відміряється половині групи з 12 або більше людей і, після відповідного періоду вимивання (наприклад, один тиждень), ті самі суб'єкти одержують дозовану форму майже схожу, за виключенням солюбілізувального агента. Інша половина групи одержує спочатку нерозчинну дозовану форму, за якою йде розчинна дозована форма. Максимальна концентрація в крові (C_{max}) і/або біодоступність, що вимірюється як площа під кривою (AUC) графіка залежності концентрації сертраліну в крові від часу, визначається для кожної групи. За допомогою порівняння можна зробити оцінку розчинної дозованої форми. Якщо середня C_{max} або AUC для форми, що містить солюбілізувальний агент, більша за 10%, ніж у формі без солюбілізувального агента, то солюбілізувальний експієнт є втіленням цього винаходу. Переважно, щоб C_{max} і/або AUC була більшою, як мінімум, на 15%, більш переважно, щоб один або обидва фактори були більше на 20%. Визначення AUC є добре відомою процедурою і описано, наприклад, у виданні «Pharmacokinetics; Processes and Mathematics», Peter Welling (ACS Monograph 185, Amer.Chem.Soc, Wash.D.C, 1986). Таким чином, як додаткова риса цього винаходу, забезпечується композиція матеріалу, що містить сертралін або його фармацевтично прийнятну сіль та певну кількість солюбілізувального агента, достатню, щоб впливати *in vivo*, на C_{max} і/або на AUC, що є більшою, як мінімум, на 10%, ніж C_{max} і/або AUC, що забезпечується композицією порівняння матеріалу (тобто, контрольною), що є ідентичною, за виключенням вищезгаданого солюбілізувального агента.

Винахід надалі забезпечує спосіб підвищення розчинності сертраліну в водному середовищі, що містить іони хлору, яке складається з сертраліну, так би мовити, призначеного в композиції з матеріалом, що містить сертралін та солюбілізувальний агент.

Винахід є неочікуваним тому, що до нього було невідомо, що: (1) існує феномен зменшеної розчинності сертраліну в середовищах, що містять іони хлору, (2) існує будь-який хімічний агент, що зменшував би або попереджав утворення гелю сертраліну або зменшення розчинності сертраліну в робочих середовищах, що містять іони хлору; або іншим чином впливав би на підвищення розчинності сертраліну в таких робочих середовищах. Термін «солюбілізувальний сертралін» використовується тут по відношенню до композиції, що містить або сертралінову сіль плюс експієнт (тобто, солюбілізувальний агент), що попереджає утворення гелю або іншим чином підвищує і, бажано, підтримує розчинність сертраліну або його солі *in vivo* або *in vitro* в середовищі використання, що містить іони хлору. Схожим чином, термін «розчиняти» використовується, щоб зазначити, що розчинність сертраліну або солі була підвищена, як мінімум, в 1,5 рази в середовищі використання порівняно з тим, якою вона була б при відсутності солюбілізувального агента.

Винахід бажано використовувати з аспартатними, ацетатними, лактатними солями, що проявляють високу розчинність у воді порівняно з вільною основою. Ці солі розкрито в заявці, розгляд якої ще не закінчено, РС 9337 JTJ, поданій як РСТ заявка, з зазначенням Сполучених Штатів і приведена тут для посилання.

Для зручності та логічності, посилання на «сертралін» в термінах терапевтичної кількості щодо цього винаходу, включаючи формулу винаходу, відноситься до активного сертраліну, скороченого тут як «мгА», тобто не сіль, не гідратована вільна основа, що має молекулярну вагу 306,2. Кількість в мгА може бути зручно переведена в еквівалентну вагу для будь-якої бажаної солі.

Багато солюбілізувальних агентів, корисних тут, можуть бути згруповані в кілька великих категорій:

1. Органічні кислоти та солі органічних кислот;
2. Часткові гліцериди, тобто неповно естерифіковані похідні гліцерину, включаючи моногліцериди та дигліцериди;
3. Гліцериди;
4. Похідні гліцеридів;
5. Етери поліетиленгліколю;
6. Етери поліпропіленгліколю;

7. Етери полігідрованих спиртів;
8. Поліоксіетиленові етери;
9. Естери сорбіту;
10. Естери поліоксіетилену і сорбіту; і
11. Карбонатні солі.

Кількість солюбілізувального агента, задіяного в композиції, відповідно до винаходу, залежить від конкретного солюбілізувального агента.

У випадку з розчинними агентами, що є органічними кислотами, бажана кількість розчинника може бути обчислена як коефіцієнт помножений на кількість використаного сертраліну, в той час, як коефіцієнт є відношенням розчинності органічної кислоти до розчинності сертралінової солі:

(розчинність органічної кислоти або її солі/розчинність сертраліну або сертралінової солі) x кількість сертраліну,

де розчинності вимірюються в мг/мл.

Вищезгаданий приклад є приблизним, і для оптимізації може бути корисним деяке регулювання. Зазвичай, цей приклад дає кількість, що різниться плюс-мінус 25% від фінальної задіяної величини, хоча більші кількості солюбілізувального агента можуть бути задіяні без будь-яких особливих додаткових переваг. На додачу, солі органічних кислот можуть бути додані для модифікації рН і/або розчинності органічної кислоти, ефективно оптимізуючи ефект розчинності агентів.

