



УКРАЇНА

(19) UA (11) 74793 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 9/14
A61K 9/48
A61K 31/20 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) БІОДОСТУПНА КАПСУЛЬОВАНА КОМПОЗИЦІЯ ІЗОТРЕТИНОЇНУ ТА СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 2002031946

(22) 09.04.2001

(24) 15.02.2006

(86) PCT/IB01/00581, 09.04.2001

(31) 596/DEL/00

(32) 16.06.2000

(33) IN

(46) 15.02.2006, Бюл. № 2, 2006 р.

(72) Понт Аба, IN, Бхатія Індердип, IN, Рой Бхашан Саніленду, IN, Малік Раджив, IN

(73) РАНБАКСІ ЛАБОРАТОРІЗ ЛІМІТЕД, IN

(56) WO 00 25772 A, 11.05.2000

EP 0184942 A, 18.06.1986

US 4808630 A, 28.02.1989

(57) 1. Біодоступна капсульована композиція 13-цис вітаміну А-кислоти, яка включає:

(а) пасту лікарського препарату 13-цис вітаміну А-кислоти та носій, причому вказана кислота має розмір частинок 90% менше ніж 240 мкм і 50% менше ніж 118 мкм і площа поверхні знаходиться у межах 0,05-0,3 м²/г та

(б) суспендувальний агент, що складає більше ніж 30 масових відсотків композиції.

2. Композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що кислота має розмір частинок 90% менше ніж приблизно 131 мкм і 50% менше ніж приблизно 52 мкм.

3. Композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що носій вибирають з групи, яка складається з арахісової олії, соєвої олії, кунжутної олії, мінерального масла, бавовняної олії та поліетиленгліколю.

4. Композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що суспендувальний агент є воскоподібною сумішшю, яка включає 1 частину гідрогенованої соєвої олії, 1,2 частини вибіленого воску і 4,2 частини гідрогенованої рослинної олії.

5. Композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що вміст суспендувального агента знаходиться в межах 30-40 масових відсотків композиції.

6. Композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що додатково містить інші фармацевтично прийнятні ексципієнти, такі як хелатуючі агенти та антиоксиданти.

7. Композиція за п.6, яка **відрізняється** тим, що хелатуючий агент вибирають з-поміж двозаміщен-

ного едетатом натрію та едетатом кальцію-динатрію.

8. Композиція за п.6, яка **відрізняється** тим, що антиоксиданти вибирають з групи, яка складається з α -токоферолів, бутилованого оксіанізолу, бутилованого окситолуолу, аскорбілпальмітату та пропілгалату.

9. Композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що лікарський засіб у пасті лікарського препарату розмелюють з використанням звичайних способів, таких як за допомогою кульового млина чи колоїдного млина.

10. Спосіб одержання біодоступної капсульованої композиції 13-цис вітаміну А-кислоти, який включає стадії:

(а) змішування кислоти з носієм з утворенням пасті лікарського препарату,

(б) помелу пасті лікарського препарату до досягнення розміру частинок вказаної кислоти 90% менше ніж 240 мкм і 50% менше ніж 118 мкм і площі поверхні в межах 0,05-0,3 м²/г та

(в) змішування розмеленої пасті, що містить лікарський препарат, із суспендувальним агентом, що складає більше ніж 30 масових відсотків композиції.

11. Спосіб за п.10, який **відрізняється** тим, що кислота має розмір частинок 90% менше ніж приблизно 131 мкм і 50% менше ніж приблизно 52 мкм.

12. Спосіб за п.10, який **відрізняється** тим, що носій вибирають з групи, яка складається з арахісової олії, соєвої олії, кунжутної олії, мінерального масла, бавовняної олії та поліетиленгліколю.

13. Спосіб за п.10, який **відрізняється** тим, що суспендувальний агент є воскоподібною сумішшю, яка включає 1 частину гідрогенованої соєвої олії, 1,2 частини вибіленого воску і 4,2 частини гідрогенованої рослинної олії.

14. Спосіб за п.10, який **відрізняється** тим, що композиція включає 30-40 масових відсотків суспендувального агента.

15. Спосіб за п.10, який **відрізняється** тим, що дозована лікарська форма може містити інші фармацевтично прийнятні ексципієнти, такі як хелатуючі агенти та антиоксиданти.

(13) C2
(11) 74793
(19) UA

16. Спосіб за п.15, який **відрізняється** тим, що хелатуючий агент вибирають з-поміж двозаміщеного едетатом натрію та едетатом кальцію-динатрію.

17. Спосіб за п.15, який **відрізняється** тим, що антиоксиданти вибирають з групи, яка складається з α -токоферолів, бутилизованого оксіанізола, бути-

лизованого окситолуолу, аскорбілпальмітату та пропілгалату.

18. Спосіб за п.10, який **відрізняється** тим, що лікарський засіб у пасті лікарського препарату розмелюють з використанням звичайних способів, таких як за допомогою кулькового млина чи колоїдного млина.

