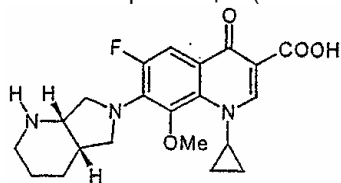


Даний винахід стосується фармацевтичного препарату для орального застосування, який містить моксифлоксацин, його солі і/або гідрат а також лактозу, спосіб його одержання і його застосування для боротьби з бактеріальними інфекціями у людей або тварин.

Моксифлоксацин (INN - Міжнародна назва, яка не патентується) - це антибіотик наступної формули:



1-циклопропіл-7-([S,S]-2,8-діазабікло[4,3,0]нон-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-8-метокси-4-оксо-3-хінолон карбонова кислота.

Цей високо ефективний протиінфекційний засіб, який вперше описаний у європейській заявці на патент EP-A-0350733. EP-A-0350733 описує фармацевтичний препарат, який включає активну речовину, мікрокристалічну целюлозу, кукурудзяний крохмаль, полі-(1-вініл)-2-піролідон (нерозчинний), високодисперсний діоксид кремнію і стеарат магнію.

У європейській заявці на патент EP-A-0230881 описані фармацевтичні препарати ципрофлоксацину, при цьому мова також йде про антибіотик із класу хінолонкарбонових кислот. Описана там лікарська форма ципрофлоксацину відповідає лікарській формі, описаній в EP-A-350733. У випадку застосування відомої відповідно до рівня техніки лікарської форми для моксифлоксацину можна одержати таблетки знаяцька високої твердості і механічної міцності, наприклад, при виготовленні таблеток для блистерного пакування, які мають також поліпшене вивільнення при досить високій заданій твердості. Автори даного винаходу ставили перед собою задачу одержати фармацевтичну форму для виробництва таблеток з достатньою твердістю і відповідно механічною міцністю, які у той же час мають відмінні властивості вивільнення.

Винахідники несподівано встановили, що зазначена задача може бути вирішена фармацевтичною композицією, яка містить лактозу у визначеній масовій кількості.

Об'єктом даного винаходу є фармацевтичний препарат для орального застосування, який містить моксифлоксацин, мінімум одне сухе зв'язуюче, мінімум один допоміжний засіб, який сприяє розпаду (дезінтегратор), і необов'язково засіб, який змазує, при цьому вказаний препарат містить 2,5%-25% лактози (усі зазначені % є ваговими відсотками стосовно ваги усього фармацевтичного препарату).

Об'єктом винаходу є також спосіб виготовлення таблеток, які містять такі препарати. Відповідно до винаходу у випадку фармацевтичного препарату мова йде про препарат для орального застосування.

Солі моксифлоксацину включають, наприклад, кислотні-адитивні солі, солі соляної кислоти, сірчані кислоти, оцтової кислоти, молочної кислоти і так далі, а також солі з основами, такими як гідроксид натрію, гідроксид калію і так далі, і/або їхні гідрати, як наприклад, особливо переважний відповідно до винаходу моксифлоксацин-гідрохлорид і відповідно його моногідрат.

Описувана в даному винаході форма включає переважно від 50 до 85%, особливо переважно від 60 до 80%, моксифлоксацину або його солі і/або гідрату.

Одинична доза фармацевтичного препарату містить в основному від 50 до 800мг моксифлоксацину, переважно від 100 до 600мг, особливо переважно від 200 до 400мг.

Застосування лактози у вказаній в даному винаході кількості несподівано приводить до того, що таблетки, отримані з описуваного в даному винаході фармацевтичного препарату, мають чудову твердість і механічну міцність і одночасно відмінні властивості вивільнення. Наступна перевага фармацевтичного препарату даного винаходу полягає в тому, що він придатний для простої грануляції, причому можна використовувати як мікронізовану, так і немікронізовану активну речовину, і в обох випадках можна одержати біоеквівалентні фармацевтичні форми.

Для рішення поставленої в даному винаході задачі фармацевтичний препарат містить від 2,5% до 25 % лактози, переважно від 5 до 20% лактози, і особливо переважно від 7,5 до 16% лактози. Переважно використовувати відповідно до винаходу звичайний моногідрат лактози. Відповідно до винаходу фармацевтичний препарат містить мінімум один сухий зв'язувальний засіб, який обраний з групи: мікрокристалічна целюлоза, волокниста целюлоза, фосфат кальцію і маніт. Особливо переважно використовувати відповідно до винаходу мікрокристалічну целюлозу. Вона маєтьс в продажі за назвою Avicel®. Фармацевтичний препарат містить бажано від 5 до 30%, переважно від 6,9 до 30%, особливо переважно від 12 до 25% сухого зв'язувального засобу.

