



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94916 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ ТРАЗОДОНУ ДЛЯ ВВЕДЕННЯ ОДИН РАЗ НА ДЕНЬ

1

(21) a200804463

(22) 11.09.2006

(24) 25.06.2011

(86) PCT/CA2006/001484, 11.09.2006

(31) 60/715,162

(32) 09.09.2005

(33) US

(46) 25.06.2011, Бюл.№ 12, 2011 р.

(72) ЖЕРВЕ СОНЯ, СА, СМІТ ДЕЙМОН, СА, РАХМУНІ МІЛУ, СА, КОНТАМЕН ПОЛІН, FR, УЗЕРУРУ РАШИД, СА, МА МІ ЛІНХ, СА, ФЕРРАДА АНДЖЕЛА, СА, СУЛІ ФУЗІЯ, СА

(73) ЛАБОФАРМ ІНК., СА, ЛАБОФАРМ ЮРОП ЛІМІТЕД, ІЕ, ЛАБОФАРМ (БАРБАДОС) ЛІМІТЕД, ВВ

(56) CA 2414349 A1, 10.01.2002

CA 2433668 A1, 06.06.2002

CA 2503155 A1, 06.05.2004

CA 2503361 A1, 06.05.2004

MOON C.A. ET AL.: 'Efficacy and tolerability of controlled-release trazodone in depression: a large multicentre study in general practice' CURR. MED. RES. OPIN. vol. 12, no. 3, 1990, pages 160 - 168

FABRE L.F.: 'Trazodone dosing regimen: experience with single daily administration' J. CLIN. PSYCH. vol. 51, no. SUPPL., September 1990, pages 23 - 26

BROOKS D. ET AL.: 'Trazodone, a comparison of single night-time and divided daily dosage regimens' PSYCHOPHARMACOL. vol. 84, no. 1, 1984, pages 1 - 4

(57) 1. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення для перорального введення один раз на день, де композиція містить:

від приблизно 15 % до приблизно 60 % по масі тразодону або його фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру, і

від приблизно 15 % до приблизно 85 % по масі наповнювача для контрольованого вивільнення, де наповнювач для контрольованого вивільнення містить поперечно зшитий високоамілозний крохмаль в кількості від приблизно 20 % до приблизно 50 % по масі композиції, який при введенні ссавцеві дозволяє тразодону або його фармацевтично прийнятній солі або складному ефіру підтримувати

2

ефективну концентрацію в плазмі від щонайменше приблизно однієї години до щонайменше приблизно 24 годин після первинного введення.

2. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 1, де концентрація в плазмі є ефективною при лікуванні депресії у ссавця.

3. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 1 або 2, де концентрація в плазмі є ефективною при лікуванні розладу сну у ссавця.

4. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за будь-яким з пп. 1-3, де композиція містить гідрохлорид тразодону.

5. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за будь-яким з пп. 1-4, де наповнювач для контрольованого вивільнення забезпечує концентрацію тразодону в плазмі між приблизно 50 нг/мл і приблизно 3000 нг/мл, яка залишається фактично постійною протягом періоду, який триває від близько однієї години після введення до близько 24 годин.

6. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 1, де композиція містить 150 мг гідрохлориду тразодону.

7. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 6, де концентрація тразодону в плазмі, досягнута за одну годину після прийому всередину, становить між приблизно 150 нг/мл і приблизно 500 нг/мл.

8. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 1, де композиція містить 300 мг гідрохлориду тразодону.

9. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 8, де концентрація тразодону в плазмі через годину після прийому всередину становить від приблизно 300 нг/мл до приблизно 1000 нг/мл.

10. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за будь-яким з пп. 1-9, де композиція містить від приблизно 20 % до приблизно 50 % по масі тразодону або його фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру і від приблизно 20 % до приблизно 50 % по масі наповнювача для контрольованого вивільнення.

(13) C2

(11) 94916

(19) UA

11. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 10, де композиція містить від приблизно 35 % до 50 % по масі тразодону або його фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру і від приблизно 15 % до 50 % по масі наповнювача для контрольованого вивільнення.

12. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за будь-яким з пп. 1-11, де наповнювач для контрольованого вивільнення містить поперечно зшитий високоамілозний крохмаль.

13. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 12, де поперечно зшитий високоамілозний крохмаль містить між приблизно 65 % і 75 % по масі амілози і поперечно зшитий оксихлоридом фосфору.

14. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 13, де поперечно зшитий високоамілозний крохмаль містить бічні ланцюги гідроксипропілу.

15. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 14, де поперечно зшитий високоамілозний крохмаль желатинований.

16. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за будь-яким з пп. 1-14, де композиція додатково містить фармацевтичну добавку.

17. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 16, де фармацевтична добавка вибрана зі зв'язуючої речовини, солюбілізуючого компонента, підкислювача, пороутворювальної речовини, пом'якшувального компонента і речовини, що сприяє ковзанню.

18. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 17, де зв'язуюча речовина містить гідроксипропілметилцелюлозу.

19. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 17, де солюбілізуючий компонент вибраний з повідону або цетилпіридіумхлориду.

20. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 17, де підкислювач містить альгінову кислоту.

21. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 17, де пороутворююча речовина містить сахарозу.

22. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 17, де пом'якшувальний компонент містить стеарилфумарат натрію.

23. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 17, де речовина, що сприяє ковзанню, містить колоїдний діоксид кремнію.

24. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за пп. 1, 2 або 3, де ссавець є суб'єктом.

25. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення, що містить від приблизно 15 % до приблизно 60 % по масі тразодону, від приблизно 20 % до приблизно 50 % по масі поперечно зшитого високоамілозного крохмалю, від приблизно 10 % до приблизно 25 % по масі гідроксипропілметилцелюлози, приблизно від 0 % до приблизно 5 % по масі цетилпіридіумхлориду, приблизно від 0 % до приблизно 20 % по масі альгінової кислоти, від приблизно 1 % до приблизно 5 % по масі стеарилфумарату натрію і до приблизно 1 % по масі колоїдного діоксиду кремнію.

26. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за будь-яким з пп. 1-25, де композиція являє собою композицію у формі таблетки.

27. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 26, де таблетка сформована у вигляді капсули.

28. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 27, де таблетка у формі капсули містить приблизно 300 мг тразодону.

29. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за будь-яким з пп. 1-28, яка пристосована для введення перед сном.

30. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за п. 29, де композиція фактично забезпечує відсутність сонливості в суб'єкта приблизно 8 годин після перорального введення в порівнянні з повторними введеннями композиції швидкого вивільнення тразодону.

31. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за будь-яким з пп. 1-30 для лікування депресії.

32. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за будь-яким з пп. 1-30 для одержання композиції, придатної для лікування депресії.

33. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за будь-яким з пп. 1-30 для лікування розладу сну.

34. Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення за будь-яким з пп. 1-30 для одержання композиції, придатної для лікування розладу сну.

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід належить до антидепресанту тразодону і, зокрема, до складу тразодону для введення один раз на день, і до його застосування для лікування депресії і певних розладів сну.

Передумови винаходу

Тразодон є антагоністом/інгібітором зворотно-го захоплення рецептора серотоніну-2, який також приводить до зменшення рівнів позаклітинної γ -аміномасляної кислоти (GABA) в корі головного мозку через блокаду рецепторів 5-гідрокситриптамін 2A (5-HT_{2A}). Це зменшення супроводжується посиленням вивільнення 5-HT. Збільшені дози тразодону інгібують транспорт 5-HT, і це інгібування поглинання приводить до до-

даткового збільшення рівнів 5-HT. Вважають, що цей подвійний механізм може бути відповідальний за антидепресантні властивості тразодону. Більш того взаємодія між GABA-ергічною і серотонінергічною системами може пояснити його седативні, анкіолітичні властивості.

Тразодон являє собою, таким чином, психотропну сполуку з седативними і антидепресантними властивостями. Він швидко всмоктується з верхнього відділу шлунково-кишкового тракту і екстенсивно метаболізується після орального введення. Звичайно його застосовують для зменшення симптомів депресії, таких як відчуття смутку, непридатності або провини; втрата інтересу до повсякденної діяльності; зміна в апетиті; втома; думки про

смерть або самогубство; і безсоння. Тразодон також можна застосовувати для інших призначень, які детально описані в галузі, що розглядається.

Тразодон являє собою похідне триазолпіриди-ну з формулою, яка показана у його звичайно за-стосовуваній формі гідрохлориду. Приготування цієї сполуки було уперше розкрито в U.S. Patent No. 3381009, виданому G. Palazzo et al. в 1968 році. Розчинність тразодону залежить від pH і має $pK_a=6,74$ у воді. Як результат, тразодон добре розчинний в кислому середовищі (яке виявляється в шлунку і верхньому відділі кишечника), тобто істотно нижчий його pK_a . Навпаки, коли pH пере-вищує його pK_a , то його розчинність є дуже низь-кою, наприклад, при нейтральних і лужних умовах нижніх відділів кишечника. Така нерозчинність, безумовно, впливає на його розчинення і, таким чином, на придатність лікарського засобу для всмоктування в нижньому відділі кишечника. Вва-жають, що ці властивості можуть перешкоджати розробці форм тразодону тривалої дії (наприклад, більше 8 годин), для яких потрібне фактично рів-номірне всмоктування по всій довжині шлунково-кишкового тракту, зокрема, всмоктування при про-ходженні через верхній і нижній відділи кишечника.

Як і у разі багатьох лікарських засобів, тразо-дон звичайно призначають в формі швидкого виві-льнення для застосування два (BID) або три рази (TID) на день, з всіма незручностями і недоліками, які це викликає. Наприклад, BID або TID дозування в формі швидкого вивільнення тразодону приво-дить до концентрації лікарського засобу в крові, яка не залишається всередині так званого терапе-втичного вікна і яка, таким чином, може бути пов'я-зана із збільшеними ризиками негативних ефектів, що залежать від дози при досягненні високих рів-нів, або зменшенням міри ефективності при дося-гненні низьких рівнів. Крім того, багаторазові що-денні дози можуть приводити до деяких періодів сонливості протягом дня, пов'язаних з піковими концентраціями тразодону, що мають місце відра-зу після введення.

У результаті, існує потреба в композиції тра-зодону для застосування один раз на день (OAD), щоб від єдиної таблетки швидко досягалася і під-тримувалася стабільна, ефективна концентрація протягом 24 годин і більше, профіль вивільнення якої не залежить від pH, з тим, щоб тразодон міг рівномірно всмоктуватися фактично по всій дов-жині верхнього і нижнього відділів шлунково-кишкового тракту, тим самим зменшуючи частоту виникнення і тяжкість побічних ефектів, таких як сонливість, протягом дня.

Розкриття винаходу

Винахід описує фармацевтичну композицію уповільненого вивільнення для орального введен-ня один раз на день тразодону або його похідного. Композиція містить від приблизно 15% до прибли-зно 60% по масі тразодону або його похідного, і від приблизно 15% до приблизно 85% масових проце-нтів наповнювача для контрольованого вивільнен-ня. Наповнювач для контрольованого вивільнення, при оральному введенні ссавцеві, наприклад су-б'єкту, дозволяє тразодону або його похідному досягати ефективної концентрації в плазмі від що-

найменше приблизно 1 години до приблизно 24 годин після первинного введення. При певних умовах наповнювач для контрольованого вивіль-нення забезпечує по суті pH-незалежне контро-льованого вивільнення тразодону або його похід-ного, так що тразодон або похідне тразодону може всмоктуватися при проходженні через верхній і нижній відділи шлунково-кишкового тракту.

Склади уповільненого вивільнення забезпечу-ють концентрації тразодону або похідних тразодо-ну в плазмі протягом щонайменше 24 годин, які ефективні при лікуванні, а саме полегшенні, одно-го або більше симптомів депресії. У іншому варі-анті здійснення,клади уповільненого вивільнення забезпечують ефективні кількості тразодону або похідних тразодону для лікування порушень сну, наприклад, поліпшуючи структуру сну.

Наповнювач уповільненого вивільнення може забезпечувати терапевтично ефективну концент-рацію тразодону або похідну тразодону в плазмі, яка залишається по суті постійною між приблизно 50 нг/мл і приблизно 3000 нг/мл протягом періоду, що складає приблизно від однієї години після при-йому всередину до щонайменше приблизно 24 годин. Концентрації в плазмі, як правило, залежать від введеної дози. Наприклад, в одному варіанті здійснення, фармацевтична композиція уповільне-ного вивільнення, запропонована тут, містить 150 мг гідрохлориду тразодону. Такий склад забезпечує ефективну концентрацію тразодону в плазмі від щонайменше приблизно 1 години до прибли-зно 24 годин після первинного введення приблизно від 150 нг/мл до приблизно 500 нг/мл. У іншому варіанті здійснення, фармацевтична композиція уповільненого вивільнення містить 300 мг гідро-хлориду тразодону. Такий склад забезпечує ефек-тивну концентрацію тразодону в плазмі від що-найменше приблизно 1 години до приблизно 24 годин після первинного введення приблизно від 300 нг/мл до приблизно 1000 нг/мл.