Для інших типів перерахованих солюбілізувальних агентів типовою кількістю задіяного в дозованій формі солюбілізувального агента буде від 1 до 150% ваги кількості сертраліну, задіяного в даному випадку, бажано від 1 до 100%, більш бажано від 3 до 75%. Солюбілізований агент в кількості, більшій за 150%, може бути задіяний, хоча вважається, що в більшості випадків не буде забезпечено будь-яких особливих переваг.

Солі сертраліну або екціпієнти, що в комбінації з сертраліном допомагають в розчиненні сертраліну, можуть бути вигідними фактично для будь-якого типу сертралінових дозованих форм, призначених для орального прийому, включаючи форми швидкого вивільнення так само, як і системи контрольованого вивільнення, включаючи (1) дозовані форми подовженої дії, що відміряють сертралін під час проходження через шлунково-кишкову систему і (2) системи тривалого вивільнення, що вивільняють сертралін після початкового періоду відстрочки, що йде після ковтання. Системи швидкого вивільнення добре відомі і комерційно прийнятні як в твердих, так і в рідких прописках. Дозовані форми контрольованого вивільнення сертраліну ще обговорюються і є включеними в загально призначений поповнюваний список Pfizer Docket PC 9337 JTJ та PC 9824 JTJ, кожен з них є призначенням РСТ, характерним для Сполучених Штатів і кожен є включеним тут для посилання в усій повноті.

Солюбілізований сертралін може прискорити вивільнення з дозованої форми шляхом підвищення градієнту концентрації для дифузно заснованих систем, таких як матричні дозовані форми та резервуарні дозовані форми. Солюбілізований сертралін також може покращити доставку від осмотичних дозованих форм в тому, що більш солюбілізований сертралін може підвищити осмотичний тиск в серцевині та підвищити сертралінову концентрацію в рідині, що накачується або видавлюється з дозованої форми. На додачу, солюбілізований сертралін може покращити пропис подовженої дії, допомагаючи засвоєнню препарату з шлунково-кишкового тракту.

Наприклад, більші концентрації препарату в кишках, можуть підвищити засвоєння завдяки вищому градієнту концентрації через кишкову стінку.

Помічено, що доступні на даний момент дозовані форми сертраліну - це дозовані форми швидкого вивільнення, що містять гідрохлорид сертраліну. Хоча гідрохлорид довів свою високу ефективність, можливо, що дозовані форми, які містять гідрохлорид, також можуть виграти від додавання солюбілізувального агента.

Приклади органічних кислот, корисних для винаходу, включають яблучну, лимонну, ериторбінову, адипінову, глютамінову, аспартам, малеїнову, аконітинову та аскорбінову кислоту. Перевага надається лимонній, ериторбіновій, аскорбіновій, глютаміновій та аспартаму. Солі органічних кислот, таких як лужноземельних металів(магній, кальцій), тобто їх солі, та солі лужних металів (літій, калій, натрій) є також ефективними у вигляді суміші органічних кислот та їх солей. Солі кальцію, такі як карбонат, ацетат, аскорбат, цитрат, моногідратглюконат, лактобонат, глюцептат, леулуїнат, пантотенат, пропріонат, двоосновний фосфат та сахарат кальцію є бажаними солями органічної кислоти.

Приклади складових в інших категоріях, згаданих вище, викладені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Розчинювальні агенти

Клас	Приклади, хімічні назви	Приклади, торгова марка, продавець
Часткові гліцериди	Гліцерил монокаприлат	Monocaprylin® (Sigma), Capmul® MCM(Abitec), Imwitor®308 (Huls)
	C8-C10 частков гліцериди	Capmul® MCM (Abitec), Imwitor®742 (Huls), Imwitor® 988 (Huls)
	Гліцерил моно олеат	Myverol® 18-99 (Eastman), Calgene® GMO (Calgene), Capmul® GMO(Abitec)
	Гліцерил моно лінолеат	Myverol® 18-92 (Eastman)
	Гліцерил моностеарат	Imwitor® 191 (Huls) Calgene® GSO(Calgene)
	Гліцерил монолаурат	Imwitor® 312 (Huls) Calgene® GLO (Calgene)
	Гліцерил дилаурат	Capmul® GDL (Abitec)
Гліцериди	Триацетин	Triacetin (Sigma)

