

Цей винахід стосується способу застосування лікарських форм ранолазину пролонгованої дії, які вводяться пероральним шляхом, для підтримання рівнів ранолазину у плазмі людини на терапевтичних рівнях.

Патент США №4,567,264, опис якого включено до цього опису шляхом посилання, розкриває ранолазин, (\pm) -N-(2,6-диметилфеніл)-4-[2-гідрокси-3-(2-метоксифенокси)-пропіл]-1-піперазинацетамід, та його фармацевтично прийнятні солі, та їх застосування для лікування серцево-судинних хвороб, у тому числі аритмій, різновидів стенокардії, стенокардії напруження та інфаркту міокарда.

Патент США №5,506,229, опис якого включено до цього опису шляхом посилання, розкриває застосування ранолазину та його фармацевтично прийнятних солей та ефірів для лікування тканин, які піддаються фізичному або хімічному пошкодженню, у тому числі кардіоплегії, гіпоксичного або реперфузійного пошкодження серцевих або скелетних м'язів або тканин головного мозку, та для застосування у трансплантатах. Розкривають традиційні пероральні та парентеральні лікарські форми, у тому числі лікарські форми з контрольованим вивільненням. Зокрема, у Прикладі 7D патенту США №5,506,229 наведено опис лікарської форми з контрольованим вивільненням в інкапсульованій формі, до складу якої входять мікрокульки ранолазину та мікрокристалічна целюлоза, вкрита полімерною оболонкою для контролювання вивільнення.

Переважає на цей час шляхом введення ранолазину та його фармацевтично прийнятних солей та ефірів є пероральний. Типовою пероральною дозованою лікарською формою є пресована таблетка, тверда желатинова капсула, яку наповнено порошкоподібною сумішшю або гранулятом, або м'яка желатинова капсула, яку наповнено розчином або суспензією. Патент США №5,472,707, опис якого включено до цього опису шляхом посилання, розкриває великодозову пероральну лікарську форму, що містить переохолоджений рідкий ранолазин як розчин-наповнювач твердої або м'якої желатинової капсули.

Як наведено у Прикладі 3 цієї заявці, початкові випробування ранолазину на людях, які страждають на стенокардію, були повністю незадовільними. Під час проведення зазначених випробувань було використано лікарську форму ранолазину негайного вивільнення (доза - 120мг), яку вводили тричі на добу. Результати зазначених початкових експериментів не дали однозначної відповіді на питання, чи можна вводити ранолазин людям у кількості та шляхом, які б забезпечували ефективну дію проти стенокардії.

Одна з проблем, пов'язана з традиційними пероральними лікарськими формами, полягає у тому, що вони не є ідеально придатними для ранолазину та його фармацевтично прийнятних солей, оскільки розчинність ранолазину є відносно високою при низьких рівнях рН, які спостерігаються у шлунку. На додаток до цього, ранолазин має також порівняно короткий період напіввиведення з плазми. Наслідком того, що ранолазин характеризується високою розчинністю у кислотах, є швидке абсорбування та виведення зазначеного лікарського засобу, що спричинює значні та небажані коливання концентрації ранолазину у плазмі та коротку тривалість дії, що обумовлює необхідність частого перорального введення для забезпечення адекватного лікування.

Таким чином, існує необхідність у способі введення ранолазину у пероральній дозованій лікарській формі один раз або двічі на добу, що забезпечував би терапевтично ефективні рівні концентрації ранолазину у плазмі для лікування стенокардії у людей.

За першим аспектом цей винахід є лікарською формою ранолазину пролонгованої дії, що містить здебільшого активний ранолазин.

За іншим аспектом цей винахід є способом лікування пацієнта-людини, що страждає на стенокардію або інші коронарні хвороби, шляхом введення лікарської форми ранолазину пролонгованої дії один раз або двічі на добу.

За ще іншим аспектом цей винахід є способом лікування ссавця, який знаходиться у стані хвороби, для якої є показаним введення ранолазину, який включає введення один раз або двічі на добу лікарської форми ранолазину пролонгованої дії за цим винаходом таким чином, що забезпечується підтримання концентрації ранолазину у плазмі на мінімальних ефективних рівнях без пікових коливань.

Ще іншим аспектом цього винаходу є спосіб підтримання придатних рівнів ранолазину у плазмі людини шляхом введення дозованої лікарської форми ранолазину лише один раз або двічі на добу.

Цей винахід включає способи лікування пацієнта-людини, який страждає на серцево-судинну хворобу, у тому числі аритмію, різновид стенокардії, стенокардію напруження та інфаркт міокарда. Цей спосіб включає введення дозованої лікарської форми пролонгованої дії, що містить щонайменше 50% (мас.) ранолазину, у кількості не більше ніж двох таблеток на дозу, пацієнту-людині для підтримки рівнів ранолазину у плазмі зазначеного пацієнта-людини від приблизно 550 (нг основи)/мл до приблизно 7500 (нг основи)/мл упродовж щонайменше 24год, де зазначену дозу вводять із частотою один, два або три рази на 24 год.

Цей винахід додатково включає способи лікування пацієнта-людини, що страждає на серцево-судинну хворобу, у тому числі аритмію, різновид стенокардії, стенокардію напруження та інфаркт міокарда. Цей спосіб включає введення дозованої лікарської форми пролонгованої дії, що містить від приблизно 70% (мас.) до приблизно 80% (мас.) ранолазину, у кількості не більше ніж двох таблеток на дозу, пацієнту-людині для підтримання рівнів ранолазину у плазмі зазначеного пацієнта-людини від приблизно 1000 до приблизно 3900 (нг основи)/мл упродовж щонайменше 24год, де зазначену дозу вводять із частотою один або два рази на 24год.

Цей винахід охоплює також дозовані лікарські форми, які містять щонайменше приблизно 50% (мас.) ранолазину та щонайменше одну рН-залежну в'язучу речовину, що уповільнює вивільнення ранолазину з цієї дозованої лікарської форми пролонгованої дії у разі, коли ця дозована лікарська форма пролонгованої дії зазнає впливу водного середовища, яке має рН шлунка, та яка сприяє вивільненню терапевтичної кількості ранолазину у водному розчині, рН якого перевищує приблизно 4,5.

"Ранолазин" - це сполука (\pm) -N-(2,6-диметилфеніл)-4-[2-гідрокси-3-(2-метоксифенокси)-пропіл]-1-піперазинацетамід або її енантіомери (R)-(+)-N-(2,6-диметилфеніл)-4-[2-гідрокси-3-(2-метоксифенокси)-пропіл]-1-піперазинацетамід та (S)-(-)-N-(2,6-диметилфеніл)-4-[2-гідрокси-3-(2-метоксифенокси)-пропіл]-1-піперазинацетамід і їхні фармацевтично прийнятні солі, а також їх суміші. Якщо не вказано іншого, концентрації ранолазину у плазмі, які згадуються у цьому описі та прикладах, означають концентрацію ранолазину у вигляді вільної основи.

Термін "факультативний" або "факультативно" означає, що подія або обставини, опис яких наведено далі, можуть відбутись або можуть не відбутись, і що цей опис винаходу охоплює як випадки, коли зазначена подія або обставини відбуваються, так і випадки, коли вони не відбуваються. Наприклад, вираз "факультативні фармацевтичні наповнювачі" означає, що лікарська форма, що описується з використанням цього виразу, може містити або може не містити фармацевтичні наповнювачі, за винятком тих, щодо яких прямо вказано на їх наявність, і що бувають випадки, коли лікарська форма, що описується з використанням цього виразу, містить відповідні факультативні наповнювачі, та випадки, коли вона їх не містить.

Термін "лікування" означає будь-яке лікування хвороби у ссавця, зокрема, людини, та охоплює:

(i) запобігання виникненню відповідної хвороби у суб'єкта, який може бути схильним до такої хвороби, однак його ще не було діагностовано як такого, що має цю хворобу;

(ii) пригнічення зазначеної хвороби, тобто призупинення її розвитку; або

(iii) полегшення зазначеної хвороби, тобто спричинення зворотного розвитку зазначеної хвороби.

Термін "негайне вивільнення" ("IR") стосується композиції або дозованих форм, які швидко розчиняються *in vitro* та призначені для повного розчинення та абсорбування у шлунку або верхньому відділі шлунково-кишкового тракту. Такі композиції або лікарські форми, як правило, вивільнюють щонайменше 90% активного інгредієнта протягом 30хв після введення.

Термін "продовжена дія" ("SR") стосується композицій або дозованих форм за цим винаходом, які повільно й безперервно розчиняються та абсорбуються у шлунку і шлунково-кишковому тракті протягом періоду часу, який складає 6год або більше. Переважними композиціями або лікарськими формами продовженої дії є такі, що демонструють концентрації ранолазину у плазмі, що відповідають введенню щонайбільше двічі на добу у дозі не більше двох таблеток, як описано нижче.