У деяких варіантах здійснення, фармацевтич-на композиція уповільненого вивільнення містить від близько 15% до близько 60% по масі тразодону або його похідного і від близько 15% до близько 85% по масі наповнювача для контрольованого вивільнення. У інших варіантах здійснення, компо-зиція містить від приблизно 20% до приблизно 50% по масі тразодону і від приблизно 20% до приблизно 50% по масі наповнювача для контро-льованого вивільнення. Наприклад, композиція може містити приблизно від 35% до приблизно 50% по масі тразодону і від приблизно 15% до приблизно 50% по масі наповнювача для контро-льованого вивільнення.

Вважають, що в лікувальній практиці винаходу може бути придатний ряд різних наповнювачів. У одному варіанті здійснення, наповнювач для конт-рольованого вивільнення містить поперечно зши-тий високоамілозний крохмаль. У певних варіантах здійснення, поперечно зшитий високоамілозний крохмаль поперечно зшитий оксихлоридом фос-фору і/або містить бічні ланцюги гідроксипропілу. У певних варіантах здійснення, поперечно зшитий високоамілозний крохмаль містить приблизно від 65% до 75% по масі амілози і поперечно зшитий

оксихлоридом фосфору. Один переважний поперечно зшитий високоамілозний крохмаль, придатний в практиці, за винаходом, відомий як поперечно зшитий високоамілозний крохмаль CONTRAMID®, комерційно доступний від Labopharm, Inc, Laval, Canada.

Крім того, фармацевтична композиція уповільненого вивільнення може необов'язково включати ті або інші фармацевтичні добавки. Типові фармацевтичні добавки включають зв'язуючі речовини (наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза), солубілізуючі компоненти (наприклад, повідон або цетилпіридіумхлорид), підкислювачі (наприклад, альгінова кислота), пороутворюючі речовини (наприклад, сахароза), пом'якшувальні компоненти (наприклад, стеарилфумарат натрію) і речовини, сприяючі ковзанню (наприклад, колоїдний діоксид кремнію).

У одному варіанті здійснення, винахід надає фармацевтичну композицію уповільненого вивільнення, що містить приблизно від 20% до приблизно 50% по масі гідрохлориду тразодону, приблизно від 20% до приблизно 50% по масі поперечно зшитого високоамілозного крохмалю, приблизно від 10% до приблизно 20% по масі гідроксипропілметилцелюлози, приблизно від 0% до приблизно 5% по масі цетилпіридіумхлориду, приблизно від 0% до приблизно 20% по масі альгінової кислоти, приблизно від 1% до приблизно 5% по масі стеарилфумарату натрію і до приблизно 1% по масі колоїдного діоксиду кремнію.

Фармацевтична композиція уповільненого вивільнення може бути отримана у великій кількості видів і форм, таких як таблетки і таблетки в формі капсул, придатних для орального введення. У одному варіанті здійснення, винахід надає таблетки в формі капсул, що містять 300 мг тразодону. Такі таблетки в формі капсул можуть бути пристосовані для введення перед сном. Такий склад викликає швидку сонливість після орального введення, але зате забезпечує по суті відсутність сонливості у пацієнта приблизно 8 годин після орального введення в порівнянні з повторним введенням композиції швидкого вивільнення тразодону.

Винахід надає однократну дозу фармацевтичної композиції уповільненого вивільнення для орального введення один раз на день 300 мг гідрохлориду тразодону, що містить приблизно від 20% до приблизно 40% по масі наповнювача для контрольованого вивільнення, де, при оральному прийомі всередину, композиція надає область під концентраційно-часовою кривою, фактично еквівалентною комерційно доступній щоденній дозі трьох таблеток з концентрацією 100 мг гідрохлориду тразодону, де три таблетки вводяться протягом 24 годин. Також тут надана одиниця дози фармацевтичної композиції уповільненого вивільнення для орального введення один раз на день 150 мг гідрохлориду тразодону, що містить приблизно від 30% до приблизно 50% по масі наповнювача для контрольованого вивільнення, де, при оральному прийомі всередину, композиція надає область під концентраційно-часовою кривою, фактично еквівалентною комерційно доступній щоденній дозі трьох таблеток з концентрацією

50 мг гідрохлориду тразодону, де три таблетки вводяться протягом 24 годин.

Крім того, винахід надає спосіб лікування депресії шляхом введення один раз на день суб'єкту, потребуючому антидепресанту, однієї з описаних вище фармацевтичних композицій уповільненого вивільнення. Композицію можна вводити перед сном.

Крім того, винахід належить до способу поліпшення структури сну у суб'єкта, потребуючого такого лікування, спосіб включає введення такому суб'єкту один раз на день однієї з описаних вище фармацевтичних композицій уповільненого вивільнення. Композиція переважно вводиться перед сном.

Короткий опис креслень

Винахід ілюструється, але не обмежується прикладеними кресленнями, в яких:

Фіг. 1 являє собою графік, що ілюструє профіль розчинення *in vitro* перших 300 мг тразодону композиції для прийому один раз на день;

Фіг. 2 являє собою графік, який ілюструє концентрацію тразодону в плазмі, отриману від однієї таблетки перших 300 мг тразодону композиції для прийому один раз на день, як функцію від часу з моменту введення в організм людини;

Фіг. 3 являє собою графік, що ілюструє профіль розчинення *in vitro* других 300 мг тразодону композиції для прийому один раз на день;

Фіг. 4 являє собою графік, який ілюструє концентрацію тразодону в плазмі, отриману від однієї таблетки других 300 мг тразодону композиції для прийому один раз на день, як функцію від часу з моменту введення в організм людини;

Фіг. 5 являє собою графік, що ілюструє профіль розчинення *in vitro* 150 мг тразодону композиції для прийому один раз на день; і

Фіг. 6 являє собою графік, який ілюструє концентрацію тразодону в плазмі, отриману від однієї таблетки зі 150 мг тразодону композиції для прийому один раз на день, як функцію від часу з моменту введення в організм людини.

Докладний опис винаходу

Винахід частково ґрунтується на відкритті, що можливе отримання композиції тразодону або похідного тразодону для введення один раз на день, яка забезпечує концентрацію активного інгредієнту в плазмі, яка значною мірою стабільна від однієї години до двадцяти чотирьох годин і ефективна для лікування, а саме поліпшення, однієї або більше систем депресії. Це відкриття було дивним, оскільки, хоч розчинність тразодону залежить від рН і швидко падає при збільшених рН, що виявляються в нижньому відділі шлунково-кишкового тракту, з'ясувалося, що можна забезпечити терапевтичні, стабільні і/або ефективні концентрації тразодону в кровотоці щонайменше 24 години незалежно від змін рН вздовж верхнього і нижнього відділів кишечника.