Похідні гліцериду	PEG-похідні гліцериди	Cremophor® RH40, Cremophor® RH60 (BASF), Acconon CA5, CA-9, CA-15, W230, TGH (Abitec)
	Полігліколізовані гліцериди	Gelucire® 44/14, 42/12, 50/13, 53/10, 35/10, 48/09, 46/07, 62/05, 50/02; Labrasol® (Gattefosse); Capmul® 3GO; 3GS, 6G20, 6G2S, 10G40, 10G100 (Abitec)
Естери поліетиленгліколю	PEG 200 монолаурат, PEG 400 монолаурат, PEG 600 монолаурат	Calgene® 20-L, Calgene® 40-L, Calgene® 60-L
	PEG 200 моностеарат, PEG 400 моностеарат, PEG 600 моностеарат	Calgene® 20-S, Calgene® 40-S, Calgene® 60-S
	PEG 200 дилаурат, PEG 400 дилаурат, PEG 600 дилаурат	Calgene® 22-L, Calgene® 42-L Calgene® 62-L
Поліпропілен гліколеві естери	Поліпропіленгліколь дикаприлат	Captex® 200 (Abitec)
Естери полігидрованих спиртів	Діетиленгліколь монолаурат	Calgene® DGL
	Пропіленгліколь монолаурат	Calgene® PGML
	Аскорбілпальмітат	Ascorbyl Palmitate (Sigma)
Поліоксетиленові етери	PEG лаурил етер	Nonionic L-4 (Calgene)
	PEG стеарил етери	Nonionic S-20 (Calgene), Myrj 45, 52, 53, 59 (Sigma)
Естери сорбіту	Сорбіт монолаурат	Calgene® SML, Span® 20 (Sigma)
	Сорбіт моноолеат	Calgene® SMO, Span® 80 (Sigma)
Поліоксетилен сорбітанові ефіри	POE-20 Сорбіт монолаурат	Calgene® PSML-20, Span® 20(Sigma), Tween 20 (Sigma), Capmul® POE-L (Abitec)
	POE-20 моноолеат	Tween® 80, PSMO-20
Сахаридні естери	Сахарози монолаурат	Ryoto LW-1540 (Chem Service)
Фосфоліпіди	Фосфатидилхолін	Lecithin (Sigma)
	Змішані фосфоліпіди	Emphos D70-30C (Witco)
Блок співполімери	PEO-PPO блок співполімери	Pluronic® F-68, F127, L-62 (BASF)
Поліетиленгліколі	PEG 3350	Різні джерела

На додачу, інші компоненти, корисні для винаходу як розчинювальні агенти - це етилпропіонат, метилпарабен, пропілпарабен, пропілгаллат, ніацинамід, етилванілін, параамінобензойна кислота, бутилований гідроксианізол, імідурей та гліцин. Також зазначається, що бажані композиції включають суміші органічної кислоти з або без відповідної солі та одного або кількох неорганічних розчинників, перерахованих вище або в таблиці 1. Також зазначається, що є загальне спостереження, проте, що для більшої ефективності розчинник повинен мати розчинність у водному робочому середовищі, що містить іони хлору, щонайменше 1 мг/мл і, бажано більшу, ніж 5мг/мл.

Бажана група солюбілізуючих агентів, на додачу до бажаних органічних кислот, що згадувались раніше, включно тих, що в таблиці 2.

Таблиця 2

Бажані розчинювальні агенти

Клас	Приклади, хімічна назва	Приклади, торгові назви (джерела)
Часткові гліцериди	Гліцерил монокаприлат	Monocaprylin® (sigma), Capmul® MCM(Abitec), Imwitor® 308 (Hiils)
	C8-C10 часткові гліцериди	Capmul® MCM (Abitec), Imwitor®742 (Huls), Imwitor® 988 (Hiils)
	Гліцерил моностеарат	Imwitor®191 (Huls) Calgene® GSO(Calgene)
	Гліцерил монолаурат	Imwitor® 312 (Huls) Calgene® GLO (Calgene)
Гліцериди	Триацетин	Triacetin® (Sigma)
Естери сорбіту	Сорбіт монолаурат	Calgene® SML, Span® 20 (Sigma)
	Сорбіт моноолеат	Calgene® SMO, Span® 80 (Sigma)
Фосфоліпіди	Фосфатидилхолін	Lecithin® (Sigma)
	Змішані фосфоліпіди	Emphos D70-30C (Witco)
Блок співполімери	PEO-PPO Блок співполімери	Pluronic® F-68, F127.L-62 (BASF)
Полі етиленгліколі	PEG 3350	Різні джерела

Примітка: комерційні виробники, показані вище:
Абітек Корпорейшн, Дженсвіл, Вісконсін
BASF, Парсіппані, Нью-Джерсі
Калген Кемікал Інкорпорейтед, Скаукі, Ілінойс
Кем Сервіс Інкорпорейтед, Вест-Честер, Пенсільванія

Бажані комбінації солюбілізувальних агентів включають: (1) органічна кислота плюс сіль тієї ж або іншої органічної кислоти, (2) органічна кислота плюс неіонний солюбілізувальний агент, будь-який з таблиці 1, та (3) органічна кислота плюс сіль тієї ж або іншої органічної кислоти плюс неіонний солюбілізувальний агент.

Особливо бажані розчинювальні агенти включають аспартам, гліцерилмонокаприлат, гліцерилмонолаурат, ацетат кальцію, аскорбінову кислоту, лимонну кислоту, глутамінову кислоту та карбонат кальцію. Аспартам, гліцерилмонокаприлат, гліцерилмонолаурат, ацетат кальцію є найбільш бажаними.

