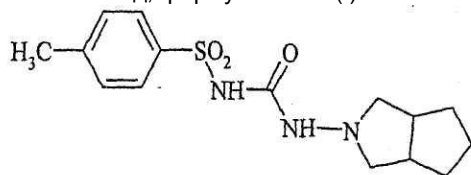


Даний винахід стосується матричної таблетки з пролонгованим вивільненням гліклазиду, незважаючи на зміну рівня pH середовища розчинення, і яка забезпечує нормальний і постійний рівень у крові після абсорбції галенового препарату через ротову порожнину.

Гліклазид, формула якого (I):



являє собою сульфонілсечову похідну з протидіабетичною властивістю у стандартних дозах, які прописують для людини.

Дотепер гліклазид приймають усередину у формі таблетки, доза якої 80мг. Стандартний рецепт - це, в середньому, дві таблетки на день, які приймають за два рази, але це може варіюватись від 1 до 4 таблеток на день, які приймають за декілька разів в залежності від важкості діабету.

Однією з цілей даного винаходу є отримання препарату для прийому всередину, який можна було б застосовувати лише один раз на день. З одного боку, це полегшує вживання для пацієнта, а з іншого - краще відповідає лікувальному курсу.

Інша ціль винаходу полягала в тому, щоб такий препарат для прийому всередину забезпечував тривале вивільнення. Дійсно, у деяких пацієнтів препарат для термінового вивільнення може привести до утворення короткострокової високої концентрації у крові. Препарат тривалого вивільнення дозволяє уникнути такого пікового підвищення у крові і дозволяє отримати нормальну концентрацію у крові людини. Це дозволяє зменшити небажані ефекти, які можуть виникнути у результаті "пікового ефекту", які супроводжуються порушеннями гідроелектролітичного і метаболічного типу, що пов'язані із змінами рівня плазми активного компоненту.

Головною метою винаходу було отримання препарату для прийому всередину, який забезпечує контрольовану і репродуктивну швидкість вивільнення активного компоненту. Дійсно, у препараті, який вживають у даний час, розчинення активного компоненту значно варіюється залежно від рівня pH. Ця характеристика, яка пов'язана безпосередньо з гліклазидом, викликає проблеми абсорбції активного компоненту. Це явище розчинності активного компоненту, яка варіюється залежно від рівня pH, показане на фігурі 1 (додається). Розчинність дуже низька за кислотним pH, та збільшується разом із зростанням рівня pH.

Таким чином, для цього активного компоненту важливо розробити новий галеновий препарат, який дозволяє вивільняти гліклазид незалежно від рівня pH середовища розчинення.

Більш конкретно, даний винахід описує гідрофільну матрицю, яку можна приймати усередину і яка робить можливим тривале і контрольоване вивільнення активного компоненту гліклазиду, без впливу рівня pH на кінетику штучного розчинення вказаної матриці.

Такий препарат для тривалого вивільнення гліклазиду, який придатний для лікування діабету, дозволяє забезпечити більш нормальні рівні плазми, а також менше варіювання $C_{\text{макс}}-C_{\text{мін}}$. Швидкість вивільнення повинна бути репродуктивною і повинна співвідноситись з концентрацією у крові, яка спостерігається після прийому.

Серед механізмів, які можна використовувати для контролювання дифузії розчинного активного компоненту, можна вибрати один основний механізм, який полягає у дифузії активного компоненту через гель, який утворюється після набрякання гідрофільного полімеру, який поміщають у рідину розчинення (in vitro), або у шлунково-кишкове середовище (in vivo).

Описано багато полімерів, які спроможні забезпечити утворення такого гелю. Основними полімерами являються целюлозні похідні, особливо целюлозні ефіри, такі як гідроксипропіл целюлоза, гідроксиетилцелюлоза, метилцелюлоза і гідроксипропіл метилцелюлоза, і серед різних товарних видів цих ефірів, такі, що мають достатньо високу в'язкість.

