

Даний винахід стосується твердих швидкорозчинних лікарських препаратів у формі шипучих композицій для чутливих до лугу активних речовин, зокрема селегіліну, та способу їх одержання.

Селегілін (=LM-(1-феніл-ізопропіл)М-метил-2-пропіліламін) або його фармацевтично прийнятні солі застосовують у формі таблеток при лікуванні хвороби Паркінсона.

У патентній літературі описано багато лікарських препаратів на основі селегіліну. У патентах EP 404 807, EP 406 488, EP 509 761, EP 591 432, EP 593 807, EP 617 515, WO 94/23707, EP 647 137, EP 683 668, WO 95/18603, EP 655 900 та WO 96/02239 заявлено форми для крізь шкірного застосування, наприклад, у вигляді пластирів.

У патентах EP 582 186, WO 96/01612 та US 5.484.608 представлено лікарські форми для регульованого вивільнення селегіліну, наприклад у вигляді таблеток, у патенті US 5,128,145 - системи вивільнення осмотичної дії, у патенті WO 96/22435 - нормально вивільнювані композиції перорального застосування. Предметом патентної заявки WO 96/12472 є ліпосомна композиція, що містить як активну речовину селегілін. Форми для смоктання або під'язикового застосування заявлено у патенті WO 97/17067.

У патенті WO 95/07070 описано шипучі композиції, які для уникнення появи нерозчинних залишків з трикальційцитрату, які можуть виникнути при розчиненні шипучих композицій, містять принаймні дві різні прийнятні для внутрішнього споживання кислоти.

У патенті WO 93/00886 описано шипучі таблетки з доброю стабільністю при зберіганні, наприклад, для чутливих до лугу активних речовин, таких як ацетилцистеїн, каптоприл та міноксидил, які містять шипучу основу, що складається з твердої, придатної для внутрішнього споживання органічної кислоти у вигляді кристалів-носіїв, карбонату або бікарбонату лужного металу та солі лужного металу з кислотою. На кристали-носії наносять два шари. Перший шар складається з кислоти, відмінної від кислоти, з якої складаються самі кристали-носії, а другий шар - з солі лужного металу з однією з цих двох кислот.

Селегілін у луговмісних шипучих композиціях є нестабільним. Навіть багатошарової будови недостатньо для стабілізації. Карбонати лужних металів та бікарбонати є основними як карбонати лужноземельних металів, такі як карбонат кальцію. Для селегіліну, чутливої до лугу активної речовини, досі не існувало придатних шипучих композицій. Це можна пояснити тим, що досі подібні композиції, через нестабільність селегіліну, як представлено на Фігурі 1, одержати не вдавалося.

Терапевтичне лікування різних захворювань вимагає від пацієнтів, зокрема, від літніх людей, дуже часто, а часом і до кінця життя, приймати ліки. Пацієнт з хворобою Паркінсона, як правило, через сильний тремор, має проблеми при прийманні таблеток з запиванням їх рідиною. Так само важким може бути приймання таблеток для пацієнтів з дисфагією.

Отже, виникає потреба у нових твердих швидкорозчинних лікарських препаратах, зокрема, у шипучих композиціях у формі розчинних таблеток, смоктальних таблеток або розчинних гранулятів, які полегшують приймання, наприклад, для літніх людей.

В основі даного винаходу лежить задача приготування нових терапевтично вигідних шипучих композицій селегіліну та інших чутливих до лугу активних речовин.

Зокрема, композиції у формі розчинних таблеток є придатними також для комбінованого застосування з іншими розчинними таблетками, такими, як L-Dopa та бензеразид згідно з EP 521 388.

Ця задача вирішується завдяки даному винаходові, предметом якого є швидкорозчинні лікарські препарати для перорального застосування з водою або без неї у формі шипучих композицій, що містять чутливу до лугу активну речовину та шипучу основу, що складається з одного або кількох карбонатів лужноземельних металів, органічної, придатної для внутрішнього споживання кислоти та/або солі лужного металу з лимонною кислотою і, залежно від умов, фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

Предметом винаходу є шипучі композиції у формі гранулятів, таблеток або саше. У разі таблеток також може йтися про смоктальні таблетки.