Як обговорювалось раніше, дозована форма може бути протестована в лабораторних умовах, щоб визначити, чи спричиняє екціпієнт солюбілізувальний ефект на сертралін в середовищі використання, що містить іони хлору, і чи є він, таким чином, корисним як солюбілізувальний агент. 0,075M розчин натрію хлориду є бажаним для використання як тестовий засіб, хоча інші розчини, що містять іони хлору того ж або вищого рівня концентрації іонів хлориду, ніж 0,075M (наприклад, 0,1N HCl або ізотонічний розчин) можуть бути використані, щоб визначити солюбілізувальний ефект тестового екціпієнта. В деяких випадках зменшена розчинність є очевидною просто шляхом додавання дозованої форми, такою як порошок, до тестового засобу, тому що помітна гелізація. Аналогічні проблеми можуть бути очевидними в дозованій формі, такої як таблетка, якщо таблетка, наприклад розрізана і на її відкритій поверхні помітна гелізація. Рекомендується спочатку зробити розчин, що містить бажані екціпієнти, включаючи розчинювальні агенти. Екціпієнти можуть бути будь-якої концентрації, що підходить до запланованої дозованої форми, але типовою концентрацією для органічних кислот та розчинних солей або сахаридів є 80-100% насичення. Для інших компонентів, подібних до змашувачів, концентрація типово варіює від 1 до 150% концентрація сертраліну в тестовому розчині. Сертралін додається до цього розчину, що містить екціпієнт при типовій концентрації 80-100% насичення. Розчин фільтрується або зціджується, щоб видалити тверді частки, а потім 3M розчин хлориду натрію додається, поки концентрація хлориду натрію не сягає 0,075M. Концентрований розчин хлориду натрію повинен додаватися по краплям з перемішуванням. Цей тестований препарат повинен зберігатись при температурі приблизно 37°C щонайменше дві години, за цей час визначається концентрація сертраліну в розчині. Бажано, щоб концентрація сертраліну підтримувалась протягом 4 годин, краще 8 годин, ще краще 16 годин, ідеально - 20 годин, щонайменше. Кількість нестабільності - некритична.

Коли береться зразок тестового препарату, можна задіяти фільтрування або обробку на центрифугі, щоб одержати розчин, вільний від твердих часток або гелевого матеріалу, а також, щоб запобігти включення домішок (що можуть містити сертралін) у зразок. Аналіз зразків на визначення концентрації сертраліну може бути проведений декількома стандартними аналітичними способами, такими як вискоєфективна рідинна хроматографія (HPLC). Наприклад, концентрація сертраліну може бути визначена, використовуючи HPLC із зворотною фазою з колонкою ULTRACARB® 5ODS 4,6x250мм (Phenomenex, Torrance, CA) та суміш оцтової кислоти, триетиламіну, ацетонітрилу та води, як мобільної фази, з ультрафіолетовим визначенням на 230нм. Наприклад, мобільна фаза може бути виготовлена шляхом комбінування, змішуючи 2,86мл оцтової кислоти, 3,48мл триетиламіну, розчиняючи літром води, фільтруючи та дегазуючи. Рівень швидкості типово сягає величини порядку 1,5мл/хв, а час утримання - біля 4 хвилин.

Дозовані форми з розчинним агентом можуть бути утворені по стандартним технологіям. Дозовані форми швидкого вивільнення можуть бути в капсулах, таблетках, гранулах, рідких розчинах або суспензіях. Капсульовані форми можуть бути або з м'якого желатину, де сертралін або розчиняється, або розповсюджується в середині капсули, або з твердого желатину, наповненого гранулами, таблетками, або рідким розчином, або суспензією, наповнювачем. Таблетки швидкого вивільнення можуть вироблятися по стандартним технологіям в промисловості простим включенням солюбілізувального агента як одного або декількох екціпієнтів таблетки. Подібним чином, гранули швидкого вивільнення можуть бути вироблені включенням солюбілізувальних агентів, використовуючи такі технології, як розширювальна сферонізація, обертальна грануляція, включення в оболонку або інші способи, загальноприйнятні в фармацевтичній індустрії. Рідкі форми, що містять розчин або суспензії, або те й інше, можуть бути виготовлені способами, загальноприйнятними в фармацевтичній індустрії.

Дозовані форми контрольованого вивільнення також можуть бути зроблені включенням солюбілізувальних агентів за способами, звичним в фармацевтичній індустрії. Дозовані форми контрольованої дії включають велику кількість дозованих форм, що контролюють рівень розчинення або рівень вивільнення сертраліну з дозованої форми. Такі дозовані форми включають, але не обмежуються формами подовженої дії, уповільненої, а потім швидкого вивільнення, уповільненої, а потім подовженої дії, та дозовану форму з малою порцією сертраліну, що швидко вивільняється, а потім йде основна маса сертраліну з подовженим вивільненням дози. Інші алгоритми вивільнення також можуть бути задіяні, скажімо, пульсоване вивільнення. Багато цих формувань описано у вищезгаданих поповнюваних призначеннях PC 9337 JTJ та PC 9824 JTJ.

