



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **61103** (13) **U**
(51) **МПК**
A61K 31/133 (2006.01)
A61K 9/02 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МНОЖИННО-РЕЗИСТЕНТНИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

1

(21) u201014603

(22) 06.12.2010

(24) 11.07.2011

(46) 11.07.2011, Бюл.№ 13, 2011 р.

(72) РАДЖЕШ АРОРА, IN, БХАГВАТІ ПРАСАД СІНГ, IN, БІНОЙ КУМАР МІШРА, IN, НАРЕШ САНТАНАМ, IN

(73) СІМПЕКС ФАРМА ПВТ. ЛТД, IN

(57) 1. Фармацевтична композиція для лікування множинно-резистентних форм туберкульозу, яка містить як активні інгредієнти етамбутолу гідрохлорид та піразинамід, яка **відрізняється** тим, що додатково як активні інгредієнти містить протіонамід та ломефлорсацину гідрохлорид, а компоненти використовуються у наступному співвідношенні, мас. %:

піразинамід	0,1-48
етамбутолу гідрохлорид	0,1-18
лемефлорсацину гідрохлорид	0,1-9,6
протіонамід	0,1-24
допоміжні фармацевтично прийнятні речовини	до 100%,

при цьому фармацевтична композиція містить щонайменше один шар з активним інгредієнтом, при-

2

датний для уповільненого вивільнення етамбутолу гідрохлориду та протіонаміду.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що формою застосування фармацевтичної композиції є тверда лікарська форма для перорального застосування.

3. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що твердою лікарською формою для перорального застосування є таблетка, вкрита плівковою оболонкою.

4. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що формою застосування фармацевтичної композиції є багатошарові гранули.

5. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що формою застосування фармацевтичної композиції є гранули у формі саше.

6. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що формою застосування фармацевтичної композиції є рідка форма.

7. Фармацевтична композиція за одним з пп. 2-4, яка **відрізняється** тим, що містить щонайменше один шар з щонайменше одним активним інгредієнтом, придатний для негайного вивільнення активного інгредієнта.

Корисна модель належить до медицини, а саме до композицій медичних препаратів, які призначені для лікування множинно-резистентних форм туберкульозу та можуть бути застосовані у фармацевтичній промисловості.

Множинно-резистентні форми туберкульозу обумовлені одночасною стійкістю (полірезистентністю) мікобактерій туберкульозу - *Mycobacterium Tuberculosis* (далі - МБТ) - до багатьох препаратів, які мають антибактеріальну дію відносно мікобактерій туберкульозу, наприклад, ізоніазид та рифампіцин, подавляють їх розмноження або визивають руйнівну дію на мікробну клітину [Туберкульоз, Руководство для врачей / Под ред. А.Г.Хоменко, М.: Медицина, 1996-496 стор., стор. 337, 341, табл. 9.2]. Тому комбіноване застосування активних речовин, які входять до складу препарату, знижує

ризик розвитку полірезистентності у хворого на туберкульоз, яка розвивається при монотерапії.

Винахідникам відомо фармацевтичні композиції для лікування туберкульозу, серед яких за сукупністю суттєвих ознак найближчими є наступні.

Відомо фармацевтичну композицію для лікування туберкульозу, яка містить як активні інгредієнти етамбутол. Додатково композиція містить допоміжні речовини. Масова доля етамбутолу складає 5,0...37,0 % від загальної маси композиції [деклараційний патент України № 48597 на винахід "Протитуберкульозний лікарський засіб", опублікований 15.08.2002р. у бюлетені № 8].

Також відомо фармацевтичну композицію для лікування туберкульозу, яка містить як активні інгредієнти піразинамід та рифампіцин, а також містить супозиторну основу [патент України № 74508

(13) **U**
(11) **61103**
(19) **UA**

на винахід "Протитуберкульозний комбінований засіб у формі супозиторія", опублікований 15.12.2005р. у бюлетені № 12].

Недоліком відомих фармацевтичних композицій для лікування туберкульозу, як монокомпонентних препаратів, є можливість підвищення розвитку резистивності до протитуберкульозних препаратів при застосуванні цієї композиції людиною.

При цьому застосовують відомі фармацевтичні композиції для лікування туберкульозу у вигляді супозиторіїв, що ускладнює схему лікування туберкульозу та її здійснення.