У зв'язку з цим винахід надає фармацевтичну композицію уповільненого вивільнення для перорального введення один раз на день тразодону або його похідного. Композиція містить від приблизно 15% до приблизно 60% по масі тразодону або його похідного і від приблизно 15% до прибли-

зно 85% по масі наповнювача для контрольованого вивільнення. Наповнювач для контрольованого вивільнення при оральному введенні ссавцеві, наприклад, суб'єкту, дозволяє тразодону або його похідному досягати і/або підтримувати ефективну концентрацію в плазмі, наприклад, терапевтично ефективну концентрацію в плазмі від щонайменше приблизно 1 години до приблизно 24 годин після первинного введення для лікування депресії.

Крім того, можливе застосування тих же або схожих складів для лікування глибоких розладів, наприклад, поліпшення структури сну. Наповнювач для контрольованого вивільнення при оральному введенні ссавцеві, наприклад суб'єкту, дозволяє тразодону або його похідному досягати ефективної концентрації в плазмі для лікування глибоких розладів. Такий склад викликає швидку (наприклад, протягом 1 години) сонливість після орального введення, але зате забезпечує по суті відсутність сонливості у пацієнта близько 8 годин після орального введення, в порівнянні з повторним введенням композиції швидкого вивільнення тразодону.

Описані тут композиції забезпечують швидке збільшення концентрації активного інгредієнту в плазмі, яка після цього залишається відносно і значною мірою стабільною протягом щонайменше 24 годин або більше. Концентрація в плазмі протягом від 1 до 24 годин залишається в межах приблизно 45% від середньої концентрації в плазмі, більш переважно, в межах приблизно 30% від середньої концентрації в плазмі, і найбільш переважно, в межах приблизно 15% від середньої концентрації в плазмі. У певних композиціях, після початкового швидкого вивільнення тразодону або похідного тразодону протягом години після прийому всередину тразодон або похідне тразодону вивільняється *in vivo* приблизно з кінетикою нульового порядку протягом щонайменше приблизно 24 годин, приводячи до виходу концентрації в плазмі на плато. У цих складах ефективна концентрація в плазмі складу тразодону залишається постійною, як правило, приблизно 1 година після прийому всередину, і може складати приблизно від 60 нг/мл до приблизно 3000 нг/мл, приблизно від 150 нг/мл до 1500 нг/мл, приблизно від 600 нг/мл до 1300 нг/мл, приблизно від 500 нг/мл до 1200 нг/мл або приблизно від 300 нг/мл до 650 нг/мл щонайменше протягом приблизно 24 годин після орального введення.

Композиції, що розглядаються тут, можуть досягати сталого стану, наприклад, в середньому, всередині звичайної популяції, після приблизно чотирьох введень. Співвідношення пік-заглибина, що утворюється такими композиціями в сталому стані, може складати приблизно від 60% до приблизно 100%.

Композиції уповільненого вивільнення тразодону, що розглядаються тут, можуть володіти ефективними концентраціями в плазмі, які, наприклад, біоеквівалентні, в плані AUC (площа під кривою), композиції з швидким вивільненням, яка вводиться, наприклад, два або три рази на день. AUC являє собою математичний розрахунок для оцінки загального впливу на організм протягом

часу даного лікарського засобу і належить до області під кривою на кривій концентрації лікарського засобу від часу, AUC використовують як орієнтир для планування дозування і для порівняння біологічної доступності композицій різних лікарських засобів в організмі. Описані тут композиції придатні, зокрема, для доставки тразодону і похідних тразодону. Похідні включають фармацевтично прийнятні проліки, метаболіти, солі і ефіри, або подібні тразодону. Наприклад, термін «фармацевтично прийнятні солі» застосовується в галузі, що розглядається, і належить до відносно нетоксичних, неорганічних і органічних, що утворюється приєднанням залишків кислот солей сполук, наприклад, включаючи сполуки, що входять в композиції за даним винаходом. У переважному варіанті здійснення, активним інгредієнтом в композиції є гідрохлорид тразодону.

Композиція, за винаходом, може включати тразодон або його похідні і наповнювач для контрольованого вивільнення. У деяких варіантах здійснення, композиції, що розкриваються тут, включають більш ніж приблизно 15% по масі тразодону або його похідних, наприклад, приблизно від 15% до приблизно 60%, або приблизно від 20% до приблизно 60%, або приблизно від 20% до приблизно 55% по масі. У інших варіантах здійснення, композиції, що розглядаються тут, можуть включати більш ніж близько 15% по масі наповнювача для контрольованого вивільнення, наприклад, приблизно від 15% до приблизно 85%, або приблизно від 20% до приблизно 85%, або приблизно від 20% до приблизно 60%, приблизно від 20% до приблизно 50%, або приблизно від 30% до приблизно 50% по масі. Композиція, за винаходом, переважно містить приблизно від 20% до приблизно 50% по масі, більш переважно, приблизно від 25% до приблизно 50% тразодону або похідного тразодону, і приблизно від 20% до 50% по масі, більш переважно, приблизно від 25% до приблизно 50% по масі наповнювача для контрольованого вивільнення. У конкретному варіанті здійснення, цей винахід направлений на композицію, що містить приблизно від 25% до приблизно 50% по масі гідрохлориду тразодону і приблизно від 30% до приблизно 50% поперечно зшитого високоамілозного крохмалю, такого як розкритий тут.

Практичний приклад фармацевтичної композиції уповільненого вивільнення, за винаходом, являє собою композиція, що містить 150 мг гідрохлориду тразодону. Така композиція може забезпечувати ефективну концентрацію в плазмі переважно в діапазоні приблизно від 150 нг/мл до 500 нг/мл приблизно від 1 до 24 годин після першого введення. Іншим практичним прикладом є композиція, що містить 300 мг гідрохлориду тразодону. Така композиція може забезпечувати концентрацію тразодону в плазмі, переважно, в діапазоні від приблизно 300 нг/мл до 1000 нг/мл. Зрозуміло, інші композиції, за винаходом, можуть бути приготовані з різними кількостями тразодону або його похідних, з відповідною зміною концентрацій в плазмі, які можуть складати, наприклад, приблизно від 50 нг/мл до приблизно 3000 нг/мл.

Наповнювачі для контрольованого вивільнення, що розглядаються тут, можна міняти в широких межах, як добре відомо фахівцям в даній галузі, при умові, що композиція, що включає наповнювач, володіє розкритою терапевтичною дією і/або забезпечує незалежну від pH доставку тразодону або похідну тразодону. Наповнювачі для контрольованого вивільнення можуть включати поперечно зшитий крохмаль, гідрогелі, целюлози і/або полімери, і інші наповнювачі для контрольованого вивільнення, відомі фахівцям в даній галузі.