Концентрації ранолазину у плазмі - середня концентрація, яка визначається шляхом аналізування концентрації ранолазину у щонайменше п'яти та щонайбільше десяти людей, до яких застосовується однакова схема застосування лікарського засобу. Важливим є те, що зазначена концентрація ранолазину визначається як середня величина, з огляду на коливання рівнів концентрації ранолазину у окремих осіб, які можуть обумовлюватись відмінностями у масі, обміні речовин або хворобливих станах, унаслідок чого одна особа може засвоювати ранолазин швидше або повільніше за "середню" особу. Рівні ранолазину у плазмі визначаються шляхом відбирання проб крові до пробірок із гепарином.

Інші терміни, які використано у цій заявці, визначаються таким чином:

ANOVA=дисперсійний аналіз

ATP=аденозин-5'-трифосфат

ECC=електрокардіографічний

ETT=випробування на фізичне навантаження на тупчак

PDH=піруватдегідрогеназа

C_{max} =максимальна концентрація

C_{trough} =залишкова концентрація через 8год після введення (для лікарських форм негайного вивільнення) або через 12год після введення (для лікарських форм продовженої дії А-С Прикладу 2).

t_{id} =тричі на добу

t_{bid} =двічі на добу

C_x =концентрація у момент часу x

T_{max} =час до максимальної концентрації

AUC_x =площа під кривою через x годин або інтервал часу.

Відсотки, що наводяться, є масовими відсотками, якщо не зазначено протилежне. Цей винахід охоплює дозовані форми ранолазину продовженої дії, а також способи введення дозованих форм ранолазину продовженої дії за цим винаходом для забезпечення терапевтичних рівнів ранолазину у плазмі.

Лікарські форми ранолазину продовженої дії за цим винаходом мають за переважним варіантом вигляд пресованої таблетки, що містить ретельно перемішану суміш ранолазину та частково нейтралізованої рН-залежної в'язучої речовини, яка контролює швидкість розчинення ранолазину у водних середовищах у діапазоні рН, характерному для шлунка (як правило - приблизно 2) та кишечника (як правило - приблизно 5,5).

Для забезпечення продовженої дії ранолазину вибирають одну або декілька рН-залежних в'язучих речовин для контролювання профілю розчинення зазначеної лікарської форми ранолазину так, що ця лікарська форма повільно та безперервно вивільнює ранолазин під час її проходження через шлунок та шлунково-кишковий тракт. Властивості рН-залежної в'язучої речовини (речовин) щодо контролювання розчинення є особливо важливими у разі лікарської форми ранолазину продовженої дії, оскільки лікарська форма продовженої дії, яка містить ранолазин у кількості, достатній для введення двічі на добу, може викликати небажані побічні ефекти у разі занадто швидкого вивільнення ранолазину ("демпінг-синдром").

Відповідно, зазначеними рН-залежними в'язучими речовинами, придатними для використання у цьому винаході, є речовини, які пригнічують швидке вивільнення лікарської речовини з таблетки під час її знаходження у шлунку (де рівень рН є нижчим за приблизно 4,5) та сприяють вивільненню терапевтичної кількості ранолазину із зазначеної дозованої лікарської форми у нижньому відділі шлунково-кишкового тракту (де рівень рН, як правило, перевищує приблизно 4,5). Багато матеріалів, відомих у фармацевтичній галузі як "ентеральні" та кишковорозчинні в'язучі речовини та оболонки, мають необхідні властивості розчинення за відповідних рівнів рН. До них належать похідні фталевої кислоти, наприклад, такі похідні фталевої кислоти, як полімери та співполімери вінілу, гідроксіалкілцелюлози, алкілцелюлози, ацетати целюлози, ацетати гідроксіалкілцелюлози, ефіри целюлози, ацетати алкілцелюлози та її часткові ефіри, а також полімери та співполімери нижчих алкілакрилових кислот та нижчих алкілакрилатів, та їхні часткові ефіри.

рН-залежними в'язучими речовинами, що їм віддається перевага, які можуть використовуватись у комбінації з ранолaziном для одержання лікарської форми продовженої дії, є співполімери метакрилової кислоти. Співполімерами метакрилової кислоти є співполімери метакрилової кислоти з нейтральними

акрилатними або метакрилатними ефірами, наприклад, етилакрилатом або метилметакрилатом. Співполімером, якому віддається найбільша перевага, є співполімер метакрилової кислоти Типу С, фармакопея США (який є співполімером метакрилової кислоти та етилакрилату, який має від 46,0% до 50,6% одиниць метакрилової кислоти). Такий співполімер постачається компанією Rohm Pharma як Eudragit® L 100-55 (у вигляді порошку) або L30D-55 (у вигляді 30% дисперсії у воді). До інших рН-залежних в'язючих речовин, які можуть використовуватись самостійно або у комбінації у дозованій лікарській формі ранолазину пролонгованої дії, належать гідроксипропілцелюлози фталат, гідроксипропілметилцелюлози фталат, целюлози ацетофталат, полівінілацетату фталат, полівінілпіролідону фталат тощо. Одна або декілька рН-залежних в'язючих речовин містяться у дозованих лікарських формах ранолазину за цим винаходом у кількості від приблизно 1% (мас.) до приблизно 20% (мас), за більш переважним варіантом від приблизно 5% (мас.) до приблизно 12% (мас), та за найпереважнішим варіантом приблизно 10% (мас).

Пероральні дозовані лікарські форми ранолазину пролонгованої дії можуть містити одну або декілька рН-незалежних в'язючих речовин. Слід відзначити, що рН-залежні в'язючі речовини та компоненти, що підвищують в'язкість, такі як гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, метилцелюлоза, полівінілпіролідон, нейтральні полі(мет)акрилатні ефіри тощо самі по собі не забезпечують необхідного контролювання розчинення, яке забезпечується згаданими рН-залежними в'язючими речовинами. Зазначені рН-незалежні в'язючі речовини містяться у лікарській формі за цим винаходом у кількості, яка складає від приблизно 1% (мас.) до приблизно 10% (мас), за переважним варіантом від приблизно 1% (мас.) до приблизно 3% (мас), та за найпереважнішим варіантом приблизно 2,0% (мас).

Як показано у Таблиці 1, ранолазин є відносно нерозчинним у водних розчинниках, рН яких перевищує приблизно 6,5, у той час як розчинність починає різко зростати при рівнях рН, нижчих за приблизно 6.

Таблиця 1

рН розчину	Розчинність (мг/мл)	Клас розчинності за фармакопеєю США
4,81	161	Добре розчинний
4,89	73,8	Розчинний
4,90	76,4	Розчинний
5,04	49,4	Розчинний
5,35	16,7	Помірно розчинний
5,82	5,48	Слабкорозчинний
6,46	1,63	Слабкорозчинний
6,73	0,83	Дуже слабкорозчинний
7,08	0,39	Дуже слабкорозчинний
7,59 Незабуферена вода	0,24	Дуже слабкорозчинний
7,73	0,17	Дуже слабкорозчинний
12,66	0,18	Дуже слабкорозчинний

Підвищення вмісту рН-залежної в'язючої речовини у лікарській формі зменшує швидкість вивільнення ранолазину із зазначеної лікарської форми при рівні рН, нижчому за 4,5, який є типовим рівнем рН шлунка. Кишковорозчинна оболонка, яка утворюється цією в'язючою речовиною, є менш розчинною та збільшує відносну швидкість вивільнення у разі рН, який перевищує 4,5, де розчинність ранолазину є нижчою. Належний вибір рН-залежної в'язючої речовини уможливорює більшу швидкість вивільнення ранолазину з лікарської форми при рівнях рН, які перевищують 4,5, водночас істотно впливаючи на швидкість вивільнення при низькому рН. Часткова нейтралізація згаданої в'язючої речовини сприяє її перетворенню на латексоподібну плівку, яка утворюється навколо окремих гранул ранолазину. Відповідно, тип та кількість згаданої рН-залежної в'язючої речовини та кількість частково нейтралізованої композиції підбираються таким чином, щоб точно регулювати швидкість вивільнення ранолазину з лікарської форми.

Дозовані лікарські форми за цим винаходом мають містити рН-залежні в'язючі речовини у кількості, достатній для одержання лікарських форм пролонгованої дії, швидкість вивільнення ранолазину з яких контролюється таким чином, що у разі низьких рН (нижче за приблизно 4,5) ця швидкість значно уповільнюється. У разі співполімеру метакрилової кислоти Типу С, фармакопея США (Eudragit® L100-55), прийнятна кількість рН-залежної в'язючої речовини становить від 5% до 15%. Згадана рН-залежна в'язюча речовина як правило буде мати від приблизно 1% до приблизно 20% нейтралізованих карбоксильних груп метакрилової кислоти, яка входить до складу згаданої в'язючої речовини. Однак перевага надається варіанту, за яким рівень нейтралізації становить від приблизно 3% до 6%.

