



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60328 (13) C2

(51) 7 A61K31/7068, A61K47/12,
A61P31/12, A61P31/18МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

(21) 99095237
(22) 20 03 1998
(24) 15 10 2003
(86) PCT/EP98/01626, 20 03 1998
(31) 60/042,353
(32) 24 03 1997
(33) US
(31) 9706295 4
(32) 26 03 1997
(33) GB
(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р
(72) Нгуєн Нгог-Ан Ті, US, Кейсі Воррен М., US
(73) ГЛАКСО ГРУП ЛІМІТЕД, GB
(56) WO A 9630025 03 10 96
EP A1 0517145 09 12 92
J Pharm Sci Technol, vol 50, № 6, 1996 - P 352-355
Drug Dev Ind Pharm, vol 21, № 14, 1995 - P 1671-1682
(57) 1 Фармацевтична композиція, суттєво вільна від етанолу, яка містить менше 0,005% етилендіамінтетраоцтової кислоти і ламівудин або його фармацевтично прийнятну похідну, а також консервувальну систему, яка включає парабени, причому композиція має рН більше 5,5

2

2 Фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що концентрація метилпарабену становить від 0,96 мг/мл до 2 мг/мл, а концентрація пропілпарабену становить від 0,1 мг/мл до 0,2 мг/мл
3 Фармацевтична композиція за п 1 або 2, яка відрізняється тим, що її рН лежить у межах від 5,56 до 7,4
4 Фармацевтична композиція за п 3, яка відрізняється тим, що її рН становить 6,0
5 Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що кількість ламівудину у ній становить від 0,1 мг/мл до 100 мг/мл
6 Фармацевтична композиція за п 5, яка відрізняється тим, що кількість ламівудину у ній становить від 5 мг/мл до 20 мг/мл
7 Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що додатково містить другий терапевтичний агент
8 Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що її призначено для орального введення

Винахід стосується нових фармацевтичних композицій, що містять (2R,цис)-4-аміно-1-(2-гідроксиметил-1,3-оксатіопан-5-іл)-(1H)-піримідин-2-он ((-)-2',3'-дидеокси, 3'-тіацитидин, Ерівіт®), ламівудин) і їх застосування у медичній терапії

Ретровіруси утворюють підгрупу РНК-вірусів, які для реплікації мають спочатку здійснити "зворотну транскрипцію" РНК їх генома у ДНК (транскрипцією називають синтез РНК з ДНК). Приймаючи форму ДНК, вірусний геном може вбудуватись у геном клітини хазяїна і використовувати клітинні механізми транскрипції/трансляції для реплікації. Після такого вбудування вірусну ДНК практично неможливо відрізнити від ДНК хазяїна, і в такому стані вірус може існувати протягом усього життя клітини,

Один з ретровірусів, а саме вірус ВІЛ (вірус

імунodefіциту людини), здатний до репродукції, був ізольований від пацієнтів, хворих на СНІД, або з симптомами, що часто передують СНІД. СНІД є імунodeпресивною або імунodeструктивною хворобою, що робить хворих схильними до опортуністичних смертельних інфекцій. Характерною рисою СНІД є те, що він пов'язаний з прогресивним зменшенням кількості Т-клітин, зокрема, тих з них, що є помічниками-індукторами і несуть поверхневий маркер CD4. ВІЛ є цитопатичним і, як здається, переважно інфікує і знищує Т-клітини з маркером CD4. Зараз загальновізнано, що ВІЛ є етіологічним агентом СНІД. Такі клінічні стани, як пов'язаний з СНІД комплекс, прогресивна загальна лімфаденопатія, саркома Кар-позі, тромбоцитопенічна пурпура, такі пов'язані з СНІД неврологічні стани, як, наприклад, пов'язана з СНІД деменція, множинний склероз

(13) C2

(11) 60328

(19) UA

або тропічний паразитоз, а також антитільно позитивні до антиВІЛ і ВІЛ-позитивні стани, включаючи такі стани у асимптоматичних пацієнтів, є станами до яких може бути застосована належна анти-вірусна терапія. Іншим РНК-вірусом, який був визнаний збудником серйозних внутрішніх захворювань, є вірус неА-гепатиту і неВ-гепатиту. Було показано, щонайменше 80% випадків хронічного постінфузійного неА-гепатиту і неВ-гепатиту викликаються вірусом, нині ідентификованим як вірус гепатиту С, і, можливо, цей вірус є причиною практично усіх у світі випадків постінфузійного гепатиту у клінічних умовах, коли зразки крові перевіряють на гепатит В. Хоча приблизно половина випадків гострого гепатиту С закінчується одужанням через кілька місяців, решта стає хронічними, а у багатьох випадках хронічний активний гепатит переходить у цироз і гепато-клітинну карциному. Структура генома віруса гепатиту С була вивчена і цей вірус був класифікований як одонитковий РНК-вірус, схожий на флавівіруси.