У одному варіанті здійснення, наповнювач для контрольованого вивільнення переважно містить поперечно зшитий високоамілозний крохмаль, наприклад, де поперечно зшитий високоамілозний крохмаль поперечно зшитим оксихлоридом фосфору і/або містить бічні ланцюги гідроксипропілу. У конкретних варіантах здійснення, поперечно зшитий високоамілозний крохмаль містить від приблизно 65% до 75% по масі амілози і поперечно зшитий оксихлоридом фосфору. Відповідний наповнювач був розроблений і комерційно доступний від Labopharm, Inc., Laval, Canada, під торгової марки CONTRAMID®. Синтез наповнювача CONTRAMID® описаний, наприклад, в U.S. Patent No. 6607748, включеному тут як посилання у всій повноті для всіх цілей. Композиції, що розглядаються тут, можуть включати поперечно зшитий високоамілозний крохмаль разом з одним або більше додаткових наповнювачів для контрольованого вивільнення.

Поперечне зшиття крохмалю являє собою ефективний спосіб модифікації крохмалю. Як правило, гранули крохмалю поперечно зшивають для збільшення стійкості композиції до розщеплення або підвищеної температури. Такі хімічно поперечно зшиті крохмалі забезпечують необхідну плавну структуру, стабільну в'язкість при всіх виробничих операціях і нормальний термін придатності. У деяких варіантах здійснення, поперечно зшитий високоамілозний крохмаль, як розглядається тут, може бути желатинований після поперечного зшиття. У переважному варіанті здійснення, поперечно зшитий високоамілозний крохмаль може містити додаткові хімічні модифікації (наприклад, приєднаний гідроксипропіл) перед желатинюванням.

Поперечно зшитий високоамілозний крохмаль можна отримати по методиках, описаних в попередньому рівні техніки. Наприклад, поперечне зшиття амілози можна провести способом, описаним в Mateescu [BIOCHIMIE 60: 535-537 (1978)], шляхом реакції амілози з епихлоргідрином в лужних умовах. Тим же способом крохмаль можна поперечно прошити реагентом, вибраним з групи, що складається з епихлоргідрину, ангідриду адипінової кислоти, триметафосфату натрію і оксихлориду фосфору або інших зшиваючих речовин, включаючи, як необмежувальні приклади, 2,3-дибромпропанол, нормально змішані ангідриди оцтової і ди- або триосновних карбонових кислот, сульфонвініл, діепоксиди, ціануровий хлористий, гексагідро-1,3,5-трисакрилоїл-s-триазин, гексаметилендіізоціанат, толуол 2,4-діізоціанат, N,N-метиленбісакриламід, N,N'-біс(гідроксиметил) ети-

ленсечовина, змішані ангідриди карбоніл-карбонної кислоти, імідазоліди карбонної і багатоосновних карбоксильної кислот, імідазоліні солі багатоосновних карбонових кислот і гуанідинові похідні полікарбонових кислот. Використовувані умови реакції потрібно варіювати в залежності від типу і кількості зшиваючого агента, який застосовується, а також базової концентрації, кількості і типу крохмалю.

Передбачають, що крохмаль, що містить більш ніж приблизно 40% мас/мас амілози, може бути використаний для утворення поперечно зшитого високоамілозного крохмалю, наприклад, крохмаль гороху і мовкового гороху, бобовий крохмаль, крохмаль гібридів або генетично модифіковані маніока або картоплі, або будь-який інший крохмаль з коріння, бульби або зерна. Переважно, високоамілозний крохмаль, що містить приблизно 70% маса/маса амілози, застосовується як основа. Наприклад, можна застосовувати високоамілозний крохмаль Cerestar AmyloGel 03003 (Cerestar U.S.A. Inc.).

Було виявлено, що при поєднанні тразодону або похідного тразодону з наповнювачем для контрольованого вивільнення, наприклад, поперечно зшитим високоамілозним крохмалем (наприклад, поперечно зшитий високоамілозний крохмаль CONTRAMID®), тразодон, який чутливий до pH з рKa приблизно=6,74, може вивільнятися і поглинатися не тільки у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту, де pH нижче рKa тразодону (де тразодон розчинний), але також в нижньому відділі шлунково-кишкового тракту, де pH вищий рKa тразодону (де тразодон слабо розчинний), що підтримує стабільні концентрації в плазмі при проходженні через шлунково-кишковий тракт. На сьогоднішній день, за нашим відомостями, не був запропонований тразодон для введення один раз на день, включаючи pH-залежну активну речовину, або запланований для композиції, що володіє описаним тут фармакокінетичним профілем.

Фармацевтична композиція, за винаходом, може також містити фармацевтично прийнятні добавки. Такі добавки можуть включати, наприклад, цукор, такий як лактоза, глюкоза і сахароза; інший крохмаль, такий як зерновий крохмаль і картопляний крохмаль; целюлозу і її похідні, такі як натрійкарбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза і целюлозоацетат; порошкоподібний трагакант; солов'яз; желатин; тальк; гліколі, такі як пропіл енгліколь; поліолі, такі як гліцерин, сорбітол, мармітол і поліетиленгліколь; складний ефір, такий як етил олеат і етиллаурат; агар; буферні речовини, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; альгінову кислоту і інші нетоксичні сумісні речовини, що застосовуються в фармацевтичних складах. Такі добавки також можуть включати забарвлюючі речовини.

Наприклад, розкриті тут композиції можуть включати будь-які суміші зв'язуючих речовин, солюбілізуючих компонентів, підкислювачів, порошувальних речовин, пом'якшувальних компонентів і речовин, сприяючих ковзанню, і подібних, добре відомих фахівцям в даній галузі. Переважні фармацевтичні добавки, які застосовують при на-

данні композиції, за винаходом, можуть включати, наприклад, зв'язуючі речовини, які включають, наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, метилцелюлозу, дикальційфосфат, фосфат кальцію, мікрокристалічну целюлозу або подібні, солюбілізуючі компоненти, які включають, наприклад, повідон, цетилпіридіумхлорид, або подібні, підкислювачі, які включають, наприклад, альгінову кислоту, лимонну кислоту, янтарну кислоту, жовчну кислоту або подібні, пороутворювальні речовини, які включають, наприклад, сахарозу, лактозу, маніт або подібні, змащувальні речовини, які включають, наприклад, стеарилфумарат натрію, стеарат магнію, стеарат кальцію, стеаринову кислоту, гідрогенізовані рослинні олії або подібні і/або речовини, сприяючі ковзанню, які включають, наприклад, колоїдний діоксид кремнію, тальк або подібні. Інші добавки, які добре відомі фахівцям в даній галузі, можна, зрозуміло, включати в композицію за винаходом не виходячи за рамки і суть даного винаходу.