Слід зазначити, що описані системи теоретично не дають можливості отримувати нульовий порядок у рівнянні кінетики вивільнення.

Процеси, які використовують у даний час для вироблення таких матричних таблеток, це або пряме пресування після змішування різних компонентів з активним компонентом (компонентами), або мокре гранулювання.

Матрична таблетка гліклазиду, яка описується у даному винаході, з'єднує, за новим способом, щонайменше, одну сполуку целюлозного полімеру і глюкозний сироп (гідролізат кукурудзяного крохмалю), що дозволяє, повною мірою, отримувати тривале і контрольоване вивільнення активного компоненту.

Контрольоване вивільнення є лінійним протягом більше восьми годин, при цьому 50% загальної кількості гліклазиду вивільняється між 4 і 6 годинами. Крім того, матрична таблетка згідно з даним винаходом дозволяє тривало вивільнювати гліклазид, що приводить до встановлення рівня у крові людини від 400 до 700ng/ml, максимум через 12 годин після одного прийому всередину таблетки, яка містить 30мг гліклазиду, і до рівня у крові від 250 до 1000ng/ml після щоденного прийому таблетки, що містить 30мг гліклазиду.

Порціонна доза може варіюватись в залежності від віку і ваги пацієнту, від характеру і тяжкості діабету. Як правило, вона коливається від 30 до 120мг за один прийом для щоденного лікування. Процентний вміст гліклазиду у матричній таблетці складає від 12 до 40% від загальної маси таблетки. Згідно з переважним варіантом втілення винаходу, вищевказана таблетка містить 60мг гліклазиду. Особливо переважним варіантом винаходу є отримання таблеток, які містять 30мг гліклазиду. У цих особливо переважних прикладах . даного винаходу порціонна доза, яка коливається від 30 до 120мг для разового щоденного прийому, відповідає абсорбції від 1 до 4 таблеток, що містять дозу 30мг, або від 1 до 2 таблеток, що містять дозу 60мг. Матрична таблетка, як описано Заявником, з одного боку, дозволяє мати препарат для прийому всередину, який можна застосовувати лише раз на день, і з іншого боку, несподіваним і особливо вигідним чином, дозволяє зменшити кількість активного компоненту у кожній таблетці без модифікації, або зміни концентрації плазми у гліклазиді. Склад, який використовується дотепер, містить 80мг гліклазиду.

Певна комбінація сполук, яка описана вище, також дозволяє, дивним чином, отримувати кінетику розчинення in vitro вищевказаної матриці, яка не залежить від рівня pH, хоча розчинність активного компоненту змінюється в залежності від того самого рівня pH. Цей момент проілюстрований на фігурі 2 (додається), на якому показано, що матриця, розроблена таким чином, що вона не є чутливою до змін рівня pH у діапазоні від 6.2 до 7.4 pH у кишковому середовищі. Таким чином, у діапазоні pH від 6 до 8, що відповідає зростаючій ділянці кривої, яка показана на фігурі 1 (додається), можна побачити, що профіль вивільнення активного компоненту в інтервалі між 0 і 12 годинами є однаковим незалежно від рівня pH у середовищі розчинення матричної таблетки, яка містить названий активний компонент.

Таким чином, за допомогою характерної комбінації, щонайменше, однієї сполуки целюлозного полімеру і глюкозного сиропу Заявник утворив гідрофільну матрицю, що є новаторським як у плані її складу, так і його функції, тому що вона, зокрема, дозволяє отримувати тривале і контрольоване вивільнення активного компоненту, гліклазиду, який вона містить, незалежно від умов pH у середовищі розчинення.