Вірус гепатиту В (ВГВ) є невеликим вірусом, що містить ДНК і інфікує людину. Він належить до класу тісно споріднених вірусів, відомих як гепаДНКвіруси, кожний з яких селективно інфікує ссавців або птахів, наприклад, бабаків і качок. Останні дослідження механізму реплікації генома гепаДНКвіруса вказують на важливість зворотної транскрипції інтермедиату РНК і на те, що логічною ціллю хемотерапії є зворотна транскриптаза. ВГВ є вірусним патогеном великого загальносвіттового значення і етіологічне пов'язаний з первинною гепатоклітинною карциномою. Як вважається, він є причиною 80% усіх випадків раку печінки. Клінічними симптомами інфікування ВГВ можуть бути головний біль, лихоманка, нездужання, нудота, блювання, анорексія і брюшні болі. Реплікація віруса звичайно стримується імунною реакцією, одужання у людини трапляється через кілька тижнів або місяців, але у серйозних випадках інфекція веде до хронічної хвороби печінки, згаданої вище.

У патенті США 5 047 407 описано (2R,цис)-4-аміно-1-(2-гідроксиметил-1,3-оксаіопан-5-іл)-(1H)-піримідин-2-он (Eprinv®, ламівудин) і його застосування у терапії і профілактиці вірусних інфекцій. Було показано, що ламівудин виявляє антивірусну активність проти ВІЛ і інших вірусів, наприклад, ВГВ. Рідкі композиції з ламівудином, які використовуються у клініці, містять дигідрат динатрій(етилендингітрол)тетраацетат (динатрійедетат, ЕДТК) і 6% (об'ємних) етанолу. Однак, бажаними, зокрема, у педіатрії або при лікуванні дорослих з враженнями нирок або печінки вважаються рідкі композиції без етанолу або інших седативів і ЕДТК або інших зайвих антиоксидантів.

Вважається необхідним додавати спирт і ЕДТК для підтримання стійкості проти бактерій, дріжджів і плісняви. Було показано, що ЕДТК є хелатуючим агентом, підсилюючим дію багатьох антибактеріальних агентів хелатуванням іонів Mg^{2+} та Ca^{2+} , які звичайно відповідають за стабільність клітинної стінки грам-негативних організмів.

Вивчаючи фактори, що впливають на консервуючу здатність розчину ламівудину для орального введення, Nguyen et al. відзначили, що ця здатність підвищується з ростом концентрацій ЕДТК і збільшенням рН від 4,5 до 7,5 (Nguyen N-A.T et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 21, 14, 1671-1682, 1995). Там же відзначено, що з ростом рН від 4,5 до 7,5 зростає хімічна стійкість ламівудину. Консервуюча здатність є найбільшою при рН 7,5, але зростання рН від 4,5 до 7,5 викликає сильне руйнування таких консервантів, як естери гідроксибензоатів (далі названих парабенами). Усі композиції були ефективними проти бактерій і дріжджів, але не плісняви *Aspergillus niger*.

У роботі по оцінці впливу концентрації спирту на консервуючу здатність розчину ламівудину для орального введення показано, що зменшення кількості або видалення спирту з таких розчинів призводить до несприятливого зменшення консервуючої здатності (Wells et al., Pharmaceutical Research, 10 (10), S171, 1993).