Наприклад, композиція, за винаходом, може містити приблизно від 20 до 50 масових процентів гідрохлориду тразодону, приблизно від 20 до 50 масових процентів поперечно зшитого високоамілозного крохмалю (наприклад, поперечно зшитий високоамілозний крохмаль CONTRAMID®), приблизно від 10 до 25 масових процентів гідроксипропілметилцелюлози, приблизно від 0 до 10 масових процентів цетилпіридіумхлориду, приблизно від 0 до 20 масових процентів альгінової кислоти, приблизно від 1 до 5 масових процентів стеарилфумарату натрію, і до близько 1 масового процента колоїдного діоксиду кремнію.

Композиція, за винаходом, звичайно виготовляється у вигляді таблетки. Хоч таблетка може приймати широку різноманітність форм, як добре відома фахівцям в даній галузі, переважною формою є таблетка в формі капсули. Такі таблетки у вигляді капсули можна формувати при допомозі, наприклад, верхнього і нижнього штампів, як відомо в даній галузі. У деяких варіантах здійснення, таблетки можуть включати оболонку, таку як, наприклад, оболонку із забарвлюючою речовиною. Придатні покриття включають, наприклад, водні плівкові покритві полімери, такі як полівініловий спирт, тальк, макрогол і подібні, і їх суміші. Придатні забарвлюючі речовини включають, наприклад, оксид заліза, лаки, натуральні забарвлюючі речовини і інші забарвлюючі речовини, відомий фахівцям в даній галузі.

У типовому протоколі для тразодону для приготування партії з 5 кг типового складу уповільненого вивільнення, наповнювач CONTRAMID®, гідроксипропілметилцелюлоза, тразодон-HCl і стеарилфумарат натрію індивідуально зважують і просівають через фільтр розміром меш 30. Колоїдний діоксид кремнію зважують і заздалегідь змішують з CONTRAMID®, просівають через фільтр розміром 30 меш, і змішують 10-30 секунд, наприклад, 15 секунд для отримання попередньої суміші. Гідроксипропілметилцелюлозу, тразодон і попередню суміш CONTRAMID®-колоїдний діоксид кремнію об'єднують і змішують протягом 5-10 хви-

лин, наприклад, 7 хвилин, для отримання маси суміші. Невелику частину маси суміші, що вийшла, об'єднують зі стеарилфумаратом натрію і перемішують протягом 20-60 секунд, наприклад, 30 секунд. Суміш, що утворюється, зі стеарилфумаратом натрію об'єднують з масою суміші, що залишилася, і суміш, що вийшла, перемішують протягом приблизно 2-6 хвилин, наприклад, 4 хвилин. Остаточну суміш пресують в таблетки при тиску стиснення 27 kN. Таблетки у вигляді капсули формують за допомогою стандартного штампувального преса зі заглибинами для таблеток у вигляді капсул.

Дозування для введення один раз на день може складати від 25 мг до 600 мг тразодону або похідного тразодону. Типова доза для введення один раз на день містить 150 мг або 300 мг тразодону або похідного тразодону, хоч ця кількість може значною мірою мінятися в залежності від необхідних потреб і специфічних вимог лікуючого лікаря. Наприклад, дозування будь-якої композиції, за даним винаходом, потрібно міняти в залежності від симптомів, віку і маси тіла пацієнта, природи і тяжкості розладу, що піддається лікуванню або профілактиці, курсу введення і форми представленої композиції. Дозування для композицій, за даним винаходом, можна легко визначити по методиках, відомих фахівцям в даній галузі, або як рекомендовано тут. Точний час введення і кількість будь-якої конкретної представленої композиції, яка повинна зробити найбільш ефективне лікування у даного пацієнта, буде залежати від активності, фармакокінетики і біологічної доступності конкретної представленої композиції, фізіологічних особливостей пацієнта (включаючи вік, підлогу, тип і міру захворювання, загальні фізіологічні умови, чутливість до даного дозування і типу лікування), курсу введення і подібних. Приведені тут рекомендації можуть застосовуватися для оптимізації лікування, наприклад, визначення оптимального часу і/або кількості введення, для чого буде необхідним не більш ніж рутинне дослідження, що складається з спостереження за суб'єктом і приведення у відповідність дозування і/або часового режиму.

Отримані склади володіють профілями *in vitro*, переважно, як описано нижче в Прикладах 1 і 3. Профілі вивільнення *in vitro* визначалися таким чином. Коротко, швидкість вивільнення оцінювалася способом з використанням U.S.P. лопатей (прилад типу II, як описано в U.S.P. XXVI) при 150 переворотах на хвилину при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в 900 мл розчин гідрохлориду/хлориду натрію з pH=1,2 (кислотна стадія) протягом однієї години, з подальшими 900 мл натрійфосфатного одноосновного буфера з pH 6,0 (буферна стадія). В деяких варіантах здійснення, склади можуть володіти кінетикою вивільнення, в результаті чого, при тестуванні вищенаведеним способом, не більш ніж приблизно 30% активного інгредієнту вивільняється протягом 1 години після початку експерименту, приблизно від 35% до 60% активного інгредієнту вивільняється через 6 годин, не більш ніж приблизно 80% активного інгредієнту вивільняється через 12 годин,

і/або не менш ніж приблизно 80% активного інгредієнту вивільняється через 24 години.

Описані тут композиції, зокрема, придатні для лікування депресії, пов'язаних з депресією розладів і порушень сну. Відповідно, ссавцеві, страждаючому депресією, можна вводити один раз на день (наприклад, перед сном) склад тразодону, як визначено вище. Під ссавцем, що піддається лікуванню способом, що розглядається, можна мати на увазі або людину, або ссавця, що не належить до людини.

Описані тут композиції також можна застосовувати для лікування пацієнтів, у яких існують ускладнення зі сном і/або порушення структури сну, тобто порушення повільної/парадоксальної стадії і циклічної інфраструктури сну. У деяких варіантах здійснення, розкриті тут композиції вивільняють терапевтично ефективну частину тразодону

протягом однієї години після орального введення і, таким чином, швидко викликають сонливість, але, незважаючи на це, забезпечують по суті відсутність сонливості у пацієнта приблизно 8 годин після орального введення в порівнянні з повторним введенням композиції з швидким вивільненням тразодону. Отже, такі склади зменшують небажану сонливість в часи пробудження або в денний час.

Винахід зараз буде проілюстрований за допомогою наступних прикладів, які приведені тільки з метою ілюстрації і без якого-небудь намагання обмежити об'єм даного винаходу.