Особлива форма втілення винаходу стосується шипучих композицій, які містять селегілін або його фармацевтично прийнятні солі.

Через додавання води або взаємодію слини з подібною шипучою композицією при виділенні газу CO₂ виникає суспензія або розчин, що має приємний для приймання смак. Швидке вивільнення активної речовини має при цьому особливе значення для забезпечення швидкого початку дії. Це стосується, зокрема, смоктальних таблеток.

Для даного рівня техніки відомі шипучі композиції для різних активних речовин та вітамінів. Ці шипучі композиції, як правило, містять засіб, здатний вивільнювати CO₂, а також засіб, що індукує вивільнення CO₂. Як засіб, здатний вивільнювати CO₂, переважно використовують карбонат або гідрокарбонат лужного металу, такий як карбонат або гідрокарбонат натрію. Композиції карбонатів лужноземельних металів стосуються переважно препаратів мінеральних речовин.

Як засіб викликання виділення CO₂ застосовують прийнятні для внутрішнього споживання органічні кислоти або їхні солі, які існують у твердій формі і без передчасного виділення CO₂ можуть бути сформульовані разом з активною речовиною та іншими допоміжними речовинами у грануляти або таблетки. Придатними для внутрішнього споживання органічними кислотами є, наприклад, винна кислота, яблучна кислота, фумарова кислота, адипінова кислота, бурштинова кислота, аскорбінова кислота, малеїнова кислота або лимонна кислота.

Фармацевтично прийнятними солями кислот є, наприклад, існуючі у твердій формі солі багатоосновних кислот, які мають принаймні ще одну кислотну функцію, такі як натрійгідро- або динатрійгідрофосфат, чи відповідні цитрати.

Активні речовини існують або як легкорозчинні сполуки у шипучій композиції, або їх у процесі розчинення через солеутворення вводять у розчин. Однак важкорозчинні активні речовини можуть бути також дисперговані.

Селегілінгідрохлорид є надзвичайно чутливим до звичайних шипучих основ, таких як бікарбонат натрію, карбонат натрію або гідроксид натрію у сполуках з органічними, придатними для внутрішнього споживання

кислотами, такими як лимонна кислота або винна кислота.

У цих звичайних шипучих композиціях активна речовина селегілін розщеплюється на амфетамін, метамфетамін та десметилселегілін і сублімується. Показовим є те, що розщеплення до вищеназваних метаболітів відбувається лише частково. Більша частина селегіліну сублімується у присутності лужних сполук, зокрема, карбонатів лужних металів, і, таким чином, несподівана втрата активної речовини відбувається вже при незначній метаболізації. Отже, необхідна чистота і кількість після зберігання цих селегілінових шипучих композицій втрачається, як видно з Фігури 2. Несподівано шипучі композиції на основі сполук лужноземельних металів згідно з даним винаходом виявилися дуже стабільними.

Оптимальна форма втілення при цьому полягає у застосуванні карбонату кальцію та лимонної кислоти як шипучої основи. Вигідною може бути часткова реакція карбонату кальцію з лимонною кислотою для утворення цитрату кальцію.

Незначна частка цитрату натрію не призводить до нестабільності. При цьому така частка не повинна перевищувати 15% загальної маси шипучої композиції.

Самі селегілінові шипучі композиції згідно з винаходом при випробуваннях в ускладненому режимі при 40°C і відносній вологості повітря 75%, а також при кімнатній температурі не виявляли ніякого суттєвого погіршення якості (Фігура 3).

Отже, це має особливе значення, оскільки шипучі композиції під час їх одержання, фасування та зберігання мають бути добре захищені від вологості повітря, і тому одержання, як правило, відбувається лише у межах низької вологості повітря (Ritschel, Bio Tablette, Ectio Cauher KG 1966, S. 115 f). Як викладено у роботі Wells "Pharmaceutical Preformulation" (John Wiley 1988), основний каталіз для дуже багатьох лікарських речовин є вирішальним механізмом нестабільності.