Лікарські форми пролонгованої дії можуть містити також фармацевтичні наповнювачі, ретельно змішані з ранолaziном та рН-залежною в'язючою речовиною. Фармацевтично прийнятні наповнювачі можуть включати, наприклад, рН-незалежні в'язючі або плівкотвірні речовини, наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, метилцелюлозу, полівінілпіролідон, нейтральні полі(мет)акрилатні ефіри (наприклад, співполімери метилметакрилату/етилакрилату, які продаються під товарним знаком Eudragit® NE компанією Rohm Pharma), крохмаль, желатину, цукри, карбоксиметилцелюлозу тощо. Іншими придатними фармацевтичними наповнювачами є розріджувачі, наприклад, лактоза, маніт, сухий крохмаль, мікрокристалічна целюлоза тощо; поверхнево-активні речовини, наприклад, ефіри поліоксіетиленсорбітану, ефіри сорбітану тощо; а також барвники та коригенти. Факультативно присутніми є також змашувальні речовини (наприклад, тальк та магнію стеарат) та інші компоненти, які сприяють таблетуванню.

Уміст ранолазину у лікарських формах ранолазину пролонгованої дії за цим винаходом становить від приблизно 50% (мас.) до приблизно 95% (мас.) або більше, за більш переважним варіантом від приблизно 70% (мас.) до приблизно 90% (мас), та за найпереважнішим варіантом від приблизно 70% (мас.) до приблизно 80% (мас); уміст рН-залежної в'язючої речовини становить від 5% до 40%, за більш переважним

варіантом від 5% до 25%, та за найпереважнішим варіантом від 5% до 15%; у той час як рештою дозованої лікарської форми є рН-незалежні в'язучі речовини, заповнювачі та інші факультативні наповнювачі.

Лікарські форми ранолазину пролонгованої дії за цим винаходом, яким віддається особлива перевага, мають такий склад:

Інгредієнт	Масовий діапазон, %	Переважаючий діапазон, %	Найпереважніший діапазон, %
Ранолазин	50-95	70-90	75
Мікрокристалічна целюлоза (заповнювач)	1-35	5-15	10,6
Співполімер метакрилової кислоти	1-35	5-12,5	10,0
Натрію гідроксид	0,1-1,0	0,2-0,6	0,4
Гідроксипропілметилцелюлоза	0,5-5,0	1-3	2,0
Магнію стеарат	0,5-5,0	1-3	2,0

Лікарські форми ранолазину пролонгованої дії за цим винаходом одержують таким чином: ранолазин та рН-залежну в'язучу речовину та будь-які факультативні наповнювачі ретельно перемішують (піддають сухій гомогенізації). Після цього суміш, яку було одержано шляхом сухої гомогенізації, гранулюють у присутності водного розчину сильної основи, який розбризкують на гомогенізований порошок. Одержаний гранулят сушать, просівають, змішують із факультативними змащувальними речовинами (наприклад, тальком або магнезією стеаратом) та пресують з одержанням таблеток. Переважними водними розчинами сильних основ є розчини гідроксидів лужних металів, наприклад, гідроксиду натрію або калію, за переважним варіантом гідроксиду натрію, у воді (до складу яких факультативно входить до 25% розчинників, які змішуються з водою, наприклад, нижчих спиртів).

Одержані таблетки, до складу яких входить ранолазин, можуть вкриватися факультативною плівкотвірною речовиною, для ідентифікації, з метою маскування смаку та для полегшення ковтання. Кількість цієї плівкотвірної речовини як правило становитиме від приблизно 2% до 4% від маси згаданої таблетки. Придатні плівкотвірні речовини є добре відомими у цій галузі і до них належать гідроксипропілметилцелюлоза, катіонні співполімери метакрилату (співполімери диметиламіноетилметакрилату/метилбутил-метакрилату - Eudragit® - компанія Rohm Pharma) тощо. Плівкотвірні речовини можуть факультативно містити барвники, пластифікатори та інші додаткові складові.

Твердість одержаних пресованих таблеток за переважним варіантом є достатньою для того, щоб витримувати стиснення у 8КПа. Розмір таблетки буде залежати, головним чином, від кількості ранолазину у таблетці. Таблетки будуть містити від 300мг до 1100мг ранолазину у вигляді вільної основи. За переважним варіантом таблетки будуть містити ранолазин у кількості від 400мг до 600мг, від 650мг до 850мг та від 900мг до 1100мг (у вигляді вільної основи).

Для впливання на швидкість розчинення регулюють час, впродовж якого здійснюється змішування вологим способом порошку, до складу якого входить ранолазин. За переважним варіантом загальний час змішування порошку, тобто час, впродовж якого згаданий порошок піддають впливу розчину гідроксиду натрію, буде становити 1-10хв, за переважним варіантом - 2-5хв. Після завершення гранулювання одержані частинки видаляють з гранулятора та вміщують до сушарки з псевдозрідженим шаром для сушіння при температурі приблизно 60°C.

Несподівано виявилось, що за допомогою згаданих способів одержують лікарські форми ранолазину пролонгованої дії, які забезпечують більш низькі пікові рівні ранолазину у плазмі, та, при цьому, такі рівні концентрації ранолазину у плазмі, які залишаються ефективними впродовж 12год і більше після введення, у разі використання ранолазину у вигляді вільної основи, а не більш фармацевтично традиційної дигідрохлоридної солі ранолазину або іншої солі або ефіру. Використання ранолазину у вигляді вільної основи забезпечує принаймні одну перевагу: уміст ранолазину у згаданій таблетці може бути підвищений, оскільки молекулярна маса ранолазину у вигляді вільної основи становить лише 85% від молекулярної маси ранолазину дигідрохлориду. Таким чином, забезпечується доставка ефективної кількості ранолазину з одночасним зменшенням фізичного розміру дозованої лікарської форми.

Інша перевага лікарських форм ранолазину пролонгованої дії за цим винаходом полягає у тому, що їх одержують за допомогою процесу, який використовує як розчинник по суті лише воду, та для свого здійснення потребує лише стандартних фармацевтичних способів обробки та обладнання.

Лікарські форми ранолазину пролонгованої дії за цим винаходом можна застосовувати для лікування серцево-судинних хвороб, у тому числі аритмій, різновидів стенокардії, стенокардії напруження та інфаркту міокарда; лікування тканин, які зазнали фізичного або хімічного пошкодження, у тому числі кардіоплегії, гіпоксичного або реперфузійного пошкодження серцевих або скелетних м'язів або тканин головного мозку та ішемії; та хвороб периферичних артерій, наприклад, переміжного кульгання. За найпереважнішим варіантом згадана дозована лікарська форма пролонгованої дії застосовується як протистенокардійний засіб для ссавців, за найпереважнішим варіантом - як протистенокардійний засіб для людей.

Пероральні дозовані лікарські форми ранолазину пролонгованої дії за цим винаходом уводяться один раз, двічі або тричі впродовж 24-годинного періоду з метою підтримання рівня ранолазину у плазмі (який перевищує пороговий терапевтичний рівень та є нижчим за максимальні терпні рівні), який становить від приблизно 550 (нг основи)/мл до 7500 (нг основи)/мл у пацієнта. Це відповідає кількості дигідрохлориду ранолазину у межах від приблизно 644нг/мл до приблизно 8782нг/мл. На додаток до цього, графік (у часі) перорального введення дозованих пероральних лікарських форм ранолазину повинен контролюватись таким чином, щоб рівень ранолазину у плазмі не перевищував приблизно 7500 (нг основи)/мл та, за переважним варіантом, щоб рівень ранолазину у плазмі не перевищував приблизно 5000 (нг основи)/мл та, за найпереважнішим варіантом, щоб він не перевищував 3800 (нг основи)/мл. У деяких випадках ефективним може виявитись обмеження пікового рівня ранолазину у плазмі на рівні, який не перевищує приблизно 2800 (нг основи)/мл. У той же час, залишкові рівні ранолазину у плазмі не повинні за переважним варіантом бути нижчими за 1000 (нг основи)/мл, та, у деяких випадках, не повинні падати

нижче 1700 (нг основи)/мл.