Приклади

Приклад 1

Була приготована перша композиція, що містить 300 мг тразодону уповільненого вивільнення (позначена як Композиція 1), що має склад, вказаний в Таблиці 1.

Таблиця 1

Композиція 1

Інгредієнти	Таблетка (мг)	Таблетка %
CONTRAMID [®] наповнювач	200	127
Тразодон HCl	300	49,0
Гідроксипропілметилцелюлоза K100M	100	16,3
Колоїдний діоксид кремнію	3	0,5
Стеарилфумарат натрію	9	1,5
Разом	612	100

Кінетика вивільнення *in vitro* такої композиції оцінювалася способом з використанням U.S.P. мішалки (прилад типу II, як описано в U.S.P. XXVI) при 150 обертах на хвилину при 37±0,5°C в 900 мл розчини гідрохлориду/хлориду натрію з pH=1,2 (кислотна стадія) протягом однієї години, з подальшими 900 мл натрійфосфатного одноосновного буфера з pH 6,0 (буферна стадія). Така композиція при тестуванні вищенаведеним способом володіла профілем вивільнення *in vitro*, при якому не більше ніж приблизно 30% активного інгредієнту вивільнялося через 1 годину після початку експерименту, приблизно від 35% до 55% активного інгредієнту вивільнялося через 6 годин, не більш ніж приблизно 80% активного інгредієнту вивільнялося через 12 годин і не менше ніж приблизно 80% активного інгредієнту вивільнялося через 24 години.

Крім того, композиція піддавалася випробуванню *in vivo*. Фармакокінетику такої композиції порівнювали з фармакокінетиками комерційних продуктів таблеток Trittico[®] AC 150 мг CR, що приймаються BID, і таблеток Desyrel[®] 100 мг IR, що приймаються TID в рандомізованому фармакокінетичному перехресному дослідженні у людей. Було виявлено, що після введення Складу 1 кон-

центрації тразодону в плазмі збільшувалися більш поступово і пік концентрації тразодону в плазмі був нижчим, ніж у будь-якого з продуктів порівняння. Середнє значення концентрацій тразодону в плазмі, виміряних для 18 пацієнтів, представлене в Фігурі 2. Результати показують, що ця композиція забезпечує терапевтичну концентрацію в плазмі протягом приблизно 1 години і надає по суті постійну концентрацію тразодону від 1 години до 24 годин. Концентрації тразодону в плазмі за 24 години були схожі з концентраціями після введення TID Desyrel[®] і введення BID Trittico[®] AC.

Експерименти *in vivo* демонструють, що після орального введення Композиції 1, після короткого періоду досягнення прийнятної концентрації в плазмі, концентрації тразодону в плазмі підтримувалися на відносно постійному рівні від приблизно 1 години після введення до щонайменше 24 годин після введення.

Приклад 2

Була приготована друга композиція, що містить 300 мг тразодону уповільненого вивільнення (позначена як Композиція 1), що має склад, вказаний в Таблиці 2.

Таблиця 2

Композиція 2

Інгредієнти	Таблетка (мг)	Таблетка %
CONTRAMID® наповнювач	169	24,1
Тразодон HCl	300	24,1
Гідроксипропілметилцелюлоза K100M	105	15,0
Альгінова кислота	105	15,0
Цетилпіридіумхлорид	7	1,0
Колоїдний діоксид кремнію	3,5	0,5
Стеарилфумарат натрію	10,5	1,5
Разом	700	10

Кінетика вивільнення *in vitro* Композиції 2 оцінювалася способом з використанням U.S.P. мішалки, описаного в Прикладі 1. Профіль вивільнення *in vitro* (Фігура 3) показує, що в цій композиції не більше ніж приблизно 30% активного інгредієнту вивільнялося через 1 годину після початку експерименту, приблизно від 35% до 55% активного інгредієнту вивільнялося через 6 годин, не більше ніж приблизно 80% активного інгредієнту вивільнялося через 12 годин і не менше ніж приблизно 80% активного інгредієнту вивільнялося через 24 години.

Композицію 2 також оцінювали *in vivo*. Отримані результати були фактично тими ж, коли Композицію 2 порівнювали з Trittico® і Desyrel®. Середнє значення концентрацій тразодону в плазмі,

виміряних для 19 пацієнтів, представлено в Фігурі 4. Було виявлено, що після введення Композиції 2 концентрації тразодону в плазмі збільшуються для досягнення терапевтичної концентрації протягом приблизно 1 години. Концентрації в плазмі зростали аж до приблизно 6 годин після орального введення, а потім поступово знижувалися. Концентрація тразодону в плазмі, що досягається Композицією 1, була більш стабільна між 1 годиною і 24 годинами, ніж така, що надається Складом 2.

Приклад 3

Була приготована перша композиція, що містить 150 мг тразодону уповільненого вивільнення (позначений як Композиція 3), що має склад, вказаний в Таблиці 3.

Таблиця 3

Композиція 3

Інгредієнти	Таблетка (мг)	Таблетка %
CONTRAMID® наповнювач	252	46,8
Тразодон HCl	150	27,8
Гідроксипропілметилцелюлоза K 100M	126	23,4
Колоїдний діоксид кремнію	3	0,5
Стеарилфумарат натрію	8	1,5
Разом	540	100

Кінетика вивільнення *in vitro* Композиції 3 оцінювалася способом з використанням U.S.P. мішалки, описаного в Прикладі 1. Профіль вивільнення *in vitro* (Фігура 5) показує, що в цій композиції не більш ніж приблизно 30% активного інгредієнту вивільнялося через 1 годину після початку експерименту, приблизно від 40% до 60% активного інгредієнту вивільнялося через 6 годин, не більше ніж приблизно 80% активного інгредієнту вивільнялося через 12 годин і не менше ніж приблизно 80% активного інгредієнту через 24 години.

Композицію 2 також оцінювали *in vivo*. Середнє значення концентрацій тразодону в плазмі, виміряних у 18 пацієнтів, представлено в Фігурі 6.

Було виявлено, що після введення Композиції 3 концентрації тразодону в плазмі швидко збільшуються з досягненням терапевтичної концентрації протягом приблизно 1 години. Результати свідчать про фактично постійну концентрацію тразодону від 1 години до 24 годин. Як і у разі Композиції 1, вона демонструє нульовий порядок кінетики вивільнення між 1 годиною і 24 годинами після перорального введення.

Хоч даний винахід був проілюстрований за допомогою його переважних варіантів здійснення, зрозуміло, що даний винахід має намір охопити інші аспекти без відступу від суті і об'єму, як визначено в прикладеній формулі винаходу.