Ламівудин у композиціях використовують при рН 5,5 разом з 0,01% ЕДТК, 0,12% (маса/об'єм) метилпарабену, 0,015% пропілпарабену і 6% етанолу. У цій композиції ЕДТК підтримує як рН, так і консервуючу здатність. При таких концентраціях парабенів і рН етанол потрібен, щоб задовольнити вимогам тесту на Антимікробну Консервуючу Здатність згідно з стандартом Фармакопеї США (United States Pharmacopeia, 23, <51>, p 1681, 1995), стандартом Британської Фармакопеї (Efficacy of Antimicrobial Preservation, App XVI C, 1005) і стандартом Європейської Фармакопеї (Efficacy of Antimicrobial Preservation, Chapter VIII 14, 1992). РН 5,5 підтримується для збереження хімічної стабільності парабенів. Нами було виявлено різке зростання консервуючої здатності ламівудинових композицій при рН > 5,5 (фіг 1) і при збільшенні концентрацій парабенів на 20-25% порівняно з їх концентраціями у етаноловмісних композиціях.

Було виявлено, що оральні ламівудинові композиції згідно з винаходом зберігають консервуючу здатність і хімічну стабільність без етанолу і ЕДТК.

Задачею винаходу є створення фармацевтичних композицій, що містять ламівудин і консервуючу систему, які дозволяють обійтись без етанолу і ЕДТК з збереженням консервуючої здатності.

Винахід включає фармацевтичну композицію, суттєво вільну від етанолу і ЕДТК, яка містить безпечну і фармацевтично ефективну кількість ламівудину або фармацевтично прийнятної її похідної, і консервуючу систему, яка містить парабени у концентраціях, достатніх для підтримання консервуючої здатності і рН > 5,5.

Термін "безпечна і терапевтично ефективна кількість" означає кількість ліків, сполуки, композиції, продукту або фармацевтичного агента, достатню для послаблення або обертання розвитку розладу у людини або іншому ссавці без серйозної шкоди для тканин ссавця, якому були введені ці ліки або фармацевтичний агент.

Термін "фармацевтично прийнятна похідна"

означає фармацевтичне прийнятні сіль, сольват, естер або сіль такого естеру або будь-яку іншу сполуку, здатну після уведення пацієнту утворити (прямо або непрямо) бажаний активний інгредієнт або будь-який активний його метаболіт або залишок

Термін "суттєво вільний від" означає наявність у кількостях, які мають менш, як матеріальний вплив на фармацевтичну композицію. Фармацевтична композиція, суттєво вільна від етанолу⁴/може містити менше 3%, бажано, менше 1% етанолу. Фармацевтична композиція, суттєво вільна від ЕДТК, може містити, наприклад, менше 0,005% ЕДТК

Термін "консервуюча здатність" або "консервуюча ефективність" означає, що композиція задовольняє стандартам, визначеним у протоколі <51>, стор 1681, документа United States Pharmacopeia, (1995) Консервант у продукті вважається ефективним, якщо (а) концентрація життєздатних бактерій на 14-й день зменшується до не більш, як 0,1% початкової концентрації, (б) концентрації життєздатних дріжджів і плісняви залишаються на тому ж рівні або зменшуються протягом перших 14 днів і (в) концентрація кожного з мікроорганізмів, на який проводиться тест, залишається нижчою за зазначені рівні протягом решти 28-денного тест-періоду. Подібні критерії визначено у стандартах Британської Фармакопеї (Efficacy of Antimicrobial Preservation, App XVI C, 1005) і Європейської Фармакопеї (Efficacy of Antimicrobial Preservation, Chapter VIII 14, 1992)

Термін "консервуюча система" означає інгредієнти і умови (наприклад, для підтримання рН), які забезпечують консервуючу здатність

Для фахівця зрозуміло, що лікування включає як профілактику, так і власне лікування діагностованого розладу, інфекції або їх симптомів

Термін "ЕДТК" означає етилендіамінтетраоцтову кислоту і включає динатрійЕДТК (едетат динатрію, динатрієва сіль (етилендинітрило)тетраоцтової кислоти, динатрій-етилендіамінтетраацетат), кальцій-динатрій-ЕДТК, натрій-залізо(II)-ЕДТК тощо

Композиції згідно з винаходом містять безпечну і фармацевтичне ефективну кількість ламівудину або його фармацевтичне прийнятних солей, сольватів і похідних разом з ефективною кількістю фармацевтичне прийнятних носіїв

Зокрема, винахід включає фармацевтична композицію, суттєво вільну від етанолу і ЕДТК і складену при рН>5,5, яка містить ламівудин і парабени

РН композиції згідно з винаходом може становити 5,56 - 7,4, бажано, 5,56 - 6,5, найкраще 5,8 - 6,2, зокрема приблизно 6,0