Стандартні техніки можуть бути використані для виробництва дозованих форм контрольованої дії. Наприклад, таблетки можна виробляти звичайно використовуваними способами безпосереднього пресування, що містять сертралін та солюбілізувальний агент. Щоб забезпечити подовжене вивільнення, для цих таблеток можна застосувати оболонку з чутливим pH, використовуючи оболонку з боковою вентиляцією (наприклад, HCT-60 оболонку для таблеток, корпорація Vector). Оболонка з pH чутливістю опирається середовищам з низьким pH, таким, що є типовим для шлунку, а потім розчиняється, вивільняючи сертралін, у середовищі з нейтральним pH, що є типовим для тонкої кишки. Такі оболонкові матеріали (наприклад, фталат ацетатцелюлози або співполімер метакрилової кислоти) є звичайними в фармацевтичній індустрії. Як альтернатива, таблетки можуть бути закладені в пористу або напівпроникну мембранну оболонку, щоб забезпечити подовжене вивільнення начинки таблеток. Особливо корисний процес для нанесення мембранної

оболонки заключав в собі розчинення оболонкового полімеру в суміші сольвентів, підібраних таким чином, що, коли оболонка висихає, в нанесеному оболонковому розчині має місце фазова інверсія, утворюючи мембрану з пористою структурою. Численні приклади цього типу оболонкової системи подані в Європейській Патентній Специфікації №0 357 369 В1, опублікованій 7 березня 1990р., включений тут для посилання. Багато інших типів дозованих форм контрольованого вивільнення також можуть вигравати від включення солюбілізуювальних агентів, таких як матричні системи, що включають, але не обмежуються: 1) нероздільні матриці, таблетки, гранули та системи, основані на гідрогелі; 2) гідрофільні роздільні, розсіювані та розчинні матричні системи, таблетки та гранули; та 3) оболонкові матричні системи. Інший клас дозованих форм контрольованого вивільнення складається з резервуарних систем, де вивільнення препарату модулюється мембраною, таких як капсули та оболонкові таблетки або гранули. Третій клас складається з осмотично основаних систем, таких як: 1) оболонкові таблетки з двох шарів; 2) вкриті однорідною оболонкою ядро таблетки; 3) оболонкові гранули; та 4) осмотичні капсули. Четвертий клас складається з таких систем, в яких препарат спочатку набухає, а потім видавлюється з серцевини через отвір в оболонці, капсулі або зовнішньому шарі.

Винахід далі ілюструється поданими прикладами, що не слід сприймати як обмеження.

Приклад 1.

Цей приклад ілюструє, що органічні кислоти мають здатність підвищувати розчинність гідрохлоридної солі сертраліну. Кислоти були протестовані шляхом розчинення кислоти-кандидата у воді та подальшого перемішування надлишкового гідрохлориду сертраліну в кислотному розчині щонайменше протягом 8 годин. Концентрація сертраліну в кінцевому варіанті була потім виміряна HPLC аналізом. Результати цього тесту показані в таблиці 1-1, нижче. Більшість кислот, перерахованих в таблиці, успішно підвищували розчинність гідрохлориду сертраліну (нормальна розчинність - 25мг/мл).

Таблиця 1-1

Екціпієнт	Приблизний екціпієнт, концентрація (мг/мл)	Сертралінова розчинність (мг/мл)
D, L-яблучна кислота	900	21
Лимонна кислота	600	20
Ериторбінова кислота	400	19
Адипінова кислота	14	12
Малеїнова кислота	700	6,4
L-аспартам	10	5,5
Винна кислота	1400	5,5
L-глутамінова кислота	12	5,4
Фумарова кислота	11	3,1
Танінова кислота	2000	2,8
D,L-тірозин	600	2,2

Бажані кислоти, основані на тесті, описаному вище, це яблучна, лимонна, ериторбінова та адипінова кислота. Малеїнова, L-аспартам, винна та L-глутамінова кислота також значно покращили розчинність гідрохлориду сертраліну. Деякі дозовані форми контрольованого вивільнення з такими кислотами всередині показують кращі результати, ніж ті форми, що не мають таких кислот. Це є особливо вірним для осмотично-основаних формулювань, що доставляють розчин препарату.

Приклад 2

Цей приклад ілюструє, що органічні кислоти мають здатність підвищувати розчинність ацетатної солі сертраліну, шляхом тестового способу, аналогічного до використаного з гідрохлоридною сіллю, описаного в прикладі 1. Солюбілізований агент, його концентрація та розчинність сертраліну в результаті показані в таблиці 2-1 нижче. Опираючись на ці результати, бажаними кислотами для включення в дозовану форму, в якій необхідна підвищена розчинність ацетату сертраліну є аскорбінова, ериторбінова, лимонна, лактат, аспартам, глутамінова та аконітинова кислоти.

Таблиця 2-1

Екціпієнт	Концентрація екціпієнта (мг/мл)	Розчинність сертраліну (мг/мл)
Аскорбінова кислота	400	>425
Ериторбінова кислота	400	>330
Лимонна кислота	600	146
Лактат	213	>294
Аспартам	7	110
Глутамінова кислота	12	108

Аконітинова кислота	500	>92
Ітаконінова кислота	150	72
Бурштинова кислота	77	28
Відсутній	-	64

Приклад 3.