Сполука целюлозного полімеру, яка використовується у гідрофільній матриці, являє собою целюлозний ефір з високою в'язкістю. Вигідним чином, целюлозний ефір є гідроксипропіл метилцелюлозою, і переважно є сумішшю двох гідроксипропіл метилцелюлоз з різною в'язкістю. Інша сполука у складі вищевказаної матриці є глюкозним сиропом і вигідним чином вживається мальтодекстрин, який відповідає глюкозному сиропу з еквівалентним рівнем декстрази від 1 до 20. Комбінація цих двох типів сполук, з одного боку, дозволяє отримувати склад, у якому профіль вивільнення активного компоненту не залежить від зміни рівня pH у середовищі розчинення, а з іншого боку, отримувати бездоганний контроль кінетики вивільнення. Процентний вміст сполуки целюлозного полімеру складає від 10 до 40% від загальної маси таблетки, і згідно з особливо переважним варіантом, від 16 до 26% від загальної маси таблетки. Процентний вміст глюкозного сиропу складає від 2 до 20% від загальної маси таблетки і, переважно, від 4 до 10% від загальної маси таблетки.

Також можна додати різні наповнювачі для завершення складу. Серед розріджувачів, які використовують традиційно, перевагу віддають дигідрату водневого фосфату кальцію, який дозволяє покращити плинність і здатність гранул до пресування. Більш того, дигідрат водневого фосфату кальцію може сповільнювати кінетику розчину, ця характеристика дозволяє використовувати меншу кількість гідроксипропіл метилцелюлози для контролювання профілю розчинення активного компоненту. Процентний вміст дигідрату водневого фосфату кальцію складає від 35 до 75% від загальної маси таблетки. Серед змащуючих агентів, можна згадати, як приклад, стеарат магнію, стеаринову кислоту, бігенат гліцерину і бензоат натрію, а серед домішок, що покращують плинність, перевагу віддають використанню безводного колоїдного кремнезему.

Даний винахід також стосується підготовки матричної таблетки. Мокра грануляція здійснюється шляхом змішування активного компонента, глюкозного сиропу і дигідрату водневого фосфату кальцію, а потім змочування цієї суміші. Цей перший етап дозволяє утворювати навколо активного компоненту гідрофільне середовище, яке сприяє його хорошему розчиненню, а також отримувати максимально можливу стандартну порційну дозу. На другому етапі раніше отриманий гранулят змішують з целюлозним ефіром. За бажанням целюлозний ефір можна гранулювати безпосередньо з активним компонентом на першому етапі. Після цього суміш змащують шляхом додавання колоїдного кремнезему і стеарату магнію. Після цього кінцеву змащену суміш пресують.

Наступні приклади ілюструють винахід, але жодним чином його не обмежують.

Підготовку таблеток для тривалого вивільнення, які приймають усередину, здійснюють згідно з наступним виробничим методом:

ЕТАП А:

Змішування гліклазиду, мальтодекстрину і водневого фосфату дигідрату кальцію, після цього зволоження цієї суміші за допомогою очищеної води. Підготовлену вологу масу потім гранулюють, висушують, потім сортують таким чином, щоб отримати гранулят, фізичні характеристики якого дозволяють належним чином заповнювати матриці апарату швидкого пресування.

ЕТАП Б:

Змішування грануляту, отриманого на етапі А, з гідроксипропіл метилцелюлозою.

ЕТАП В:

Змащування суміші, отриманої на етапі Б, використовуючи колоїдний кремнезем і стеарат магнію.

ЕТАП Г:

Пресування суміші, змащеної на етапі В, на апараті ротаційного пресування для отримання таблеток з міцністю, яка вимірюється шляхом діаметрального здрібнювання, від 6 до 10daN.

ПРИКЛАД 1:

Приклад 1 показує вплив малтодекстрину на кінетику штучного вивільнення. Кількість малтодекстрину варіюється від 7.5 до 15мг на таблетку, що складає, таким чином, від 4 до 10% від загальної маси таблетки. Кількість гідроксипропіл метилцелюлози залишається постійною, а кількість розчинника, дигідрату водневого фосфату кальцію, коригується таким чином, щоб отримати таблетки з постійною масою, яка дорівнює 160мг. Виготовлення здійснюється згідно з методом виробництва, який описаний на етапах А-Г.