З метою забезпечення переважного рівня ранолазину у плазмі у межах від приблизно 1000 (нг основи)/мл до приблизно 3800 (нг основи)/мл перевага надається одно- або дворазовому введенню впродовж дня згаданих дозованих пероральних лікарських форм ранолазину. У разі, коли згадані дозовані лікарські форми вводяться двічі на добу, перевага віддається тому, щоб згадані дозовані пероральні лікарські форми ранолазину вводились з приблизно дванадцятигодинними інтервалами.

На додаток до одержання та введення дозованих пероральних лікарських форм пролонгованої дії за цим винаходом таким чином, що забезпечується контролювання рівнів ранолазину у плазмі, важливо також звести до мінімуму різницю між піковими та залишковими рівнями ранолазину у плазмі. Пікові рівні ранолазину у плазмі досягаються, як правило, через приблизно 30хв-8год або більше після початкового введення дозованої лікарської форми, у той час як залишкові рівні ранолазину у плазмі досягаються приблизно під час введення наступної запланованої за графіком введення дозованої лікарської форми. Перевага надається тому, щоб дозовані лікарські форми пролонгованої дії за цим винаходом вводились у такий спосіб, який забезпечував би одержання пікового рівня ранолазину, який перевищував би залишковий рівень ранолазину не більше, ніж у 8 разів, за переважним варіантом - не більше, ніж у 4 рази, та за найпереважнішим варіантом - не більше, ніж у 2 рази.

Лікарські форми ранолазину пролонгованої дії за цим винаходом забезпечують терапевтичну перевагу, яка полягає у зведенні до мінімуму коливань концентрації ранолазину у плазмі та роблять можливим введення щонайбільше двічі на добу. Згадана лікарська форма може вводиться самостійно або (щонайменше спочатку) у поєднанні з лікарською формою негайного вивільнення, у разі необхідності швидкого досягнення терапевтично ефективної концентрації ранолазину у плазмі, або у вигляді розчинних лікарських форм для інтравенозного введення та дозованих пероральних лікарських форм.

Наведені далі Приклади є характерними для цього винаходу, але не повинні розглядатись як такі, що обмежують обсяг формули винаходу.

ПРИКЛАДИ

У цих прикладах наведено докладний опис способів одержання дозованих форм ранолазину, а також експериментів, які було здійснено для визначення ефективності.

Під час розглядання цих Прикладів слід мати на увазі:

(1) Пероральні дози лікарської форми негайного вивільнення (IR) вводилися у вигляді капсул або таблеток дигідрохлоридної солі та виражені у вигляді дигідрохлоридної солі.

(2) Пероральні дози лікарської форми пролонгованої дії (SR) вводилися у вигляді таблеток основи ранолазину та виражені у вигляді основи.

(3) У разі порівняння лікарських форм негайної та пролонгованої дії впродовж одного дослідження, дози виражають як у вигляді основи, так і у вигляді дигідрохлоридної солі. Коефіцієнт переходу від дигідрохлоридної солі до основи становить 0,854 (наприклад, 400мг дигідрохлоридної соліх0,854=еквівалент 342мг вільної основи).

(4) Усі рівні у плазмі та фармакокінетичні параметри виражають як рівні вільної основи.

ПРИКЛАД 1

У цьому Прикладі наведено опис способу одержання лікарських форм ранолазину негайного вивільнення (IR). Ранолазину дигідрохлорид (4000г), мікрокристалічну целюлозу (650г), полівінілпіролідон (100г) та кроскармелозу натрію (100г) у вигляді порошків ретельно змішували за допомогою мішалки-гранулятора Fielder PMA 65, після чого додавали достатню кількість води з перемішуванням з одержанням грануляту. Одержаний гранулят сушили на сушарці з псевдозрідженим шаром Aeromatic Strea-5, просіювали та змішували зі стеаратом магнію (100г). Одержану суміш уміщували у тверді желатинові капсули. Маса вмісту становила, наприклад, 500мг на капсулу для одержання дози 400мг ранолазину дигідрохлориду (еквівалент 342мг ранолазину у вигляді вільної основи) на капсулу. Маса вмісту, однак, може підбиратись для одержання від 30мг до 400мг ранолазину дигідрохлориду.

ПРИКЛАД 2

У цьому Прикладі наведено опис способу одержання лікарських форм ранолазину пролонгованої дії (SR).

Лікарську форму пролонгованої дії (SR), яку було позначено як лікарську форму пролонгованої дії А і яка містила рН-залежні та рН-незалежні в'язучі речовини, було одержано шляхом ретельного перемішування ранолазину (2500г), співполімеру метакрилової кислоти Типу С (Eudragit® L 100-55-Rohm Pharma) (1000г), мікрокристалічної целюлози (Avicel®) (100г) та полівінілпіролідону (710г) у вигляді порошків за допомогою мішалки-гранулятора Fielder PMA 65. Одержану суміш гранулювали з розчином гідроксиду натрію (40г) у воді; до вологої маси додавали 30% водну дисперсію співполімеру метилметакрилату/етилакрилату (Eudragit® NE 30 D-Rohm Pharma) (1667г). Одержаний гранулят сушили на сушарці з псевдозрідженим шаром Aeromatic Strea-5, просіювали та змішували з кроскармелозою натрію (100г) та стеаратом магнію (50г). Одержану суміш пресували за допомогою таблетувального преса Manesty В з одержання таблеток масою 684мг. Кожна таблетка містила ранолазин у вигляді вільної основи у дозі 342мг. Цю лікарську форму було позначено як лікарську форму пролонгованої дії А.

Лікарську форму пролонгованої дії В було одержано таким само чином, як і лікарську форму пролонгованої дії А, за виключенням того, що кількість Eudragit® L 100-55 було зменшено до 500г, а Eudragit® NE 30 D було замінено на 40% водну дисперсію співполімеру метилметакрилату/етил-акрилату (Eudragit® NE 40 D-Rohm Pharma) (2500г). Одержана лікарська форма пролонгованої дії містила 342мг ранолазину у вигляді вільної основи на таблетку.

Під час одержання лікарської форми пролонгованої дії С ранолазин у формі вільної основи (342мг) змішували з мікрокристалічною целюлозою та полівінілпіролідіном K25, гранулювали з водою, сушили та змішували з кроскармелозою натрію та стеаратом магнію. Одержану гомогенізовану суміш пресували з одержанням таблеток та вкривали кишковорозчинною оболонкою.

Лікарську форму пролонгованої дії D, що містить лише рН-залежну в'язучу речовину, було одержано поєднанням ранолазину (7500г), Eudragit® L 100-55 (1000г), гідроксипропілметилцелюлози (джерело-

Methocel® E5) (200г) та мікрокристалічної целюлози (Avicel®) (1060г) шляхом ретельного перемішування. Згадані змішані порошки гранулювали з розчином гідроксиду натрію (40г) у воді (від 1900г до 2500г). Одержаний гранулят сушили та просіювали, змішували зі стеаратом магнію (200г) та пресували з одержанням, наприклад, таблеток масою 667мг для одержання дози 500мг ранолазину у вигляді вільної основи на таблетку. На згадані таблетки за допомогою машини для вкривання оболонкою Accelacota® (із циліндричним 24 дюймовим (609,59мм) піддоном) наносили оболонку шляхом розпилювання плівкоутворювального розчину OPADRY із 2-4% збільшенням ваги. Згадані плівкоутворювальні покритві розчини OPADRY різноманітних кольорів постачаються компанією Colorcon, West Point, штат Пенсільванія.

Поетапна процедура одержання лікарської форми пролонгованої дії D має такий вигляд:

a) За допомогою відповідної мішалки змішати ранолазин, мікрокристалічну целюлозу, співполімер метакрилату (Тип C) та гідроксипропілметилцелюлозу.

b) В очищеній воді розчинити гідроксид натрію.

c) До згаданої суміші з постійним перемішуванням повільно додати розчин гідроксиду натрію із застосуванням відповідного грануляційного обладнання.

d) Продовжувати перемішування для одержання ретельно перемішаної суміші. У разі необхідності додати додаткову аліквоту води.

e) Здійснити гранулювання сухим способом на сушарці з псевдозрідженим шаром.

f) Просіяти сухі гранули через відповідний млин.

g) До просіяних гранул додати стеарат магнію та перемішати.

h) У разі необхідності пропустити одержаний гранульований матеріал через ультразвуковий дезінтегратор з охолодженням.

i) За допомогою обладнання відповідного розміру шляхом пресування одержати з гранул таблетки.

j) Диспергувати порошок OPADRY у воді та нанести плівкову оболонку за допомогою обладнання для вкривання оболонкою відповідного розміру до типового рівня від 2% (мас.) до 4% (мас.).

k) Відполірувати за допомогою карнаубського воску із застосуванням типового рівня від 0,002% (мас.) до 0,003% (мас.).