Згідно з винаходом, можна використовувати естери гідроксибензоатів (парабени) або сполучення таких естерів, включаючи метилові і пропілові парабени і сполучення бутилових і пропілових парабени

Винахід також включає ламівудинової композиції, які містять метилові і пропілові парабени. У оральних розчинах і суспензіях концентрації метилових парабенів можуть лежати

у межах від 0,096 до 0,2% (0,096 - 2мг/мл), а концентрації метилових парабенів - у межах від 0,01 до 0,02% (0,1 - 0,2мг/мл)

Багато мати концентрації метилових парабенів у межах від 0,15 до 0,2% (1,5-2мг/мл), а концентрації метилових парабенів - у межах від 0,018 до 0,019% (0,18-0,19мг/мл)

Згідно з винаходом можна використовувати будь-який придатний буфер, який забезпечує рН>5,5. Багато використовувати цитрат або фосфат натрію

У композиціях згідно з винаходом, як варіант, можуть бути використані розріджувачі, солюбілізатори, смакові добавки, збільшуючі в'язкість агенти (наприклад, поліетиленгліколь), підсолоджувачі, буфери або будь-які інші наповнювачі, що використовуються у галузі

Способи приготування ламівудину описано у WO92/20669 та WO95/29174, включених сюди посиланням

Винахід включає фармацевтичне прийнятні солі, естери або солі естерів ламівудину або будь-яку іншу сполуку, здатну після уведення людині-пацієнту у безпечний і терапевтичне ефективний кількості утворити (прямо або непрямо) антивірусно активний його метаболіт або залишок

Способи приготування композицій згідно з винаходом мають відповідати фізичним і хімічним властивостям композицій і добре відомі фахівцям, обізнаним на приготуванні оральних дозованих форм (Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19-th ed, 1995)

Композиції згідно з винаходом можуть мати різні форми, пристосовані для прямого орального уведення, включаючи рідкі форми, наприклад, сиропи, суспензії або розчини. Вони можуть включати інші фармацевтичне прийнятні носії-наповнювачі, які звичайно використовують для композицій. Наприклад, сиропи можуть включати цукровий сироп, сорбітол або гідрований глюкозовий сироп. Суспензії можуть включати суспендуючі агенти, наприклад, метилцелюлозу, мікрористалічну целюлозу, натріюкроскармеллозу або дисперсну целюлозу. Розчини можуть включати підсолоджувачі, наприклад, рідку глюкозу, левулозу, ксилітол, мальтитол або ліцазин. За бажанням до композицій можна додавати штучні або натуральні смакові добавки

Композиції включають такі, що придатні для орального уведення, і можуть бути виготовлені у вигляді дозованих форм у будь-який відомий у фармацевтиці спосіб. Такі способи включають стадію поєднання активного інгредієнта з носієм, який може містити один або більше допоміжних інгредієнтів. Взагалі композиції готують уведенням активного інгредієнта у однорідний і тісний зв'язок з носіями

Композиції згідно з винаходом, придатні для орального уведення, можуть бути приготовлені у вигляді водних або неводних рідких розчинів або суспензій, або мас-ло-водної або водно-масляної емульсії

Для виготовлення композицій згідно з винаходом можна використовувати способи і процедури, які звичайно використовуються для цього у фармацевтичній галузі

Кількість ламівудину у композиціях згідно з винаходом залежить від багатьох факторів, включаючи серйозність розпаду, що підлягає лікуванню, вік і стан пацієнта і визначається лікарем. Взагалі придатна ефективна денна доза може становити від 0,1 до 20мг/кг, бажано, від 0,1 до 5мг/кг. Таку дозу можна складати з однієї, двох, трьох, чотирьох або більше субдоз, що становлять кожна від 0,1 до 100мг/мл, бажано 5 - 20мг/мл.

Композиції згідно з винаходом можна використовувати для лікування або профілактики ретровірусних захворювань людини, включаючи інфекції ВІЛ і стани, викликані такими інфекціями, наприклад, СНІД або симптоми, що передують СНІД, прогресивна загальна лімфаденопатія і ВІЛ-серопозитивні і СНІД-антитільно позитивні стани.

Композиції згідно з винаходом можна також використовувати для лікування або профілактики інфекцій гепатиту В людини і подальших клінічних станів, що є наслідком таких інфекцій.