Таблиця 1

Одинична формула таблеток (у мг на таблетку)

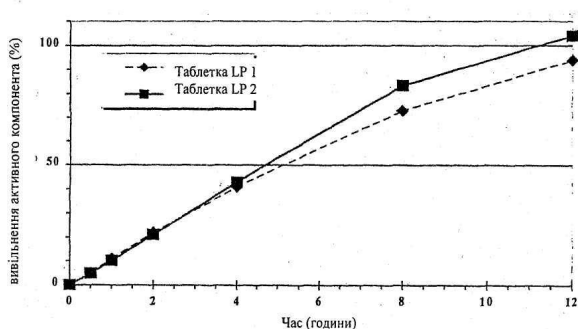
Компоненти	Партії	
	LP1	LP2
Гліклазид	30	30
Дигідрат водневого фосфату кальцію	87.4	79.9
Малтодекстрин (*)	7.5	15
Гідроксипропіл метилцелюлоза	34	34

Стеарат магнію :	0.8	0.8
Колоїдний кремнезем	0.32	0.32
Кінцева маса	160	160
Активний компонент, розчинений за 8 годин (%)	73	84

(*) кількість малтодекстину відповідає 6-12% від кількості гранульованого матеріалу (активний компонент + дигідрат водневого фосфату кальцію + малтодекстрин).

На фігурі 3 представлені криві кінетики розчинення для двох використаних формул.

Фігура 3: Кінетика розчинення in vitro партій LP 1 і LP 2



Кількість малтодекстину, при постійній масі гідроксипропіл метилцелюлози, впливає на вивільнення активного компонента, коли період часу більше 4 годин. Криву розчинення лінеризують шляхом підвищення кількості малтодекстину.

ПРИКЛАД 2:

Приклад 2 показує вплив гідроксипропіл метилцелюлози на кінетику штучного вивільнення. Кількість гідроксипропіл метилцелюлози варіюється від 26 до 42 мг, що складає, таким чином, 16-26% від загальної маси таблетки.

Виробництво здійснюється згідно з методом, який описаний на етапах А-Г.

Таблиця 2

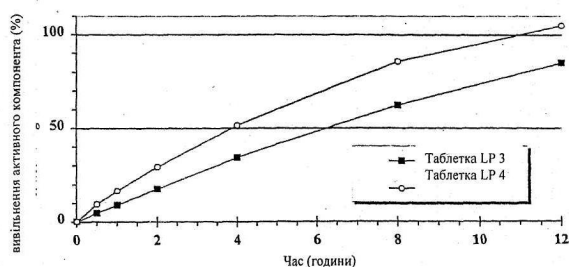
Одинична формула таблеток (у мг на таблетку)

Компоненти	Партії	
	LP3	LP4
Гліклазид	30	30
Дигідрат водневого фосфату кальцію	79.87	94.91
Малто декстрин (*)	7.01	7.97
Гідроксипропіл метилцелюлоза	42	26
Стеарат магнію	0.8	0.8
Колоїдний кремнезем	0.32	0.32
Кінцева маса	160	160
Активний компонент, розчинений за 4 години (%)	35	52

(*) кількість малтодекстину відповідає 6% від кількості гранульованого матеріалу (активний компонент + дигідрат водневого фосфату кальцію + малтодекстрин).

На фігурі 4 представлені криві кінетики розчинення для двох використаних формул:

Фігура 4: Кінетика розчинення in vitro партій LP 3 і LP 4



Кількість гідроксипропіл метилцелюлози у гідрофільній матриці значною мірою впливає на вивільнення активного компонента.

ПРИКЛАД 3:

Приклад 3 показує вплив кількості гідроксипропіл метилцелюлози, яка вживається у кінетиці штучного вивільнення. У кожній партії загальна маса гідроксипропіл метилцелюлози є постійною, а відносну кількість кожної гідроксипропіл метилцелюлози різної в'язкості варіюють, що дозволяє, таким чином, отримувати партію повільного розчинення (LP 5) і партію швидкого розчинення (LP 7), відносно контрольної партії (LP 6).