Даний винахід стосується біодоступної фармацевтичної композиції 13-цис вітаміну А-кислоти (відомого також як 13-цис-ретиноева кислота та ізотретиноїн) і способу її одержання. 13-цис вітамін А-кислота є відносно нерозчинною у воді сполукою, яка розкладається під дією світла та атмосферного кисню. Внаслідок нестійкості та відносної нерозчинності важко забезпечити біодоступність лікарського засобу після орального введення, і це завжди було складною проблемою для фармацевтів, зайнятих розробкою ліків. Тому було б бажаним створити дозовану лікарську форму, у якій лікарський засіб є стійким та передбачувано біодоступним.

[Патент США №4464394], виданий на ім'я Hoffman LaRoche inc., розкриває композиції та методи застосування 13-цис вітаміну А-кислоти проти розвитку епітеліальних карцином шкіри, шлунково-кишкового тракту, респіраторного тракту чи сечостатевого тракту. Однак у цьому патенті дано лише загальний опис композиції і не наводяться ніякі дані з біодоступності активного інгредієнта у композиції.

[Європейський патент №184942], виданий на ім'я Ortho Pharmaceutical Corp., розкриває фармацевтичні композиції, які мають вміст воску не більш ніж 22%, що є критичним обмеженням цього патенту, оскільки вищий вміст воску приводить до зниження біодоступності. Розмір частинок лікарського засобу також зменшують до менш ніж 12мкм перед його введенням в композицію. Вказані вимоги щодо біодоступності досягаються шляхом контролю дисперсності частинок та вмісту воску. Оскільки 13-цис вітамін А у підвищених концентраціях може спричинити погіршення нічного зору та помутніння рогівки, його тонке подрібнення у порошковому стані може бути небезпечним, оскільки воно потребує виконання великої кількості операцій з сухим порошком. Крім того, переробка ізотретиноїну при кімнатній температурі у присутності атмосферного кисню може призвести до його деградації, оскільки він є дуже нестійким лікарським засобом.

Метою даного винаходу є вирішення проблем, пов'язаних з відомим рівнем техніки, і створення способу, у якому використовуються умови, зручні для його здійснення у промислових масштабах і безпечні в експлуатації.

Більш конкретно, даний винахід стосується способу виготовлення біодоступної капсульованої композиції 13-цис вітаміну А-кислоти, який включає стадії (а) змішування лікарського засобу з носієм з утворенням пасту лікарського препарату, (б) помелу пасту лікарського препарату до досягнення розміру частинок менш ніж 300мкм, і (в) змішування помеленої пасту лікарського препарату із

суспендувальним агентом і, необов'язково, матеріалом носія та іншими фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

Помічено, що розмір частинок є критичним для забезпечення біодоступності порівняно з комерційно доступним на ринку препаратом ізотретиноїну, що продається під торговою маркою "Accutane". У кращих варіантах втілення даного винаходу, розмір частинок 13-цис вітаміну А-кислоти у пасті лікарського препарату становить менш ніж 275мкм. Площа поверхні лікарського засобу у пасті лікарського препарату змінюється у межах 0,05-0,3кв.м/г. Пасту лікарського препарату розмелюють з використанням будь-яких загально-відомих способів, таких як з використанням кулькового млина, колоїдного млина і т.п.

Матеріал носія, що використовується згідно з даним винаходом, може бути обраний з групи, яка складається з арахісової олії, соєвої олії, кунжутної олії, мінерального масла, бавовняної олії, поліетиленгліколю та їх сумішей.

Суспендувальний агент, що використовується згідно з даним винаходом, є воскоподібною сумішшю, яка включає 1 частину гідрогенованої соєвої олії, 1,2 частини вибіленого воску та 4,2 частини гідрогенованої рослинної олії. Суспендувальний агент використовується у кількості більш ніж 30% від композиції. Краще, суспендувальний агент використовується у кількості, що складає 30-40% мас/мас, від композиції.

Композиція за даним винаходом може додатково включати придатні фармацевтичні ексципієнти, такі як антиоксиданти та хелатуючі агенти.

Антиоксидант, що використовується у даному винаході, може бути обраний з групи, яка складається з α -токоферолу, бутилизованого оксіанізола (ВНА), бутилизованого окситолуолу (ВНТ), аскорбілпальмітату та пропілгалату. Хелатуючі агенти можуть бути обрані поміж двозаміщеним едетатом натрію та едетатом кальцію-динатрію.

Були проведені дослідження з метою визначення ефекту розміру частинок на біодоступність 13-цис вітаміну А-кислоти у композиціях за даним винаходом. Рівні лікарського засобу у крові порівнювали з відповідними показниками для комерційно доступної композиції 13-цис вітаміну А-кислоти, що продається у м'яких желатинових капсулах під торговою маркою "Accutane". Визначають площу під кривою залежності концентрації у плазмі (13-цис вітаміну А-кислоти) від часу (AUC) в інтервалі від часу "0" до часу "t", одержуючи величини $AUC_{(0-t)}$ та потім екстраполюючи до нескінченності (∞) для обчислення величини часу, потрібного для повного виведення лікарського засобу з плазми. Ця величина позначалась як $AUC_{(0-\infty)}$. Для кожного суб'єкта після кожного введення препарату визна-

чали також максимальну концентрацію у плазмі (C_{\max}).