ПРИКЛАД 3

У цьому Прикладі узагальнено результати дослідження, які було опубліковано у Circulation 90:726-734 (1994), які демонструють неефективність застосування ранолазину як протистенокардіального та протиішемічного засобу у разі введення у вигляді лікарської форми негайного вивільнення Прикладу 1.

У згаданому дослідженні приймали участь пацієнти зі стійкою стенокардією. Після медичного обстеження пацієнтами було припинено застосування будь-яких попередньо призначених протистенокардіальних лікарських засобів. 319 пацієнтів одержували плацебо за одноразовим сліпим методом упродовж 18 днів, та 318 пацієнтів було позбавлено навантаження унаслідок появи симптомів стенокардії помірної тяжкості та ішемії серцевого м'яза (≥ 1 мм зниження сегмента S-T). Пацієнтів довільно розбили на чотири експериментальні групи і їм вводили: дигідрохлорид ранолазину, 30мг, тричі на добу ($n=81$); дигідрохлорид ранолазину, 60мг, тричі на добу ($n=81$); дигідрохлорид ранолазину, 120мг, тричі на добу ($n=78$); та плацебо тричі на добу ($n=79$). Після введення 30мг, 60мг та 120мг доз тричі на добу, середні пікові концентрації ранолазину у вигляді вільної основи у плазмі через 1год після введення дози становили 94нг/мл, 219нг/мл та 510нг/мл, відповідно, та середні залишкові концентрації у плазмі через 8год після введення дози становили 18нг/мл, 37нг/мл та 90нг/мл, відповідно.

Після 4-тижневої фази за дворазовим сліпим методом випробування на фізичне навантаження з обмеженням унаслідок появи симптомів було повторено через 1год (визначення пікового рівня) та 8год (визначення залишкового рівня) після введення експериментального лікарського засобу. Загальна тривалість фізичного навантаження при базовому рівні (\pm середня квадратична помилка середнього) становила $5,9\text{хв}\pm 0,2\text{хв}$ для групи, яка одержувала плацебо, та $6,4\text{хв}\pm 0,3\text{хв}$, $5,9\text{хв}\pm 0,3\text{хв}$ та $6,6\text{хв}\pm 0,2\text{хв}$ для груп, які одержували ранолазин у дозі 30мг, 60мг та 120мг, відповідно (Р-рівень симптомів, які проявляються). Після 4 тижнів лікування за дворазовим сліпим методом, порівняно до вихідних значень, через 1год після введення експериментального лікарського засобу (піковий ефект), загальна тривалість фізичного навантаження (\pm середня квадратична помилка середнього) зросла на $0,45\text{хв}\pm 0,2\text{хв}$ у групі, яка одержувала плацебо, та на $0,3\text{хв}\pm 0,2\text{хв}$, $0,6\text{хв}\pm 0,2\text{хв}$ та $0,5\text{хв}\pm 0,2\text{хв}$ у групах, які одержували ранолазин у дозі 30мг, 60мг та 120мг, відповідно (плацебо порівняно до ранолазину, Р-рівень симптомів, які проявляються). Періоди часу до 1мм зниження сегмента S-T при вихідному рівні були подібними у чотирьох групах та, після 4 тижнів лікування у кожній групі, значно підвищились на однаковий рівень через 1год після введення згаданих лікарських засобів. Подібні ж зміни спостерігались відносно моменту появи симптомів стенокардії. Через 8год після введення (залишковий ефект) між групами, які одержували плацебо та ранолазин, не спостерігалось різниць ні за загальним часом фізичних навантажень, ні за будь-якими іншими змінними фізичних навантажень. Порівняно до вихідних значень, кількість нападів стенокардії впродовж тижня та кількість і тривалість ішемічних епізодів впродовж 48-годинного спостереження за Холтером (Holter) значно зменшились на однакові величини у групах, які одержували плацебо та ранолазин.

Ці результати вказують на те, що лікування дигідрохлоридом ранолазину у дозі 30мг, 60мг та 120мг тричі на добу не забезпечувало ніяких переваг порівняно до плацебо. Результати згаданого дослідження також не показали позитивного впливу подібних доз ранолазину ні на ішемію серцевого м'яза, ні на ефективність фізичних навантажень, ні на напади стенокардії впродовж одноденного періоду життя пацієнтів зі стенокардією.

ПРИКЛАД 4

У цьому Прикладі оцінювали безпечність та протиішемічні ефекти високих рівнів ранолазину у плазмі на великій групі пацієнтів зі стенокардією та тривалість будь-яких ефектів при стабільному введенні доз за схемою двократного та трикратного введення лікарського засобу. У цьому Прикладі пацієнтів із хронічною стійкою стенокардією, які реагували на традиційні протистенокардіальні лікарські засоби, лікували за трьома схемами прийняття дигідрохлориду ранолазину: 267мг тричі на добу, 400мг двічі на добу та 400мг тричі на

добу лікарської форми негайного вивільнення Прикладу 1. Параметри випробування на фізичне навантаження та концентрації ранолазину у вигляді вільної основи визначали при пікових та залишкових рівнях у плазмі.

Методи

Це дослідження представляло собою плацебо-контрольовану фазу лікування з довільним розподіленням за дворазовим сліпим методом із чотирма різновидами лікування (плацебо, дигідрохлорид ранолазину, 400мг двічі на добу, дигідрохлорид ранолазину, 267мг тричі на добу та дигідрохлорид ранолазину, 400мг тричі на добу), чотирма послідовностями лікування та п'ятьма періодами лікування за подвійним сліпим методом упродовж тривалого періоду часу за схемою введення за латинським квадратом пацієнтів із попередньо встановленим діагнозом, які реагували на відомі протистенокардійні методи лікування та мали стабільний час фізичного навантаження.

Кандидатами вважались пацієнти-люди з хронічною стійкою стенокардією тривалістю щонайменше 3 місяці, які реагували на традиційні протистенокардійні методи лікування. На додаток до цього, пацієнти повинні були мати електрокардіографічне (ECG) підтвердження індукованої навантаженням ішемії, виходячи з горизонтального або спрямованого донизу зниження сегмента S-T ≥ 1 мм, яке зберігалось впродовж 3 послідовних скорочень серця під час випробування на стресове навантаження, та електрокардіограму, яка не перешкоджала тлумаченню змін сегмента S-T. Останній критерій конкретно виключав пацієнтів із гіпертрофією лівого шлуночка, передзбудженням, порушенням провідності або ритмом синусового вузла серця. Іншими критеріями виключення була нестійка стенокардія або інфаркт міокарда під час 3 попередніх місяців, серцева недостатність, віднесена до Класу III або IV за визначенням нью-йоркської асоціації кардіологів, суттєвий порок клапана серця або вроджений порок серця, які не піддавались коригуванню, потреба у дигоксиновій або тривалій нітратній терапії, лабільний цукровий діабет або інші серйозні захворювання, які могли б негативно вплинути на подальшу оцінку.

Згадані лікарські форми дигідрохлориду ранолазину негайного вивільнення (267мг тричі на добу, 400мг двічі на добу, 400мг тричі на добу) та плацебо вводили впродовж фази лікування. Пацієнти приймали одну капсулу, яка вміщувала 267мг або 400мг дигідрохлориду ранолазину або плацебо о 8:00 ранку, 4:00 після обіду, 8:00 після обіду та 12:00 ранку. Усі капсули за зовнішнім виглядом були ідентичними. Пацієнтів довільно розподіляли до 1 з 4 послідовностей лікування; на кожну послідовність припадало по 25% пацієнтів. Кожну обробку здійснювали впродовж 1 тижня; одну обробку повторювали впродовж п'ятого 1-тижневого періоду.

Для визначення придатності пацієнтів, які одержували свої звичайні протистенокардійні лікарські засоби, піддавали відбірковому випробуванню на фізичне навантаження на тупчаку (ETT-1) за модифікованим за способом Брюса (Bruce) протоколом Шеффілда (Sheffield). У разі, коли час до початку нападу стенокардії був ≥ 3 хв, але ≤ 13 хв, прийняття протистенокардійного лікарського засобу припиняли та розпочинали введення плацебо за одноразовим сліпим методом. Через 1-2 тижні пацієнтів знову піддавали ще одному випробуванню на фізичне навантаження на тупчаку (ETT-2). У разі, якщо час до початку нападу стенокардії зменшувався на 1хв порівняно до ETT-1, вважали, що згаданий пацієнт пройшов перше кваліфікаційне випробування на фізичне навантаження на тупчаку (ETT). У разі, якщо скорочення часу до початку нападу стенокардії було не більше 1хв, могли припинити введення другого протистенокардійного лікарського засобу та повторити вищезгадану послідовність. У разі необхідності за цією процедурою для визначення придатності пацієнта могли припинити введення третього протистенокардійного лікарського засобу. Нітроти тривалої дії завжди відміняли першими; пацієнтам, які не одержували нітратів тривалої дії, відміняли введення бета-блокаторів та антагоністів кальцію у будь-якій послідовності. Пацієнтів, які пройшли перше кваліфікаційне ETT (ETT-2), піддавали другому кваліфікаційному ETT (ETT-3), під час якого згаданий час до початку нападу стенокардії повинен був знаходитись у межах $\pm 15\%$ від часу, який спостерігався під час ETT-2. На додаток до цього, під час кожного зі згаданих кваліфікаційних ETT повинні були реєструватися електрокардіографічні симптоми ішемії (горизонтальне або спрямоване донизу зниження сегменту S-T ≥ 1 мм упродовж 3 послідовних скорочень серця). У дослідженні приймали участь пацієнти, які задовольняли згаданим критеріям.