За прототип прийнято фармацевтичну композицію для лікування множинно-резистентних форм туберкульозу, яка містить як активні інгредієнти етамбутол та піразинамід. Додатково композиція за прототипом має у складі ефективну кількість [патент України № 82782 на винахід "Антимікобактеріальна фармакологічна композиція та спосіб її одержання", опублікований 12.05.2008р. у бюлетені № 9].

Недоліком прототипу є відносно низька активність композиції у відношенні як до чутливих, так і до стійких до протитуберкульозних препаратів мікобактерій туберкульозу, а також у відношенні до більшості грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, тобто неспецифічної патефонної флори, яка може визвати супутні запальні процеси при застосуванні відомої композиції.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення фармацевтичної композиції для лікування туберкульозу, яка забезпечує можливість лікування туберкульозу у хворих з полірезистентністю до протитуберкульозних препаратів, зниження розвитку полірезистентності у хворих при здійсненні хіміотерапії під час лікування туберкульозу, підвищення терапевтичної активності композиції у відношенні до більшості грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, а також можливість здійснення хіміотерапії туберкульозу у амбулаторних умовах.

Поставлена задача вирішується таким чином, що фармацевтична композиція для лікування множинно-резистентних форм туберкульозу, яка містить як активні інгредієнти етамбутолу гідрохлорид та піразинамід, згідно з запропонованим рішенням, додатково як активні інгредієнти містить протіонамід та ломефлоксацину гідрохлорид, а компоненти використовуються у наступному співвідношенні, мас. %:

піразинамід	0,1-48
етамбутолу гідрохлорид	0,1-18
ломефлоксацину гідрохлорид	0,1-9,6
протіонамід	0,1-24
допоміжні фармацевтично прийнятні речовини	до 100 %.

При цьому фармацевтична композиція для лікування множинно-резистентних форм туберкульозу може містити щонайменше один шар з активним інгредієнтом, придатний для уповільненого вивільнення етамбутолу гідрохлориду та протіонаміду.

Формою застосування фармацевтичної композиції може бути тверда лікарська форма для перорального застосування.

Твердою лікарською формою для перорального застосування може бути таблетка, вкрита плівковою оболонкою. При цьому різновидом такого застосування можуть бути розчинні у роті таблетки для новонароджених та літніх пацієнтів.

Формою застосування фармацевтичної композиції може бути багатошарові гранули.

Формою застосування фармацевтичної композиції можуть бути гранули у формі саше.

Формою застосування фармацевтичної композиції може бути рідка форма.

Фармацевтична композиція для лікування множинно-резистентних форм туберкульозу може містити щонайменше один шар з щонайменше одним активним інгредієнтом, придатний для негайного вивільнення активного інгредієнта.

Між сукупністю суттєвих ознак фармацевтичної композиції для лікування множинно-резистентних форм туберкульозу, яку заявлено, і технічним результатом, який досягається, існує наступний причинно-наслідковий зв'язок.

Комбіноване застосування активних інгредієнтів, які входять до складу препарату, знижує ризик розвитку резистентності, яка розвивається при монотерапії, що обумовлено фармакінетикою наступних інгредієнтів, які складають комбінацію.

Відомо, що піразинамід має бактерицидну дію у кислому середовищі. Його активність обумовлює високу проникність у осередки зараження МБТ та дію при казеозно-некротичних процесах, казеозних лімфаденітах, туберкулемах. Піразинамід у організмі хворого перетворюється на активну форму (піразинову кислоту), яка діє на ген синтази 1-ї мікобактеріальної жирної кислоти, яка бере участь у біосинтезі міколієвої кислоти, що необхідна для утворення кліткової стінки МБТ.

Також відомо, що етамбутолу гідрохлорид є бактериостатичним препаратом, який ефективний у відношенні до типових та атипичних МБТ. Механізм його дії пов'язаний з порушенням синтезу РНК у бактеріальних клітинах, що пригнічує синтез клітинної стінки, блокує включення у неї міколієвих кислот. Також етамбутолу гідрохлорид є активним у відношенні до швидко та повільно зростаючих атипичних МБТ.