Карбонат кальцію зазвичай застосовують у шипучих таблетках лише для кальцієвої терапії, а не як носій лікарської речовини для груп активних речовин, де кальцій не бере у терапії ніякої участі.

Кальцієвмісні шипучі таблетки в цілому застосовують для лікування обміну мінеральних речовин.

У патенті WO 95/07070 вказано шипучий гранулят для одержання фармацевтичної композиції на основі карбонату кальцію та лимонної кислоти, у якому 5-20 масових частин лимонної кислоти замінено принаймні на одну іншу придатну для внутрішнього споживання кислоту, таку як яблучна кислота.

Карбонат кальцію знаходить застосування у фармацевтичних технологіях також як додаткова допоміжна речовина, наприклад, як допоміжна речовина для дражування або наповнювач (Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 3. Auflage, 1989).

Дані шипучі композиції згідно з винаходом дозволяють одержувати готові для внутрішнього приймання приємні на смак розчини або суспензії, в оптимальному варіанті - в об'ємі від 40 до 80мл води, які можна легко випити при треморі. Те ж саме стосується й геріатричних пацієнтів. Шипучі композиції, смоктальні або під'язикового призначення, застосовують безпосередньо до слизової оболонки ротової порожнини.

Наприклад, шипучі міні-таблетки містять від 5 до 10мг селегілін-HCl і приблизно 1200 мг шипучої основи, „нормальні” шипучі таблетки - від 2000мг до 7000мг, і смоктальні композиції - від 50 до 500мг шипучої основи. Смоктальні композиції можуть містити менші дози, наприклад, 1-5мг селегіліну.

При низьких дозах активних речовин у шипучих композиціях згідно з винаходом може міститись до 90%, а при більш високих дозах активних речовин - від 30% до 70% шипучої основи.

Шипучі композиції також дозволяють комбіноване приймання з іншими активними речовинами, як це нерідко може вимагатися у разі селегіліну при лікуванні від хвороби Паркінсона.

Так, селегілінові шипучі композиції вводять у комбінації з іншими розчинними таблетками, зокрема, у комбінації L-Дора-Бензеразид або розчинними таблетками амантадину.

Можливим також є лікування коктейлями, як описано у патенті EP 521 388. У такому разі принаймні дві різні активні речовини розчиняють або суспендують в однаковій кількості води і разом приймають.

Селегілін приймають у формі шипучих композицій також разом з вітаміном Е. Згідно з винаходом ці шипучі композиції також застосовують для інших чутливих до лугу активних речовин, таких як еритроміцин, каритроміцин, діацепам, ампіцилін або фенобарбітал.

Одержання шипучих композицій згідно з винаходом відбувається звичним, відомим для даного рівня техніки способом. Наприклад, окремо гранують кислоти та карбонати (волога грануляція), причому активну речовину в оптимальному варіанті додають до кислого грануляту. Після змішування добре висушених гранулятів додають розчинне мастило, таке як бензоат натрію або поліетиленгліколь, і спресовують.

Згідно з іншими способами, усі кислоти, карбонати та активні речовини змішують разом і нагрівають у реакторі, доки, наприклад, лимонна кислота не почне вивільнювати кристалізаційну воду і не утвориться гранулят (W095/13130). Для отримання рівномірної маси вимагається кількаразове перемішування. Потім цю масу швидко просіюють і обережно висушують. Обов'язково вимагається добре просушування, яке дозволяє запобігти поступовому розпаду таблеток через реакцію кислот з карбонатами. Для досягнення швидкого висушування застосовують, наприклад, вакуумні сушильні шафи.

В іншому варіанті одержання відбувається реакція кислоти з основними компонентами з негайним висушуванням у вакуумі. До сухого грануляту перед ущільненням домішують розчинне мастило. Проте таблетування можуть здійснювати також шляхом зовнішнього змашування. Отриманий згідно з винаходом шипучий гранулят потім формують у таблетки або поміщають у пакети-саше.