Після кожного 1-тижневого періоду пацієнти вранці повертались до лабораторії, де здійснювалось випробування на фізичне навантаження, щонайменше через 1год після легкого сніданку для проведення ETT. Це випробування було позначено як залишкове ETT; залишковим ETT кожен пацієнт піддавався у один і той же самий час дня. Після завершення залишкового ETT кожен пацієнт із витяжної прозорої упаковки та сліпим методом одержував наступний запланований лікарський засіб, який застосовувався цього тижня. Інше ETT здійснювали через 1год після введеної дози. Це ETT було позначено як пікове ETT. Проби крові відбирали при залишкових (приблизно через 8год після введення дози лікарського засобу) та при пікових (через 1год після введення дози лікарського засобу) концентраціях. Під час здійснення згаданого дослідження регулярно проводили інші стандартні лабораторні тести.

Тиск крові (манжета сфігмоманометру) та частоту серцевих скорочень визначали перед усіма ETT, під час ETT, на останній хвилині кожного етапу випробування, на початку нападу стенокардії, під час максимального фізичного навантаження та під час відновлення (кожної хвилини впродовж 4хв, потім кожні 5хв, доки значення не повертались до вихідного рівня). Частоту серцевих скорочень також постійно контролювали і стандартні електрокардіограми у 12 відведеннях робили безпосередньо перед фізичним навантаженням із пацієнтом, який стояв на тупчаку, у кінці кожного етапу фізичного навантаження, під час максимально стерпного фізичного навантаження та на момент завершення фізичного навантаження.

У наведеній нижче Таблиці 2 вказаний середній час фізичного навантаження на тупчаку для 3 необхідних змінних фізичного навантаження під час уведення плацебо та впродовж схем прийняття лікарського засобу у різних дозах (ранолазин-плацебо).

Таблиця 2

Дані випробувань на фізичне навантаження для усіх пацієнтів при максимальній та залишковій

концентраціях

Обробка					
Середня змінна фізичного навантаження (усі пацієнти, хв)		Плацебо, подвійний сліпий метод	Ранолазин, 400мг, двічі на добу	Ранолазин, 267мг, тричі на добу	Ранолазин, 400мг, тричі на добу
Час до початку нападу стенокардії	Пікова концентрація	9,01	9,33	9,40	9,33
	Залишкова концентрація	8,58	8,77	8,78	8,65
Тривалість фізичного навантаження	Пікова концентрація	10,67	10,83	10,87	10,84
	Залишкова концентрація	10,50	10,55	10,56	10,60
Час до 1мм зниження сегмента S-T	Пікова концентрація	9,58	9,86	9,99	9,94
	Залишкова концентрація	9,04	9,22	9,22	9,31

Під час пікових концентрацій ранолазину у плазмі, усі параметри ЕТТ при ішемії збільшились порівняно до плацебо і, найбільш наглядно, час до початку 1мм зниження сегмента S-T. Під час аналізу усіх пацієнтів, збільшення часу до початку нападу стенокардії, порівняно до плацебо, коливалось у межах від 0,32хв до 0,39хв ($p \leq 0,01$), та час до початку 1мм зниження сегмента S-T коливався у межах від 0,28хв до 0,41хв ($p \leq 0,02$) для кожної з 3 схем прийняття ранолазину та усіх змішаних схем. Крім того, загальна тривалість фізичного навантаження значно зросла для усіх змішаних схем і для кожної схеми прийняття лікарського засобу спостерігались тенденції однакового напрямку та величини. За результатами аналізу кожного протоколу, кожен з 3 параметрів ЕТТ збільшився ($p \leq 0,01$) для усіх змішаних схем прийняття ранолазину. Усі окремі схеми прийняття ранолазину значно подовжили час до 1мм зниження сегмента S-T; щодо часу до початку нападу стенокардії та тривалості фізичного навантаження, було визначено незначні тенденції подібного напрямку та пропорцій. Узагалі, результати аналізу кожного протоколу, за виключенням величини ефекту, видавались дещо більшими у разі монотерапії.

При залишкових концентраціях у плазмі, ранолазин мав менший ефект на параметри ЕТТ. Результати аналізу усіх пацієнтів та кожного протоколу були відносно постійними та демонстрували тенденцію до підвищення часу фізичного навантаження. Однак рівня статистичної значущості досягнув лише час до 1мм зниження сегменту S-T для усіх змішаних схем прийняття ранолазину при аналізі усіх пацієнтів.

Зважаючи на більш виражене підвищення параметрів фізичного навантаження, яке спостерігалось у разі монотерапії ранолазином, аналізу було піддано реакції на ранолазин серед пацієнтів, які одночасно одержували різні протистенокардійні лікарські засоби. Цим аналізам post-hoc було піддано дані, які було одержано при максимальній концентрації ранолазину, коли найбільш очевидними були ефекти поліпшення часу фізичного навантаження. Оскільки на кваліфікаційному етапі за одноразовим сліпим методом було, у першу чергу, припинено введення нітратів тривалої дії, на етапі лікування за дворазовим сліпим методом пацієнти, які приймають нітрати тривалої дії, участі не приймали. З-посеред пацієнтів із даними пікової ефективності, 34% (107/312) пацієнтів під час обробки за дворазовим сліпим методом одержували бета-блокатори та 24% (75/312) одержували антагоністи кальцію.

Параметри випробувань на фізичне навантаження поліпились при пікових концентраціях ранолазину (ранолазин-плацебо) незалежно від того, одержували пацієнти бета-блокатори або ні. Ці поліпшення були дещо більшими за величиною у 205 пацієнтів, які не одержували бета-блокаторів, порівняно до 107 пацієнтів, які одержували бета-блокатори. Однак різниці між пацієнтами, які одержували бета-блокатори, та пацієнтами, які бета-блокатори не одержували, не досягли рівня статистичної значущості для жодного параметра фізичного навантаження. У пацієнтів, які не одержували бета-блокаторів, усі параметри фізичного навантаження значно поліпились при кожній з 3 схем прийняття ранолазину, а також у разі усіх змішаних схем прийняття ранолазину. Подібні тенденції спостерігались у меншій кількості пацієнтів, які одержували бета-блокатори. Під час аналізу даних із фізичного навантаження пацієнтів, які приймали антагоністи кальцію, порівняно до пацієнтів, які антагоністів кальцію не приймали, було одержано подібні ж результати.

У наведеній нижче Таблиці 3 узагальнено середні пікові та залишкові концентрації ранолазину у плазмі у одиницях, відповідних основі дигідрохлориду ранолазину для усіх пацієнтів за статтю та для кожної схеми прийняття лікарського засобу.

Таблиця 3

Середні (\pm середнє квадратичне відхилення) концентрації ранолазину у плазмі за схемою прийняття лікарського засобу

	Ранолазин, 400мг, двічі на добу	Ранолазин, 267мг, тричі на добу	Ранолазин, 400мг, тричі на добу
Пікова концентрація (нг/мл)			
Усі пацієнти	1882 (1094)	1346 (823)	2128 (1198)
Чоловіки	1762 (999)	1261 (774)	1917 (1046)
Жінки	2171 (1253)	1594 (904)	2654 (1385)
Залишкова концентрація (нг/мл)			
Усі пацієнти	235 (288)	316 (336)	514 (500)
Чоловіки	235 (264)	316 (336)	518 (494)
Жінки	235 (342)	316 (340)	505 (517)

Середні пікові концентрації у плазмі коливались у межах від 1346нг/мл до 2128нг/мл ранолазину у вигляді вільної основи. Схему прийняття 400мг тричі на добу пов'язували з найвищими концентраціями ранолазину у плазмі. Середні залишкові концентрації ранолазину у плазмі коливались у межах від 235нг/мл до 514нг/мл. Середні пікові концентрації ранолазину у плазмі були дещо вищими у жінок, аніж у чоловіків, однак у разі залишкових концентрацій очевидних різниць концентрацій у плазмі за статтю не спостерігалось.