Композиції згідно з винаходом можна використовувати у медичній терапії у сполученні з іншими терапевтичними агентами, придатними для лікування ВІЛ-інфекцій, наприклад, з такими інгібіторами нуклеозидної зворотної транскриптази, як зидовудин, зальцитабін, диданозин, ставудин, 5-хлор-2',3'-дидеокси-3'-фторуридин і (2R,5S)-5-фтор-1-[2-гідроксиметил]-1,3-оксатіолан-5-іл]цитозин, 1592U89, з інгібіторами ненуклеозидної зворотної транскриптази, наприклад, ТІВІ та α -АРА, з інгібіторами протеази ВІЛ, наприклад, сакінавіром, індинавіром, ритонавіром, 141W94, з іншими антиВІЛ агентами, наприклад, розчинним CD4, з імунними модуляторами, наприклад, інтерлейцином II, еритропоєтином, тукаресолом, і з інтерферонами, наприклад, α -інтерфероном.

Композиції згідно з винаходом можна також використовувати у медичній терапії у сполученні з іншими терапевтичними агентами, придатними для лікування ВГВ-інфекцій, наприклад, з α -інтерфероном.

Компоненти таких композицій можна вводити одночасно поодиноко або у сполученнях, або у різні часи, наприклад, у певній послідовності, яка дає бажаний ефект.

Далі наведено приклади, які ілюструють винахід, не обмежуючи його.

Приклад 1 Приготування рідкої композиції

1) Склад

Інгредієнт Кількість у 1000-ллітровій порції

Ламівудин* 10,00кг

Сахароза 200,0кг

Гідроксибензоат метилу 1,5кг

Гідроксибензоат пропілу 180г

Штучна полунична смакова добавка 800г

Штучна бананова смакова добавка 600г

Дигідрат цитрату натрію 11г

Безводна лимонна кислота 1г

Пропіленгліколь ** 19,4л

NaOH/HCl для коригування pH pH 6,0

Очищена вода до 1000л

* - кількість може бути коригована залежно від чистоти

** - об'єм пропіленгліколя обчислено за масою, виходячи з дійсної щільності 1,033г/мл

2) Спосіб приготування

У резервуар придатного об'єму вносять 19,4л пропіленгліколю і з перемішуванням додають 1,50кг гідроксибензоату метилу і 180г гідроксибензоату пропілу і продовжують перемішування до розчинення. У посудину з нержавіючої сталі з встроєним міксером вливають очищену воду. З перемішуванням додають розчин парабенів у гліколі, 200,0кг сахарози, 1г безводної лимонної кислоти, 11г дигідрату цитрату натрію, 800 г штучної полуничної смакової добавки, 600г штучної бананової смакової добавки і 10кг ламівудину. Додають очищену воду до одержання 201,65кг і перемішують. Відбирають зразок, вимірюють pH і доводять pH до 6,0. Розчин переливають у належний резервуар з фільтруванням через очищуючий фільтр.

Приклад 2 Тест на протимікробну консервуючу ефективність за процедурою згідно з United States Pharmacopeia, 23, <51>, 1995, United States Pharmacopeial Convention, Rockville, Md, 1994, p,1682

ТАБЛИЦЯ 1 Результати тесту на протимікробну консервуючу ефективність для вільного від етанолу розчину ламівудину (10мг/мл) для орального введення (приклад

1)

Результати

Дріжджі і пліснява (A niger, C albicans) зниження на 1 порядок на 14-й день, ніякого зростання до 28-го дня

Бактерії зниження на 3 порядки на 14-й день, ніякого зростання до 28-го дня

| Організм | Інокулят на мл | Логарифм зменшення на день | | | |
|------------------------|----------------------|----------------------------|------|------|------|
| | | 7-й | 14-й | 21-й | 28-й |
| Staphylococcus aureus | 9,6x10 ⁵ | 5,50 | 5,98 | 5,98 | 5,98 |
| Escherichia coli | 8,0x10 ⁵ | 5,90 | 5,90 | 5,90 | 5,90 |
| Pseudomonas aeruginosa | 1,7x10 ⁵ | 5,23 | 5,23 | 5,23 | 5,23 |
| Candida albicans | 9,6x10 ⁵ | 3,69 | 5,98 | 5,98 | 5,98 |
| Aspergillus niger | 1,4 x10 ⁵ | 4,55 | 5,15 | 5,15 | 5,15 |