В оптимальному варіанті чутливу до лугу активну речовину, таку як селегілін, для досягнення доброї гомогенності зв'язують з нейтральною речовиною-носієм. Як нейтральну речовину-носіє для шипучих композицій згідно з винаходом застосовують лактозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмаль, пектини або целюлози. Інші допоміжні речовини, такі як барвники, цукор або сахарин, можуть поліпшувати зовнішній вигляд та/або смакові якості виникаючих внаслідок розпаду шипучих таблеток водних розчинів або суспензій. Застосування барвників може слугувати як для поліпшення зовнішнього вигляду, так і для розпізнавання композицій. Придатними для застосування у фармацевтиці дозволеними барвниками є, наприклад, каротиноїди або хлорофіли.

Як цукор та сахарин застосовують сахарозу, ксиліт, D-глюкозу, сорбіт, маніт, лактозу, аспартам, а також сахарин-Na, ацесульфам або цикламат натрію.

Нижчеподані приклади докладніше пояснюють винахід, але не обмежують його:

Приклад 1	РОЗЧИННА ТАБЛЕТКА
	мг
Селегілін HCL	10
МдСОз	96
СаСОз	248
Лимонна кислота	522
Аспартам	4
Лактоза	100
Ароматизатор	15
	995

Приклад 2	РОЗЧИННА ТАБЛЕТКА
	мг
Селегілін HCL	10
Карбонат кальцію	310
Лимонна кислота	620
Аспартам	7
Ароматизатор	10
Цитрат натрію	53
	1010

Приклад 3	РОЗЧИННА ТАБЛЕТКА
	мг
Селегілін HCL	10
СаСОз	380
Лимонна кислота	500
Цикламат натрію	7
Сахарин-натрій	1
Ароматизатор	15
Yellow (жовтий барвник) 6	1
	914

Приклад 4	РОЗЧИННА ТАБЛЕТКА
	мг
Селегілін	5
Карбонат кальцію	331
Лимонна кислота	625
Аспартам	10
Ароматизатор	10
Цитрат натрію	19
	1000

Приклад 5	ШИПУЧИЙ ГРАНУЛЯТ
	мг
Селегілін HCL	5
СаСОз	410
Лимонна кислота	600
Цикламат натрію	5
Сахарин-натрій	1
Ароматизатор	20
Маніт	152
Аерозил	2
Колідон	3
Аспартам	2
	1200

Приклад 6	ШИПУЧИЙ ГРАНУЛЯТ
	мг
Селегілін HCL	10
СаСОз	357
Лимонна кислота	522
Цикламат натрію	5,7
Сахарин Натрій	0,9
Ароматизатор	15
Маніт	187

Аерозил	2
Колідон	2
Аспартам	2
Yellow 6	1
Цитрат натрію	100
	1204,6

Приклад 7	РОЗЧИННА ТАБЛЕТКА
	мг
Селегілін	5
МдСОз	100
СаСОз	320
Лимонна кислота	450
Аспартам	3
Лактоза	50
Ароматизатор	15
	943

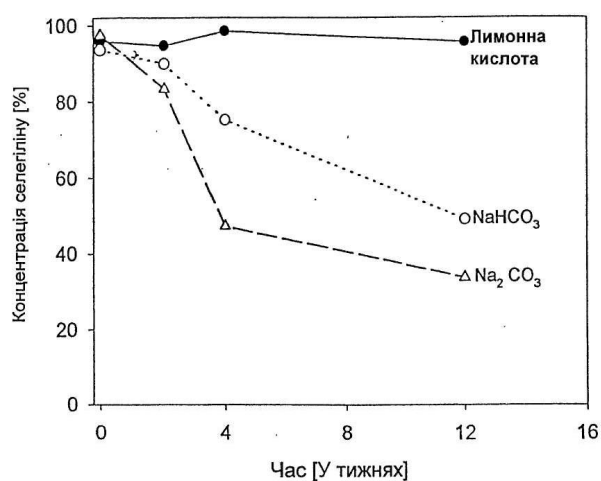
Приклад 8	СМОКТАЛЬНА ТАБЛЕТКА
	мг
Селегілін НСІ	5
Карбонат кальцію	250
Лимонна кислота	112
Аспартам	4
Ароматизатор	10
Цитрат натрію	30
	411