При пікових концентраціях ранолазину у плазмі, статистично значущих різниць між будь-якими схемами прийняття ранолазину та плацебо для подвійного продукту не спостерігалось. Подібним же чином, при залишкових концентраціях ранолазину у плазмі, статистично значущих різниць серед 3 схем прийняття ранолазину та плацебо за результатами аналізу кожного протоколу для подвійного продукту у положенні стоячи або під час максимального фізичного навантаження не спостерігалось.

Результати цього дослідження дозволяють припустити, що ранолазин є ефективною протистенокардіною та протиішемічною сполукою у пацієнтів із хронічною стійкою стенокардією. При пікових концентраціях у плазмі три схеми прийняття ранолазину забезпечували підвищений час до початку нападу стенокардії та тривалість фізичного навантаження, а також час до 1мм зниження сегмента S-T, який дорівнював у середньому приблизно 0,33хв, порівняно до часу, який спостерігався у разі плацебо. Поліпшення параметрів фізичного навантаження спостерігалось у цьому дослідженні не лише у пацієнтів, які одночасно одержували протистенокардійні лікарські засоби (наприклад, бета-блокатори та антагоністи кальцію), але також і у підгрупі, яка піддавалась лише монотерапії ранолазином. В останніх згаданих пацієнтів ефект лікування видавався дещо більшим за величиною. Це дозволяє зробити припущення, що ранолазин може також бути придатним для здійснення монотерапії у пацієнтів із хронічною стійкою стенокардією.

Гемодинамічні дані вказують на те, що поліпшення параметрів фізичного навантаження при пікових концентраціях ранолазину у плазмі не пов'язувалось зі змінами тиску крові або частоти серцевих скорочень. Негемодинамічний механізм дії ранолазину, таким чином, відрізняється від механізму дії інших протистенокардійних лікарських засобів, які знаходяться зараз у клінічному застосуванні.

Найважливіше полягає у тому, що нами було задокументовано те, що протистенокардійний та протиішемічний впливи препарату ранолазину негайного вивільнення, яка піддавалась дослідженню, не зберігалися впродовж інтервалів між прийняттям цього препарату. Незважаючи на те що час до початку зниження сегмента S-T ішемічного типу було значно подовжено та спостерігались тенденції подібного ж напрямку відносно інших параметрів ЕТТ, згаданий ефект був мінімальним при залишкових концентраціях ранолазину у плазмі. Середні пікові концентрації ранолазину у вигляді вільної основи у плазмі коливались у межах від 1346нг/мл до 2128нг/мл, у той час як середні залишкові концентрації у плазмі коливались у межах від 235нг/мл до 514нг/мл. Видається очевидним, що підвищені середні концентрації ранолазину у плазмі, які спостерігались при пікових концентраціях, пов'язуються з клінічно значущими протистенокардійними та протиішемічними ефектами, у той час як цього не спостерігалось у разі залишкових концентрацій.

Виходячи з результатів цього експерименту ймовірно, що порогова концентрація ранолазину у вигляді вільної основи у плазмі для протиішемічної активності, яку було визначено під час ЕТТ, знаходиться вище за приблизно 550нг/мл. На додаток до цього, ймовірно, що концентрації ранолазину у плазмі повинні підтримуватись на згаданому пороговому рівні або вище цього рівня під час інтервалів між прийняттям лікарського засобу для забезпечення протистенокардійної та протиішемічної активності при фізичному навантаженні під час згаданого інтервалу.

Ранолазин добре переносився при концентраціях у плазмі, які було досягнуто під час здійснення цього дослідження. Частота виникнення побічних ефектів не різнилась між схемами прийняття ранолазину та плацебо і не спостерігалось пов'язаних із лікарським засобом змін електрокардіографічних інтервалів або комплексної морфології. На додаток до цього, не спостерігалось клінічно значущих змін у концентраціях глюкози у крові, рівнях ліпідів або результатах функціональних тестів печінки, що дозволяє зробити припущення про те, що метаболічний ефект ранолазину не розповсюджується на системне регулювання глюкози або ліпідний метаболізм.

Ранолазин поліпшує параметри фізичного навантаження без вираженого впливу на частоту серцевих скорочень та тиск крові у пацієнтів із хронічною стійкою стенокардією. Можливо, що для виявлення згаданих протистенокардійних та протиішемічних ефектів необхідно одержати порогову концентрацію ранолазину у плазмі, яка перевищує приблизно 550нг/мл. Ранолазин добре переноситься у широкому діапазоні концентрацій у плазмі. Для повної оцінки цієї нової метаболічної концепції лікування ішемії необхідним є проведення додаткових досліджень із більшими дозами препарату пролонгованої дії.

ПРИКЛАД 5

І. Порівняння лікарської форми негайного вивільнення та лікарських форм пролонгованої дії in vitro

Лікарську форму негайного вивільнення, яку було одержано за Прикладами 2А-2С, піддавали випробуванню на приладі для визначення розчинення Apparatus 2 за фармакопеєю США із застосуванням 900мл 0,1М хлористоводневої кислоти як рідини для розчинення, з метою імітування розчинення у шлунку.

Таблиця 4

Час(години)	Відсоток розчинення лікарської форми			
	Лікарська форма			
	Негайного вивільнення	А	В	С
0,25	88,1			
0,5	100,5	13,9	17,6	17,5
1	101,7	19,9	26,0	25,7
2		27,8	47,5	35,9

4		39,0	69,2	48,4
8		52,4	90,1	64,7
12		61,6	99,6	74,2
24		80,8	105,6	95,4

Результати, наведені в таблиці, показують, що у той час як лікарська форма негайного вивільнення повністю розчинилась впродовж не більше ніж 0,5год (як і очікувалось для лікарської форми негайного вивільнення), лікарські форми пролонгованої дії А, В та С демонстрували тривале розчинення при низькому рівні рН, що є бажаним для лікарської форми пролонгованої дії.

II. Порівняння лікарської форми негайного вивільнення та лікарських форм пролонгованої дії А, В та С in vivo

Разові дози лікарської форми негайного вивільнення, яку було одержано за Прикладом 1, та лікарської форми пролонгованої дії А та В, які було одержано за Прикладом 2, вводили одинадцяти здоровим волонтерам та концентрації ранолазину у вигляді вільної основи у плазмі згаданих волонтерів визначали через 0хв, 20хв, 40хв, 60хв, 90хв та 120хв, кожної години до 6год, двічі на годину до 18год та через 24год після введення (лише лікарські форми пролонгованої дії). Одержані результати представлено у Таблиці 5:

Таблиця 5

	Лікарська форма			
	Негайного вивільнення	А	В	С
C_{max} (Середнє квадратичне відхилення) (нг/мл)	1940 (807)	753 (264)	657 (316)	925(747)
C_{trough} (Середнє квадратичне відхилення) (нг/мл)	165 (111)	158 (114)	182 (110)	290 (163)
T_{max} (Середнє квадратичне відхилення) (год)	1,27 (0,5)	4,09 (1,14)	4,05 (1,31)	6,55 (2,93)
AUC_{0-24} (Середнє квадратичне відхилення) (нг·год/мл)	6530	5640	5280	5820

Очевидним із Таблиці 5 є те, що лікарські форми пролонгованої дії А, В та С за цим винаходом демонструють такі властивості розчинності, які роблять їх придатними для введення ранолазину двічі на добу.

ПРИКЛАД 6

У цьому Прикладі наведено опис "перевернутого" плану експерименту з одноразовою зростаючою дозою для оцінки безпечності та фармакокінетичного профілю одноразової пероральної дози лікарської форми пролонгованої дії ранолазину у вигляді основи Прикладу 2D. Людей розділили на три групи. Група 1 одержувала лікарську форму пролонгованої дії ранолазину у дозі 500мг, 750мг та 1000мг. Група 2 одержувала лікарську форму пролонгованої дії ранолазину у дозі 1250мг та 1750мг. Група 3 одержувала лікарську форму пролонгованої дії ранолазину у дозі 1500мг та 2000мг. Кожна група мала також довільну фазу плацебо. Середні фармакокінетичні параметри після одноразових пероральних доз лікарської форми пролонгованої дії ранолазину докладно показані в Таблиці 6:

Таблиця 6

Середні (±середнє квадратичне відхилення) фармакокінетичні параметри (n=8, за виключенням *, де n=7)					
Доза лікарської форми пролонгованої дії (мг)	Група	C_{max} (нг/мл)	C_{trough} (нг/мл)	T_{max} (год)	$AUC_{0-30год}$ (нг·год/мл)
500	1	883±353	382±251	4,63±1,19	9380±4250
750	1	1300±1060	455±353	4,25±0,886	12500±9000
1000	1*	1610±959	695±438	5,71±2,14	18100±9630
1250	2	2210±716	943±541	6,21±3,52	25000±8090
1500	3	1980±1050	1070±754	4,75±0,886	25400±16000
1750	2	3670±1570	2400±1260	5,25±2,31	49200±18200
2000	3	2440±1120	1640±937	5,21±2,30	35400±19100

Фармакокінетичні результати, які наведено у Таблиці 6, вказують на те, що ранолазин повільно вивільнювався з лікарської форми пролонгованої дії, унаслідок чого абсорбування ранолазину обмежувалось швидкістю розчинення. Наслідком цього були пролонговані профілі часової залежності концентрації лікарського засобу у плазмі, які спостерігались при усіх рівнях доз, причому пікові рівні у плазмі спостерігались через 4-6год після введення дози лікарського засобу. У діапазоні доз від 500мг до 2000мг середні значення C_{max} та $AUC_{0-30год}$ зростали приблизно пропорційним до дози чином, хоча у межах Групи 2 спостерігалось деяке відхилення від пропорційності.