Також відомо, що застосування ломефлоксацину гідрохлориду блокує ДНК-гіразу (фермент, що забезпечує розкручування суперспіралей ДНК, що необхідно для її реплікації), порушує суперспіралізацію, транскрипцію та реплікацію ДНК, що є смертельним для мікробних клітин. Ломефлоксацину гідрохлорид діє на МБТ, які розташовані як всередині клітини, так і ззовні її, зменшує строки виділення їх з організму хворого, забезпечує більш швидке розсмоктування інфільтрату (скупчення кліткових елементів з сумішшю крові та лімфи у тканинах організму хворого). При цьому можливе застосування ломефлоксацину гідрохлориду у відносно невеликих концентраціях для пригнічення більшості штамів. Також застосування ломефлоксацину гідрохлориду майже не визиває резистентності у МБТ.

Також відомо, що протіонамід є ефективним у відношенні до МБТ, які мають резистентність до протитуберкульозних препаратів 1 ряду. Також протіонамід діє на МБТ, які розташовані як всередині клітини так і ззовні її. Активність протіонаміду більш висока у кислому середовищі. Варто зазначити, що при застосуванні протіонаміду під час монотерапії у МБТ достатньо швидко розвивається резистентність до цього інгредієнта.

Винахідниками при здійсненні клінічних дослідів виявлено, що фармакологічні властивості заявленої комбінації інгредієнтів обумовлені синергетичними співвідношеннями між зазначеним вище інгредієнтами, поєднанням у комбінації препаратів I групи ефективності та II групи ефективності проти МБТ, та наявністю ломефлосацину гідрохлориду, як фторхінолону II покоління, відомого своєю антимікробною дією, зокрема проти МБТ, особливо таких, що стійкі до протитуберкульозних препаратів, а також проти більшості грампозитивних та грамотрибульних мікроорганізмів. Також ломефлосацину гідрохлорид у поєднанні з піразинамідом та протіонамідом значно підвищує антибактеріальну активність. Таким чином, застосування заявленої фармацевтичної композиції приводить до підвищення ефективності хіміотерапії при лікуванні хворих, особливо з полірезистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів, з хронічною формою туберкульозу.

Також винахідниками встановлено, що прийом хворими заявленої фармацевтичної композиції для лікування множинно-резистентних форм туберкульозу у фіксованій формі не відрізняється від одночасного прийому хворими кожного з інгредієнтів, які входять до зазначеної фармацевтичної композиції, за відносною біодоступністю, за процесами всмоктування, розподілу та елімінації МБТ. Таким чином, застосування заявленої фармацевтичної композиції приводить до підвищення ефективності покращення лікувального процесу за рахунок більш точного дотримання хворими режиму та схеми лікування, виключення монотерапії, контрольованого та одночасного прийому максимальної дози активних інгредієнтів для хворого та можливості здійснення лікування хворого амбулаторно.

Застосування заявленої фармацевтичної композиції для лікування множинно-резистентних форм туберкульозу у твердій лікарській формі для перорального застосування формі, якою може бути таблетка, вкрита плівковою оболонкою, або у вигляді багатошарових гранул, або гранул у формі саше, або у рідкій формі дозволяє підвищити рівень біодоступності, швидкості всмоктування та отримання максимальної концентрації активних інгредієнтів у крові хворого, що підвищує ефективність заявленої композиції як препарату для лікування множинно-резистентних форм туберкульозу.

Також виконання фармацевтичної композиції для лікування множинно-резистентних форм туберкульозу у вигляді багатошарових гранул, або гранул у формі саше дозволяє підвищити зручність дозування фармацевтичної композиції за рахунок розділення на окремі дози.

Наявність у формі застосування фармацевтичної композиції для лікування множинно-резистентних форм туберкульозу щонайменше одного шару з щонайменше одним активним інгредієнтом, придатним для негайного вивільнення активного інгредієнта, або щонайменше одного шару з активним інгредієнтом, придатним для уповільненого вивільнення етамбутолу гідрохлориду та протіонаміду, дозволяє отримати різне за швидкістю вивільнення та, відповідно, всмоктування активних інгредієнтів, уповільнене та контрольоване вивільнення активних інгредієнтів за рахунок зміни їх фармакінетичного профілю, що забезпечує більш стабільну концентрацію активних інгредієнтів протягом 24-годинного інтервалу зі збільшенням показника мінімальної концентрації та збільшенням показника мінімального ефекту в інтервалі дозування вказаному вище. Це робить прийом фармацевтичної композиції більш безпечним, особливо для хворих, чутливих до певного активного інгредієнта.