Приклад 9	СМОКТАЛЬНА ТАБЛЕТКА
	мг
Селегілін НСІ	5
Карбонат кальцію	205
Лимонна кислота	200
Цикламат натрію	2
Сахарин-натрій	0,5
Ароматизатор	7
Маніт	71
Аерозил	1
Колідон	1,3
Аспартам	1
	493,8

Приклад 10	ШИПУЧИЙ ГРАНУЛЯТ
	мг
Еритроміцин	500
СаСОз	520
Лимонна кислота	720
Цикламат натрію	7
Сахарин-натрій	1
Ароматизатор	15
Кукурудзяний крохмаль	60
Yellow 6	1
	1824

Приклад 11	ШИПУЧИЙ ГРАНУЛЯТ
	мг
Діацепам	5
МдСОз	100
СаСОз	320
Лимонна кислота	450
Аспартам	3
Лактоза	50
Ароматизатор	15
	943

Нестабільність селегіліну по відношенню до лугу

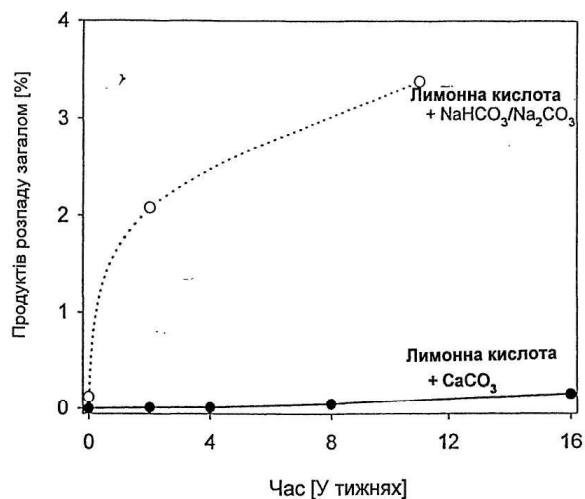


Умови досліджень:
Алюмінієва трубка, 40°C/75% відносної вологості

Матеріал для дослідження:
Суміші селегіліну з лимонною кислотою, NaHCO₃ або Na₂CO₃

ФІГ. 1

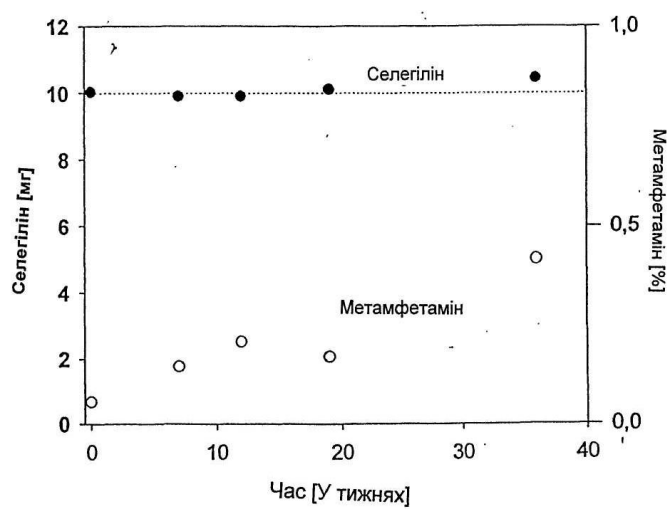
Порівняння різних шипучих селегілінових систем



Умови досліджень:
Алюмінієва трубка, 40°C/75% відносної вологості

ФІГ. 2

Випробування шипучої системи селегілін/карбонат кальцію в ускладненому режимі



Умови досліджень:

Алюмінієва трубка, 40°C/75% відносної вологості

ФІГ. 3