ПРИКЛАД 7

У цьому Прикладі наведено докладний опис плацебо-контрольованого "перевернутого" плану експерименту на волонтерах за подвійним сліпим методом із багаторазовою зростаючою дозою для оцінки дворазового на добу введення дози лікарського засобу. Шість пацієнтів упродовж 4 днів одержували лікарську форму ранолазину пролонгованої дії, яку було одержано за Прикладом 2D, у дозі 500мг, 750мг та 1000мг двічі на добу, і з ранковою дозою на 5 день. Фармакокінетичні результати наведено у Таблиці 7:

Таблиця 7

Фармакокінетичні параметри ранолазину на 5 день (середнє значення±середнє квадратичне відхилення)

Параметр	Лікарська форма пролонгованої дії ранолазину, 500мг, двічі на добу (n=7)	Лікарська форма пролонгованої дії ранолазину, 750мг, двічі на добу (n=7)	Лікарська форма пролонгованої дії ранолазину, 1000мг, двічі на добу (n=7)
C _{max} (нг/мл)	1760±715	2710±657	3660±1090
T _{max} (год)	2,00±1,15	4,33±1,62	4,17±2,48
C _{min} (нг/мл)	585±340	1260±501	1960±812

Відповідно до Таблиці 7, ранолазин повільно вивільнювався з лікарської форми пролонгованої дії, унаслідок чого фармакокінетичні параметри обмежувались швидкістю розчинення. Наслідком цього були пролонговані профілі часової залежності концентрації лікарського засобу у плазмі при усіх рівнях доз, причому пікові рівні у плазмі спостерігались через 2-4 год після введення дози лікарського засобу.

Ці результати вказують на те, що придатні рівні ранолазину у плазмі можна одержати у людей у разі введення лікарської форми пролонгованої дії двічі на добу.

ПРИКЛАД 8

У цьому Прикладі було зроблено оцінку безпечності та стерпності введення лікарських форм рацемічної суміші ранолазину у вигляді вільної основи, як у Прикладі 2D. Було визначено також індивідуальні та середні концентрації рацемічної суміші ранолазину та його енантиомерів, (R)-(+)-N-(2,6-диметилфеніл)-4-[2-гідрокси-3-(2-метоксифенокси)-пропіл]-1-піперазинацетаміду та (S)-(-)-N-(2,6-диметилфеніл)-4-[2-гідрокси-3-(2-метоксифенокси)-пропіл]-1-піперазинацетаміду, у плазмі людини.

Це дослідження здійснювали зі зростаючими дозами лікарської форми ранолазину пролонгованої дії. Перед та у інтервалах під час та після періоду введення доз лікарського засобу відбирали проби крові для аналізу на ранолазин та постійно контролювали тиск крові, частоту серцевих скорочень, електрокардіограми та симптоми. Узагальнені дані перевіряли після кожної фази перед переходом до наступної фази дослідження.

Вісім пацієнтів, усі здорові волонтери-чоловіки у віці від 18 років до 40 років, розпочали та усі дійшли до кінця цього дослідження і були доступними для аналізу фармакокінетичних параметрів та параметрів безпеки. Кожному з пацієнтів вводили ранолазин у вигляді вільної основи різних типів у формі таблеток пролонгованої дії, у тому числі 500мг та 750мг таблетки або, у разі необхідності, відповідну кількість плацебо (2x750мг плюс 1x500мг) для одержання пероральних дозованих форм у 1500мг та 2000мг.

На кожній фазі: одна доза двічі на добу впродовж чотирьох днів з одноразовою дозою на 5 день. На 5 день кожний волонтер піддавався обстеженню з метою визначення повного фармакокінетичного профілю, у тому числі тиску крові (BP) у положенні лежачи на спині та стоячи, частоти серцевих скорочень, електрокардіографічних даних, побічних явищ, клінічних хімічних та гематологічних результатів, результатів аналізу сечі.

Кожен рівень дози перевіряли на стабільність із використанням C_{48год}, C_{72год}, C_{96год} та log-перетворених даних за допомогою коваріаційного аналізу та шляхом перевірки, чи суттєво відрізнявся (що визначалось як p<0,05) коефіцієнт часу від 0. Ці перевірки здійснювали із застосуванням двобічно обмеженого t-критерію Стюдента з оцінками змінності з моделей дисперсійного аналізу. Стабільний стан оцінювали також шляхом порівняння середніх значень для C_{48год}, C_{72год}, C_{96год}, із використанням змішаних ефектів моделі дисперсійного аналізу та неперетворених та log-перетворених даних. Для гемодинамічних параметрів, середні значення перед введенням дози у перший день та дані п'ятого дня порівнювали для різних обробок за допомогою двобічно обмежених t-критеріїв Стюдента із застосуванням оцінок змінності зі змішаних ефектів моделей дисперсійного аналізу. Для порівняння обробок вираховували 90% та 95% довірчі інтервали. Численні порівняння не підганялись.

Середні значення та середні квадратичні відхилення фармакокінетичних параметрів ранолазину у вигляді вільної основи 5 дня докладно наведено у Таблиці 8, яку представлено далі. Стабільні рівні ранолазину у вигляді вільної основи у плазмі було досягнуто на 4 день. Серед інтервалів між прийняттями лікарського засобу спостерігалось повільне підвищення до максимальних рівнів зі значеннями t_{max} у межах від 1 год до 6 год після введення дози. У подальшому рівні повільно падали з незначними коливаннями рівнів у плазмі впродовж інтервалу між прийняттями лікарського засобу. Після введення численних доз цієї лікарської форми пролонгованої дії, різниць у фармакокінетичних параметрах згаданих (+)R та (-)S енантіомерів ранолазину виявлено не було.

Таблиця 8

Фармакокінетичні параметри лікарської форми рацемічної суміші (RS), (+)R та (-)S ранолазину пролонгованої дії на 5 день

Параметр	Лікарська форма пролонгованої дії, 1500мг, двічі на добу			Лікарська форма пролонгованої дії, 2000мг, двічі на добу
	Рацемічна суміш (RS) ранолазину	(+)R ранолазин	(-)S ранолазин	рацемічна суміш (RS) ранолазину
C _{max} (нг/мл)	5284±2434	2909±1308	2944±1426	7281±2700
C _{min} (нг/мл)	2932±1918	1436±1046	1514±1201	4149±2228
Median t _{max} (год)	4,00	4,00	4,00	4,00
C _{96год} (нг/мл)	3656±1918	2009±1137	2399±1205	5042±1797
C 108 т Л НГ/МЛ)	2942±1937	1447±1071	1541±1260	4398±2396
AUC _{96-108год} (нг·год/мл)	49516±23945	25731±13385	25407±148849	68459±25842
C _{ave} (нг/мл)	4126±1995	2144±1115	2201±1237	5705±2153
Ступінь коливання	0,664±0,336	0,833±0,402	0,824±0,443	0,591±0,240

У деяких пацієнтів різко проявлялась симптоматика під час визначення повного тиску крові при введенні ранолазину у дозі 1500мг (n=3 з 8) та 2000мг (n=2 з 8), як правило, через 2-6год після введення дози. Статистично значуще зниження ортостатичного систолічного тиску крові було зареєстроване на 5 день при дозі 1500мг (-9,8мм рт. ст.; через 4год після введення дози) та 2000мг (-8,4мм рт. ст.; через 6год після введення дози). Незважаючи на те що картина негативних явищ була подібною при введенні ранолазину та плацебо, головний біль, запаморочення голови та закупорка носа виявилися більш поширеними явищами у разі введення ранолазину.