Цей приклад ілюструє, що органічні кислоти та три солі кальцію мають здатність підвищувати розчинність лактату сертраліну, використовуючи спосіб, східний з ним, що був використаний для гідрохлоридної солі, описаний в прикладі 1. Солубілізуювальний агент, його концентрація у водному тестовому розчині та розчинність лактату сертраліну в тестовому розчині представлені в таблиці 3-1 нижче. Розчинність лактату сертраліну у воді є, приблизно, 125мг/мл. Дані, вказані нижче, показують, що вісім органічних кислот вплинули на розчинність лактату сертраліну на рівні східному або вищому ніж 125мг/мл; це адипінова, ериторбінова, ітаконінова, лимонна, аспартам, глютамінова, гістидин та аскорбінова кислоти. Також, розчин суміші двох з цих кислот так само мав високу розчинність; це аскорбінова та аспартам. Розчинність лактату сертраліну також була високою в розчинах солей кальцію, або незмішаних (цитрат кальцію) або змішаних з аскорбіновою кислотою.

Таблиця 3-1

Екціпієнт	Концентрація екціпієнта (мг/мл)	Розчинність лактату сертраліну (мг/мл)
Адипінова кислота	14	360
Ериторбінова	400	>217
Ітаконінова	150	>202
Лимонна	600	162
Ас партам	7	> 155
Глютамінова	12	>125
Гістидинова	42	> 116
Аскорбіно/аспарт.	400/7	116
Аскорбінова	400	102
Гліцинова	250	66
Аконітинова	200	<59
Винна	1400	12
Фумарова	11	<9
Сорбінова	3	<9
Лактат кальцію (аскорбінова кислота)	50/400	160
Цитрат кальцію	10	165
Карбонат кальцію/аскорбінова	50/400	176
Відсутній	-	125

Приклад 4.

Нижча розчинність хлоридної солі сертраліну і всіх лактатних та ацетатних солей сертраліну в присутності високих концентрацій хлориду призводять до того, що бажаними є такі прописи, для котрих сертралін залишається в розчині, тобто він не осаджується і не формує гелеподібні матеріали в присутності хлориду. Було помічено, що деякі органічні кислоти і солі перешкоджають осадженню або галізації сертраліну в присутності хлориду, використовуючи показовий тест. Лактат сертраліну був розчинений у воді або окремо (для контролю) або з кандидатом на солубілізуювальний агент. Потім додавався хлорид натрію (як концентрований розчин) та розглянутий результат. Екціпієнт вважався корисним, якщо розчин залишався чистим і рідким. Чим більше хлориду можна було додати до розчину екціпієнта, щоб він залишався чистим, тим більш вигідним був екціпієнт. Таблиця 4-1 нижче показує результати цього показового тесту, зазначаючи, що всі екціпієнти в тесті підвищували сертралінову концентрацію в хлоридних розчинах.

Таблиця 4-1

Екціпієнт	Концентрація екціпієнта (мг/мл)	Концентрація NaCl (тМ)	Кінцева концентрація сертраліну (мг/мл)	Стан після додавання NaCl
Відсутній	-	38	22	гель/осадок
Аскорбінова/аспартам к-ти	400/7	152	162	розчин
Ас партам	7	114	162	розчин
	7	152	100	гель
Аскорбінова к.	400	100	102	осадок
Аскорбінова кУлактат кальцію	400/50	150	165	розчин

Аскорбінова кУкарбонат кальцію	400/50	150	170	злегка каламутний
Лимонна кУлактат кальцію	600/50	150	162	розчин
Гістидин	42	150	110	легкий осадок

Приклад 5.

Органічні компоненти (розчинники) були розглянуті щодо їх властивості підвищувати розчинність лактату сертраліну у водних розчинах в присутності або при відсутності хлориду. Надлишковий лактат сертраліну додавався до водного розчину кандидату на розчинник та, в більшості випадків, органічної кислоти. Органічні кислоти були насичені в цих розчинах, а додаткові розчинювальні агенти мали концентрацію, показану в таблиці 5-1. Була відміряна врівноважена розчинність сертраліну. Потім хлорид натрію додавався до насиченого розчину і була відміряна кінцева канцентрація сертраліну. Результати цих тестів підсумовані в таблиці 5-1.

Таблиця 5-1

	Розчинник	Концентрація розчинника (мг/мл)	Органічна кислота	Розчинність сертраліну (мг/мл)	Концентрація NaCl (мг/мл)	Концентрація сертраліну з NaCl (мг/мл)
1.	Відсутній (контр.)	-	відсутня	125	150	5
2.	Монокаприлін	10	аскорбінова	160	150	160
3.	Триацетин	100	аскорбінова	170	150	170
4.	Монобутирин	50	відсутня	120	150	120
5.	Диацетин	50	аскорбінова	120	150	120
6.	Imwitor®312	10	аскорбінова	120	150	120
7.	Imwitor®375	10	аскорбінова	120	150	120
8.	Imwitor®742	50	відсутня	120	150	120
9.	Imwitor®988	50	відсутня	140	100	140
10.	Триетилцитрат	50	аскорбінова	160	150	160
11.	Pluronic®L34	50	відсутня	120	100	120
12.	Cremophore®EL					
13.	Цукрози ацетат ізобутират	50	аскорбінова	120*	150	120
14.	Натрію каприллактат	50	аскорбінова	120	150	120
15.	Цукрози монолаурат	50	відсутня	150	150	150
16.	Натрій лауриллактат	50	аскорбінова	120	150	120
17.	Span 80	50	аскорбінова	120	150	120

Приклад 6.