Приклад 3 Тест на протимікробну консервуючу ефективність за процедурою згідно з

United States Pharmacopeia, 23,<51>, 1995, United States Pharmacopeial Convention, Rockville, Md, 1994, p 1682

ТАБЛИЦЯ 2 Логарифмічне зниження за 14 днів для ламівудинових композицій (10мг/мл)

Результати

Дріжджі і пліснява (A niger, C albicans, Z rouxii) зниження на 1 порядок на 14-й день, ніякого зростання до 28-го дня

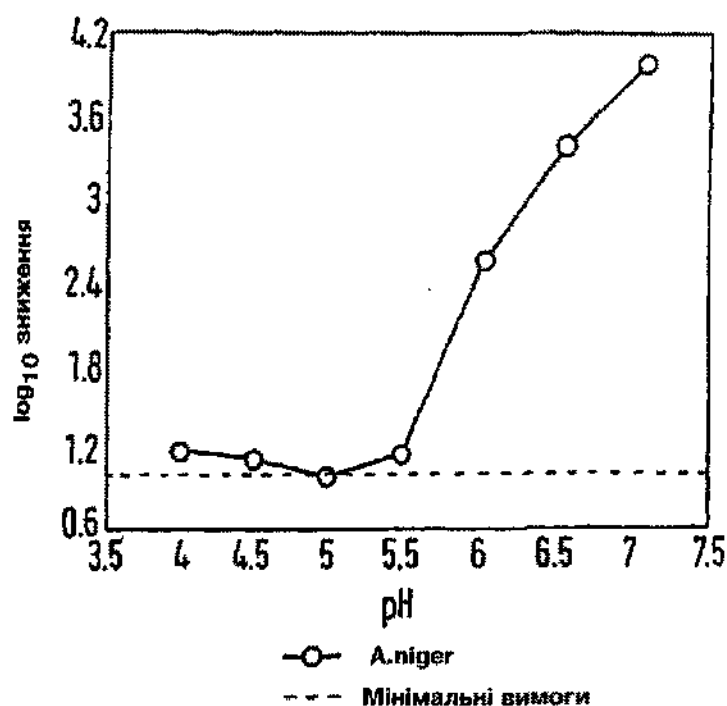
Бактерії зниження на 3 порядки на 14-й день, ніякого зростання до 28-го дня

| pH | m-para | p-para | C albicans | A niger | Z rouxii | S aureus | E coli | P ceracia | P aeru |
|------|--------|--------|------------|---------|----------|----------|--------|-----------|--------|
| 5,7 | 0,960 | 0,12 | 2,120 | 3,850 | 3,68 | 5,03 | 5,34 | 5,01 | 5,28 |
| 6,3 | 0,960 | 0,12 | 1,980 | 5,230 | 5,04 | 5,15 | 5,04 | 5,19 | 4,98 |
| 5,5 | 1,350 | 0,16 | 5,630** | 5,230 | 5,04 | 5,15 | 5,34 | 5,49 | 4,98 |
| 6,5 | 1,350 | 0,16 | 5,630 | 5,230 | 5,04 | 5,33 | 5,16 | 5,49 | 4,80 |
| 5,5 | 1,440 | 0,16 | 5,630 | 5,230 | 5,04 | 5,15 | 5,34 | 5,49 | 5,28 |
| 6,5 | 1,440 | 0,16 | 5,630 | 5,230 | 5,04 | 5,63 | 5,64 | 5,49 | 4,98 |
| 6,0 | 1,800 | 0,20 | 5,630 | 5,230 | 5,04 | 5,15 | 5,64 | 5,19 | 5,28 |
| 6,0* | 1,800 | 0,20 | 5,630 | 5,230 | 5,04 | 5,63 | 5,64 | 5,19 | 5,28 |
| 5,5 | 1,200 | 0,15 | | 1,36 | | | | | |
| 5,5 | 0,960 | 0,12 | | 0,77 | | | | | |

* - плацебо

** - числа, наведені жирно, репрезентують 100%-е зниження

Дія pH (0% етанолу, 1,2 мг/мл метилпарабену, 0,15 мг/мл пропілпарабену). Дані 14-го дня.



Фіг. 1