Наведені далі приклади додатково ілюструють винахід, але не повинні обмежувати обсяг винаходу.

М'які желатинові капсули виготовляють, як описано у Таблиці 1.

Таблиця 1

	Кількість (мг)
Ізотретиноїн	40
Воскоподібна суміш*	97,86
Бутилований окситолуол	0,032
Двозаміщений едетат натрію	0,160
Соева олія	181,0
Загалом	320,0

* Воскоподібна суміш складається з гідрогенованої соєвої олії, вибіленого воску та гідрогенованої рослинної олії у співвідношенні 1:1,2:4,2.

Ізотретиноїн змішують з соєвою олією до утворення 25% дисперсії або пасту, що містить лікарський препарат. Пасту, що містить лікарський препарат, розмелюють і визначають розмір частинок лікарського засобу у пасті після помелу. Потім до розмеленої пасту, що містить лікарський препарат, додають решту матеріалу носія (соєвої олії), воскоподібну суміш та інші інгредієнти і перемішують. Одержану таким чином композицію використовують для дослідження ефекту розміру частинок на біодоступність лікарського засобу, підтримуючи усі інші характеристики композиції постійними.

Приклад 1. Розмір частинок лікарського засобу у пасті, що містить лікарський препарат, становить 90% менше ніж 240мкм і 50% менше ніж 118мкм. Площа поверхні лікарського засобу у пасті знаходиться у межах 0,06-0,13кв.м/г.

Цю композицію піддають двофакторному перекресному дослідженню біоеквівалентності з препаратом Accutane (який використовують як контрольний продукт). Для кожного дослідження набирають сімнадцять нормальних осіб чоловічої статі. Після кожного введення препарату у певний час відбирають зразки цільної крові. Визначають рівні лікарського засобу у крові для дослідного та контрольного препаратів і порівнюють два критичні параметри - AUC та C_{\max} (Таблиця 1.1). Дослідною є композиція, виготовлена згідно з даним винаходом, а контрольним препаратом є композиція 13-цис Вітаміну А-кислоти, що продається під торговою маркою "Accutane".

Таблиця 1.1

	AUC _(0-t)	AUC _(0-∞)	C _{макс} (МКГ/МЛ)
Дослідний/Контрольний (%)	110	108	107,8

Приклад 2. Підтримуючи усі параметри незмінними, збільшують середній розмір частинок лікарського засобу у пасті, що містить лікарський препарат, до 90% менше ніж 276мкм і 50% менше ніж 169мкм, і площі поверхні, що знаходиться у межах 0,05-0,18кв.м/г.

Цю композицію піддають дослідженням біоеквівалентності на 10 здорових особах чоловічої статі. Після кожного введення препарату відбирають зразки крові, проводять аналізи зразків плазми на 13-цис вітамін А-кислоту з метою визначення AUC та C_{\max} порівняно з препаратом "Accutane". Результати наведені у Таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

	AUC _(0-t)	AUC _(0-∞)	C _{макс} (МКГ/МЛ)
Дослідний/Контрольний (%)	76,72	80,60	84,64

Приклад 3. У наступному експерименті розмір частинок зменшують для дослідження його впливу на біодоступність лікарського засобу у порівнянні з препаратом "Accutane". Розмір частинок лікарського засобу у пасті, що містить лікарський препарат, зменшують до 90% менше ніж 131мкм і 50% менше ніж 52,4мкм. Площа поверхні становить приблизно 0,20кв.м/г.

Дослідження біодоступності проводять на 19 здорових особах чоловічої статі, і визначають співвідношення дослідний/контрольний для AUC та C_{\max} У порівнянні з препаратом Accutane як контрольний продукт.

Таблиця 3.1

	AUC _(0-t)	AUC _(0-∞)	C _{макс} (МКГ/МЛ)
Дослідний/Контрольний (%)	124,5	126,8	127,0

Приклад 4. Розмір частинок лікарського засобу у пасті, що містить лікарський препарат, становить 90% менше ніж 225мкм і 50% менше ніж 110мкм. Площа поверхні знаходиться у межах від 0,09 до 0,11кв.м/г. Ефект цього розміру частинок на біодоступність лікарського засобу досліджують, як описано у Прикладі 1, і співвідношення дослідний/контрольний визначають у порівнянні з препаратом Accutane як контрольним продуктом (Таблиця 4.1).

Таблиця 4.1

	AUC _(0-t)	AUC _(0-∞)	C _{макс} (МКГ/МЛ)
Дослідний/Контрольний (%)	91,5	92,7	94,0

Хоч даний винахід був описаний на прикладі конкретний варіантів його втілення, для фахівців в цій галузі будуть очевидними певні модифікації та еквівалентні рішення, які мають входити до обсягу даного винаходу.