Цей приклад ілюструє, що розчинники для сертраліну також можуть підвищувати рівень розчинення сертраліну. Вплив кандидату в екціпієнти на розчинення сертраліну був визначений додаванням твердого препарату, кандидату в солюбілізувальний екціпієнт і, в деяких випадках, інших екціпієнтів, таких як органічна кислота і осмагент (такий як цукор) в 1-8мл трубу центрифуги. Зразкові труби були закручені при 14 KG на 5 хвилин у мікроцентрифузі, щоб упакувати порошок. 150µl шлунковий буфер був доданий до упакованого порошку і зразки були злегка перемішані, потім прокручені при 14 KG у мікроцентрифузі протягом 2 хвилин. Потім зразки були вилучені з мікроцентрифуги і їм дали відстоятись поки розчин не був видалений. Розчин був видалений зі зразків через 40 хвилин після додавання шлункового буфера до пакету порошку та проаналізований за допомогою HPLC, щоб визначити концентрацію сертраліну.

Рівень розчинення (мг сертраліну/мл-хв.) був обчислений від відміряної концентрації розчиненого сертраліну в супернатанті як функція часу за перші 10 хвилин розчинення. Ці рівні розчинення та суміші екціпієнтів, для яких вони були відміряні, представлені в таблиці 6-1 нижче. Як показано, декілька сумішей екціпієнтів, що містили розчинники, значно (біля 3X або більше) підвищили рівень розчинення сертраліну порівняно з сертраліном окремо і порівняно з сертраліном разом з аскорбіновою кислотою.

Таблиця 6-1

Кандидат в екціпієнти		Органічна кислота	Концентрація органічної кислоти (ваг.)	Осмагент	Концентрація осмагента (ваг.)	Інший Екціпієнт	Концентрація іншого Екціпієнта (ваг.)	Концентрація сертралінової солі (ваг.)	Рівень розчинення сертраліну (мг/мл-хв.)
Назва	Концентрація (ваг.)								
Відсутній	-	відсутня	-	відсутній	-	відсутній	-	лактат 100	
Відсутній		аскорбінова	51,0	лактоза	20	відсутній		лактат 14	3,5
Imwitor®312	5,0	аскорбінова	49,5	лактоза	12,5	CaCO ₃	5	лактат 14	20,9
Лецитин	5,0	аскорбінова	51,0	лактоза	15	відсутній		лактат 14	10
PEG 3550	5,0	аскорбінова	51,0	лактоза	15	відсутній		лактат 14	9,3
Capmul®MCM	5,0	аскорбінова	71,0	відсутній		відсутній		лактат 24	14,5

Capmul®MCM	4,7	відсутня	відсутня	лактоза	17	CaCO ₃ Цитрат Ca	4,7 47	лактат 13,1	4,3
Imwitor®191	5,0	аскорбінова	49,5	лактоза	125	CaCO ₃	1,0	лактат 14	8,0
Myvgerol® (18-99)	5,0	аскорбінова	49,5	лактоза	12,5	відсутній		лактат 14	6,4
Sspan®60	5,0	аскорбінова	51,0	лактоза	15	відсутній		лактат 14	9,5
Аскорбіл палмітат	6,8	відсутня	відсутня	лактоза	74,2	відсутній		лактат 19	4,3
Метил парабен/ пропіл парабен/ пропіл галлат	0,5/0,5/1,0	аскорбінова	50,0	лактоза	17,5	відсутній	-	лактат 14	11,5
Imwitor®312	6,8	аспартам	7402	відсутній	-	відсутній	-	лактат 19	5,3

Приклад 7.