Таблиця 3

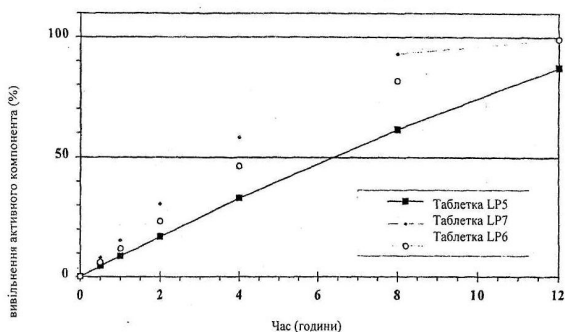
Одинична формула таблеток (у мг)

Компоненти	Партії		
	LP5	LP6	LP7
Гліклазид	30	30	30
Дигідрат водневого фосфату кальцію	83.64	83.64	83.64
Малтодекстрин (*)	11.24	11.24	11.24
Гідроксипропіл метилцелюлоза 4000 cП	24	16	8
Гідроксипропіл метилцелюлоза 100 cП	10	18	26
Стеарат магнію	0.8	0.8	0.8
Колоїдний кремнезем	0.32	0.32	0.32
Кінцева маса	160	160	160
Активний компонент, розчинений за 4 години (%)	33	46	58

(*) кількість малтодекстину відповідає 9% від кількості гранульованого матеріалу (активний компонент + дигідрат водневого фосфату кальцію + малтодекстрин).

На фігурі 5 представлені криві кінетики розчинення для трьох використаних формул:

Фігура 5: Кінетика розчинення in vitro партій LP 5 - LP 7

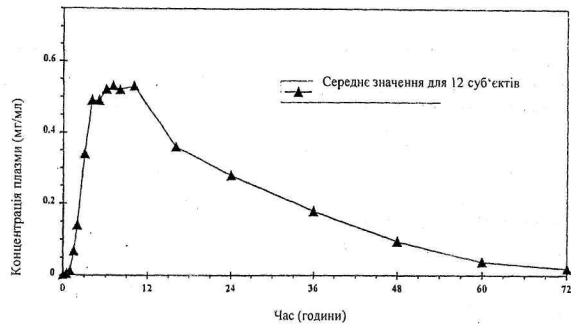


Ці криві чітко показують, що на кінетику розчинення активного компонента впливає не лише загальна кількість гідроксипропіл метилцелюлози, яка використовується у гідрофільній матриці, але також і якість використовуваної гідроксипропіл метилцелюлози.

Кінетику плазми гліклазиду вимірювали у 12 чоловік після разового прийому таблетки LP 6. середні значення концентрації плазми наведені на фігурі 6.

Фігура 6: Кінетика плазми гліклазиду

Середні значення концентрацій плазми гліклазиду (у мг/мл) після прийому усередину таблеток згідно з винаходом, у дозі 30 мг гліклазиду, у 12 здорових добровольців



Ця крива показує профіль розчинення матричного типу (тривале вивільнення активного компоненту) з монофазною кінетикою плазми.

ПРИКЛАД 4:

Приклад 4 показує, що кінетика вивільнення таблетки in vitro, яка містить дозу 60 мг, подібна кінетиці таблетки з дозою 30 мг (партія LP 6) для матричних таблеток, які містять ідентичну дозу гідроксипропіл метилцелюлози і мальтодекстрину.

Таблиця 4

Одинична формула таблеток (у мг)

Компоненти	Партія LP8
Гліклазид	60
Дигідрат водневого фосфату кальцію	53.64
Мальтодекстрин	11.24
Гідроксипропіл метилцелюлоза	34
Ангідрид колоїдного кремнезему	0.32
Стеарат магнію	0.8
Кінцева маса	160мг
Активний компонент, розчинений за 4 години (%)	45

Фігура 7: Кінетика розчинення in vitro партії LP 8

LP8