Як допоміжні фармацевтично прийнятні речовини можуть використовувати сполучне, розчинники, розпушувачі, мастильні матеріали, регулятори силучості, речовини для глазурування, наповнювачі та інші речовини, які застосовують для виготовлення фармацевтичних композицій у певній формі.

Для пояснення суті корисної моделі нижче наведено приклад можливого способу отримання фармацевтичної композиції для лікування множинно-резистентних форм туберкульозу у формі таблетки, вкритої плівковою оболонкою. Наведений приклад ніяким чином не обмежує обсяг домагань, викладений у формулі, а тільки пояснює суть корисної моделі.

Отримання фармацевтичної композиції для лікування множинно-резистентних форм туберкульозу здійснюють наступним чином.

Спочатку виконують етап формування гранул фармацевтичної речовини. За цим етапом здійснюють змішування просіяних 400 мг піразинаміду та 360 мг етамбутолу гідрохлориду у розрахунок на одну таблетку фармацевтичної композиції у високошвидкісному змішувачі-грануляторі.

Далі готують сполучний розчин, для чого розчиняють сполучне, наприклад крохмаль у демінералізованій воді, до повного розчинення, додають у киплячу демінералізовану воду, доводять до стану однорідної пасти та остиджують до температури 40 °C.

Потім сполучний розчин додають до суміші піразинаміду та етамбутолу гідрохлориду, отриманої раніше, та перемішують до досягнення точки гранулювання.

Далі отриману суміш сполучного розчину та піразинаміду і етамбутолу гідрохлориду пропускають через дробильний станок з використанням сита з наступним просушуванням суміші до необхідного вмісту вологи у ній та збором сухих гранул суміші у поліетиленовій ємності.

Також здійснюють змішування просіяних 220 мг ломефлосацину гідрохлориду і 188 мг етамбутолу гідрохлориду у розрахунок на одну таблетку фармацевтичної композиції з додаванням розпушувача.

ча, наприклад, кросповідону та наповнювача, наприклад лактози, у високошвидкісному змішувачі-грануляторі.

Далі готують сполучний розчин, для чого розчиняють сполучне, наприклад гідроксипропілцелюлозу у демінералізованій воді, до повного розчинення.

Потім додають сполучний розчин до суміші ломефлораксацину гідрохлориду і етамбутолу гідрохлориду з допоміжними фармацевтично прийнятними речовинами та перемішують протягом 30 хвилин. Додають демінералізовану воду до досягнення точки гранулювання.

Далі ломефлораксацину гідрохлорид і етамбутолу гідрохлорид пропускають через дробильний станок з використанням сита з наступним просушуванням суміші у сушарці до необхідного вмісту вологи у ній та збором сухих гранул суміші у поліетиленової ємності.

Потім перемішують сухі гранули, отримані протягом попередніх етапів, у блендері з додаванням інших допоміжних фармацевтично прийнятних речовин протягом 30 хвилин.

За наступним етапом здійснюють пресування сухих гранул, наприклад, у пресі для пігулок, з отриманням серцевини таблетки та їх наступне покриття плівковою оболонкою. За цим етапом плівкове покриття готують пропусканням засобу для глазурування разом з розчинниками, такими, як наприклад, ізопропіловий спирт та хлористий метилен, через колоїдний млин, до отримання гомогенного розчину. Далі підготовлене покриття та серцевину таблетки надсилають до установки нанесення покриття та здійснюють напilenня плівкової оболонки на серцевину таблетки. Потім отримані таблетки витримують у температурі 45°C у спеціальних лотках.

Отриману фармацевтичну композицію для лікування множинно-резистентних форм туберкульозу можуть застосовувати при розповсюджених формах туберкульозу легень та усіх формах позалегенового туберкульозу з бактеріовиділенням у хворих з полірезистентністю, а також при туберкульозі із супутніми запальними захворюваннями, які спричинені неспецифічною патогенною флорою, чуттєвою до ломефлораксацину гідрохлориду.