Цей приклад ілюструє спосіб створення осмотичних таблеток, що містять начинку з сертраліном, а також з або без солюбілізувальних агентів, оточених напівпроникною асиметричною мембранною оболонкою. В цьому прикладі демонструється вигода включення розчинників в пропис контрольної дії, що містять сертралін, сертралін-гідрохлорид був тритуваний вручну протягом 10 хвилин з цитриновою кислотою та мікрокристалічною целюлозою (Avisel PH 102, FMC), використовуючи ступку діаметром 6 ^{1/2} дюйма та пестик. Потім стеарат магнію був домішаний як лубрикант за допомогою перемішування шпателем протягом 60 секунд. Вагове співвідношення сертраліну-гідрохлориду до лимонної кислоти до мікрокристалічної целюлози до стеарату магнію було 8,5:63,8:23,7:4 при загальній вазі 10 грамів. Перемішана суміш була пресована в 470мг таблетки в модифікованій гідравлічній оболонці (виробництво Dayton), оснащений вимірювачем тиску та піддані удару з вигином 3/8 дюйма під тиском 2500 PSI протягом 2-х секунд. Розміри таблеток в результаті були 3/8 дюйма в діаметрі та 1/4 дюйма товщини. Напівпроникна мембранна оболонка (як описано в U.S. Патенті 5,612,059) була нанесена на ці таблетки, використовуючи LDCS-20 оболонковий матеріал (Vector Corp.) при рівні нанесення 20 грамів на хвилину, вхідна температура 40°C, потік повітря 40cfm. Розчин оболонкового матеріалу складався по вазі з 10% ацетату целюлози, (Eastman Chemical, CA 398-10), 2,5% поліетиленгліколю (BASF, PEG 3350), 15% води та 72,5% ацетону. Упаковані таблетки були висушені протягом 1 години при 50°C перед тестом. Після висушування, вага нанесеної оболонки складала 15,4% загальної ваги. Таблетки додаткової осмотичної доставки були виготовлені, використовуючи, по суті, ту ж процедуру, що була описана вище для приготування таблеткових начинок та нанесення асиметричної мембранної оболонки на начинку. Складові начинок та розчину оболонкового матеріалу змінювались, як показано в таблиці 7-1. Значні зміни в складі начинки, як показано, включають: форму сертралінової солі, тип та кількість розчинника та тип і кількість осмагента. Кількість в'язучої речовини (Avisel®), лубриканта (стеарат магнію) та розчинника варіювалась по необхідності, щоб отримати гарні властивості таблетування та змочування. Всі таблетки містили дозу сертраліну 50мг/таблетку.

Таблиця 7-1

Приклад №	Склад ядра											Оболонковий розчин					
	Вага ядра (мг)	Препарат		Солюбілізувальна кислота		Розчинник		Осмагент		Avicel var. %	Мд St. var. %	Інші	Тип полімеру	Полімер var. %	PEG var. %	Вода var. %	Вага обол. (суха) var. %
		Форма солі	вар. %	Тип	вар. %	Тип	вар. %	Тип	вар. %								
7a	470	хлорид	12	відсутня		вррутній		лактоза	66	20	2	відсутні	CA	10	2,5	15	15,4
7b	470	лактат	14	відсутня		вдсугній		лактоза	65,4	19,3	1,33	відсутні	EC	6	4	8	1
7c	470	лактат	14	аспартам	11	врсутній		фруктоза	38	29,5	2,5	Са ацетат	CA	10	2,5	15	11
7d	470	лактат	14	глютамінова	10	MC	5	цукроза	50	15	відсутній	Са лактат, Мурj	EC	6	4	10	10,1
7e	470	лактат	14	аспартинова	11	Іт	5	фруктоза	36	27	2,5	Са ацетат	CA	10	2,5	15	10,3
7f	470	лактат	14	гліцинова	25	Іт	5	фруктоза	28,5	25	2,5	відсутні	CA	10	2,5	15	15,9
7g	470	лактат	14	аспартам	11	Іт	5	фруктоза	36	27	2,5	Са ацетат	CA	10	2,5	15	20
7h	470	лактат	14	аспартам	11	вдсугній		фруктоза	38	29,5	2,5	Са ацетат	CA	10	2,5	15	10

IM=Imwitor®312
CA=целюлоза ацетат 398-10
EC=Ethocel S-100
MC=монокаприлін Mg
St=стеарат магнію
PEG=поліетиленгліколь 3350
Myrj=Myrj® 52

Рівень вивільнення сертраліну з цих формувань був визначений тестуванням таблеток в апараті USP #2 при швидкості обертання лопатей, встановлених на 100 обертів на хвилину. Взятий розчин, застосований в розчинному апараті, був 0,13М ацетатним буфером при pH 4.0 з 0,075М хлоридом натрію, утримуваним при 37°C. Зразки взятого розчину були взяті в проміжки часу, вказані в таблиці 7-2. Аналіз вивільненого сертраліну був визначений шляхом високоефективної рідинної хроматографії із зворотною фазою (RP HPLC).

Результати виконаних тестів на рівень вивільнення, використовуючи ці процедури, вказані в таблиці 7-2.

Два перших з перерахованих формулювань, 7a та 7b, показують низький рівень вивільнення і включені як порівняльні приклади. Обидва з цих формулювань містять сертралінову сіль (гідрохлорид або лактат), лише лактозу як осмагенти і ніяких розчинних екціпієнтів. Решта формувань (7c-7h), перерахованих в таблиці 7-2, всі містять один або більше солюбілізувальний екціпієнт і всі демонструють значно вищий рівень вивільнення сертраліну порівняно з прописами, що не містять розчинників.

Таблиця 7-2

Таблетки прикладу №	Фракція вивільненого препарату (%) за визначений час						
	0 год.	1 год.	2 год.	4 год.	8 год.	12 год.	20 год.
7a	0	0	0	0	0	0	0
7b	0	0	1	2	-	10 (17 год.)	12
7c	0	6	15	35	62	76	78
7d	0	0	0	4	19	28	44
7e	0	8	19	37	60	73	83
7f	0	0,7	6	17	37	54	78
7g	0	0,4	4	13	31	41	53
7h	0	8	18	38	56	64	66