Відповідно до винаходу фармацевтичний препарат містить мінімум один допоміжний засіб, який сприяє розпаду, обраний приміром, із групи: крохмаль, форклейстеризований крохмаль, гліколят крохмалю, поперечно-зшитий полівінілпіролідон і натрійкарбоксиметилцелюлоза (натрій кроскармелоза). Відповідно до винаходу особливо переважно використовувати натрій кроскармелозу. Доцільно, щоб фармацевтичний препарат містив від 1 до 10%, переважно від 1,5 до 8%, особливо переважно від 2 до 6% допоміжного засобу, який сприяє розпаду.

Фармацевтичний препарат даного винаходу містить мінімум один засіб, який змазує, який вибирається з групи жирних кислот та їхніх солей. Відповідно до винаходу особливо переважно використовувати стеарат магнію. Засіб, який змазує, доцільно використовувати в кількості від 0,3 до 2,0%, особливо переважно від 0,4 до 1,5% і найбільш переважно від 0,5 до 1%.

Особливо переважно фармацевтичний препарат даного винаходу містить:

від 60 до 70% моксифлоксацину або його солі і/або гідрату,

від 7,5 до 16% лактози,

від 2 до 6% натрій кроскармелози,

від 0,5 до 1,1% стеарату магнію, а також

до 30% мікрокристалічної целюлози.

Фармацевтичний препарат даного винаходу можна одержувати шляхом мокрої грануляції моксифлоксацину, його солі і/або гідрату, мінімум одного сухого зв'язувального засобу і лактози, потім

отриманий гранулят змішують мінімум з одним допоміжним засобом, який сприяє розпаду, і мінімум з одним засобом, який змазує, і, при необхідності, таблетують і лакують.

При гранулюванні використовують принцип швидкісної грануляції. Грануляцію можна здійснювати з водою без додавання засобу, який склеює.

Фармацевтичний препарат даного винаходу особливо переважно застосовують у формі таблетки, яка може бути покрита лаком. (Як вже згадувалося вище вага, яка приводиться в описі заявки відносяться до ваги усього фармацевтичного препарату без ваги наявного лакового покриття). У якості лакуючого засобу можуть використовуватися звичайні для фармацевтичної промисловості лаки, як, наприклад, на основі гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) і/або поліетиленгліколю різної молекулярної ваги. Засіб, який лакує, може також містити звичайні пігменти, як, наприклад, діоксид титану або червоний оксид заліза.

Фармацевтичний препарат даного винаходу переважно використовується для лікування або запобігання бактеріальних інфекцій у людей або тварин.

Приклади

Приклад 1

Таблетки, які містять 50мг моксифлоксацину у якості активної речовини, вміст активної речовини близько 66% (у розрахунку на таблетки, не покриті лаком):

Моксифлоксацин гідрохлорид,	
мікронізований	54,6мг
Мікрокристалічна целюлоза	17,0мг
Лактоза	8,5мг
Натрій кроскармелоза	2,0мг
Стеарат магнію	0,6мг
Лак(ГПМЦ)	3,2мг

Приклад 2

Таблетки, які містять 50мг моксифлоксацину у якості активної речовини, вміст активної речовини близько 80% (у розрахунку на таблетки, не покриті лаком):

Моксифлоксацин гідрохлорид,	
мікронізований	54,6мг
Мікрокристалічна целюлоза	7,1мг
Лактоза	3,55мг
Натрій кроскармелоза	2,7мг
Стеарат магнію	0,4мг

Приклад 3

Таблетки, які містять 50мг моксифлоксацину у якості активної речовини, вміст активної речовини близько 65% (у розрахунку на таблетки, не покриті лаком):

Моксифлоксацин гідрохлорид,	
мікронізований	54,6мг
Мікрокристалічна целюлоза	12,8мг
Лактоза	12,8мг
Натрій кроскармелоза	3,4мг
Стеарат магнію	0,5мг

Приклад 4

Таблетка, яка містить 200мг моксифлоксацину у виді мікронізованої активної речовини:

Моксифлоксацин гідрохлорид,	
мікронізований	218,4мг
Мікрокристалічна целюлоза	68,0мг
Лактоза	34,0мг
Натрій кроскармелоза	8,0мг
Стеарат магнію	2,4мг
Лак (ГПМЦ)	9,0мг

Приклад 5

Таблетка, яка містить 400мг моксифлоксацину у виді мікронізованої активної речовини:

Моксифлоксацин гідрохлорид,	
мікронізований	436,8мг
Мікрокристалічна целюлоза	136,0мг
Лактоза	68,0мг
Натрій кроскармелоза	16,0мг
Стеарат-магнію	4,8мг
Лак (ГПМЦ)	14,0мг

Приклад 6

Таблетка, яка містить 400мг моксифлоксацину у виді немікронізованої активної речовини:

Моксифлоксацин гідрохлорид,	
мікронізований	436,8мг
Мікрокристалічна целюлоза	136,0мг
Лактоза	68,0мг
Натрій кроскармелоза	32,0мг
Стеарат магнію	6,0мг
Лак (ГПМЦ)	21,0мг

На Фіг.1 приведені порівняння механічної міцності таблеток відповідно до прикладу 6 і лікарської форми відповідно до європейської заявки на патент EP-A-0350733 (сторінка 53).

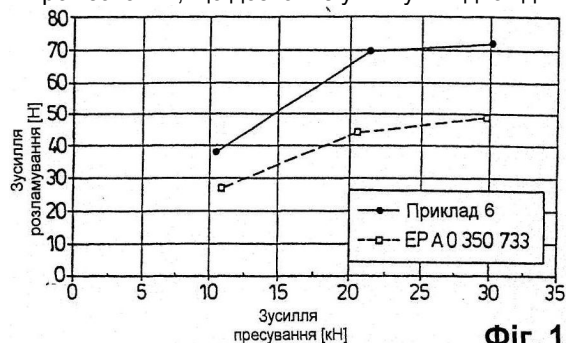
На Фіг.2 приведені порівняння вивільнення моксифлоксацин гідрохлориду з таблеток відповідно до прикладу 6 і лікарської форми відповідно до європейської заявки на патент EP-A-0350733.

Усі таблетки отримані в однакових лабораторних умовах гранулювання і таблетування.

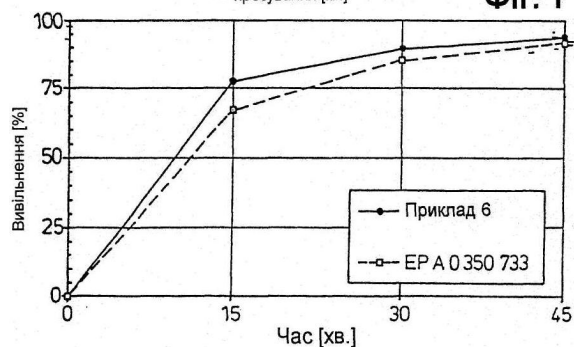
Фіг.1 показує чітко поліпшену твердість таблетки згідно до цього винаходу. При цьому швидкість вивільнення активної речовини з таблетки даного винаходу вища, що показано на Фіг.2.

На Фіг.3 приведені криві рівня активної речовини в крові для таблеток відповідно до прикладу 5 і прикладу 6.

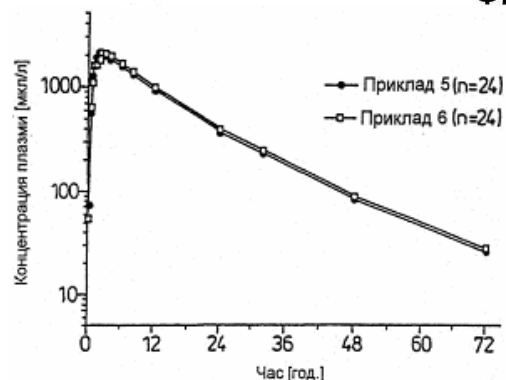
При порівнянні таблеток відповідно до прикладу 5 (мікронізований моксифлоксацин гідрохлорид) з таблетками відповідно до прикладу 6 (не мікронізований моксифлоксацин гідрохлорид) відносно їх біоеквівалентності виявлена несподівана перевага фармацевтичної композиції згідно цього винаходу, яка полягає в тому, що очевидно різних розмірів часток активної речовини обидві композиції мають однакові криві крові. Таким чином, при виготовленні фармацевтичних композицій даного винаходу не потрібна стадія мікронізування, що дозволяє уникнути відповідних витрат.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3