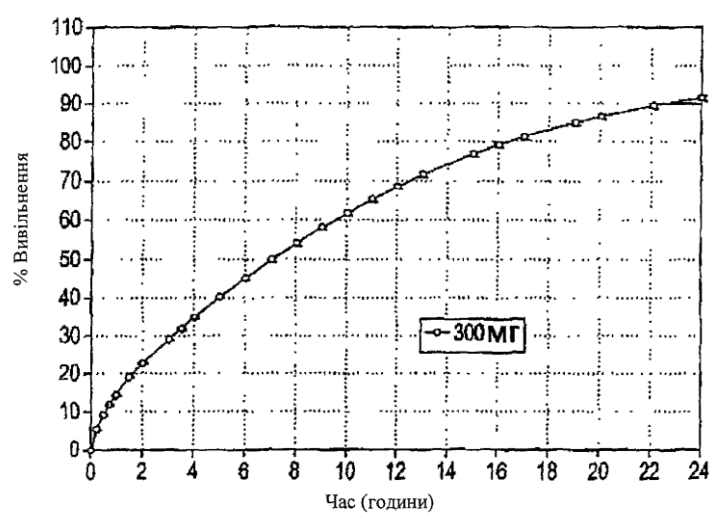


Fig. 1

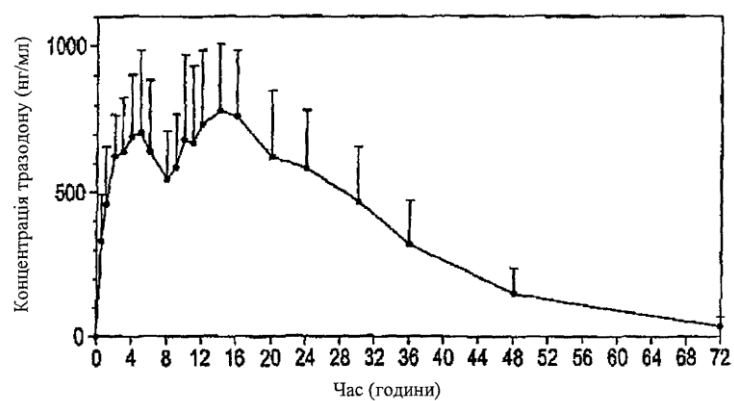


Fig. 2

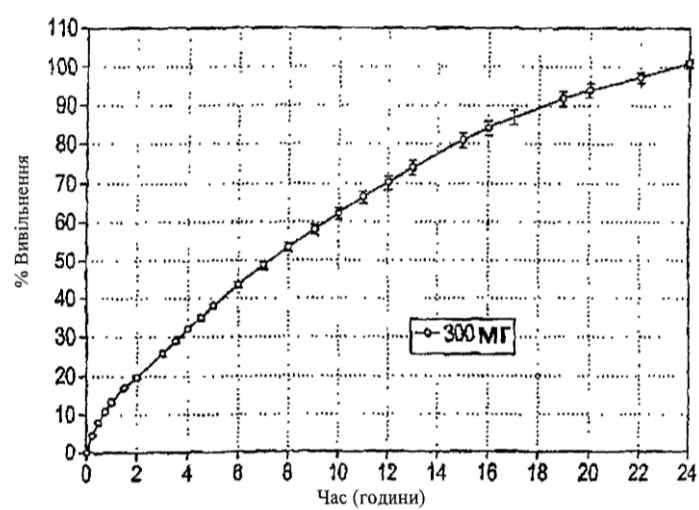
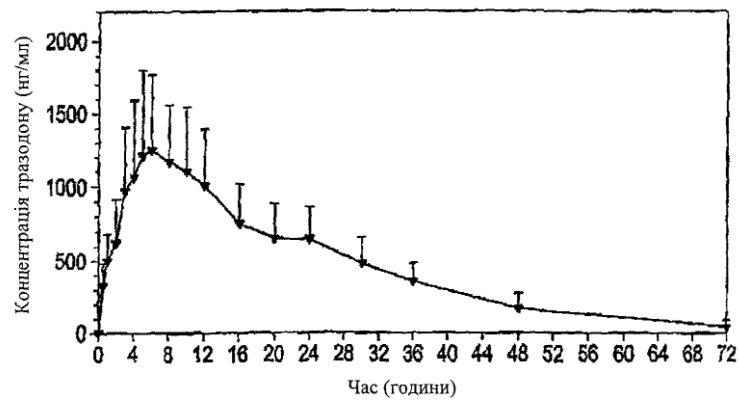
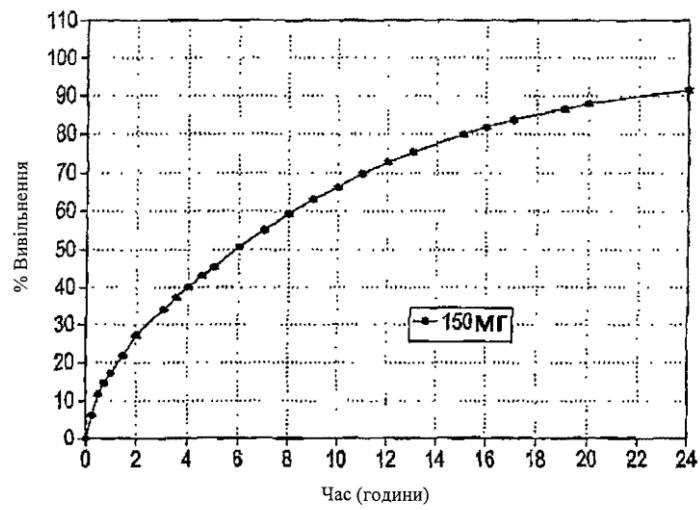


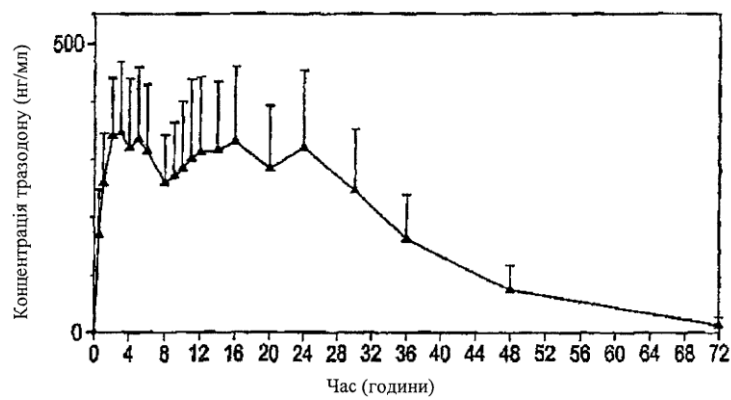
Fig. 3



Фіг. 4



Фіг. 5



Фіг. 6

