

В основу цього винаходу покладено приготування нової композиції, до складу якої входить пароксетин або його певна фармацевтично прийнятна сіль, йдеться також про його застосування у лікуванні та/або профілактиці певних розладів.

Патент США №4,007,196 описує, між іншим, композицію, яка широко відома як "Пароксетин". Ця композиція є інгібітором поглинання селективного серотоніну (SSRI) і останнім часом вона відома на всесвітньому ринку як засіб для лікування та/або профілактики депресій.

Це - єдина композиція гідрохлориду пароксетину, що реалізується на ринку, - є таблеткою парентерального вживання.

Нещодавно були відкриті композиції контрольованої дії, а також тривалої дії, що містять пароксетин; вони несподіваним чином знижують побічні ефекти, що, як правило, асоціюються з парентеральними таблетками.

Таким чином, цей винахід дає поштовх для появи композицій контрольованої дії, тривалої дії, що містять пароксетин і певну його фармацевтично прийнятну сіль.

Ще один аспект цього винаходу становлять композиції як контрольованої дії, так і тривалої дії, що містять SSRI. До складу відмінних від пароксетину зразків SSRI входять флуоксетин ("Патент США №4,314,081"), флувоксамін ("Патент США №4,085,225") і сертралін ("Патент США №4,536,518").

Під терміном "композиція контрольованої дії" розуміють будь-яку технічну композицію, в якій дія ("вихід") активної речовини залежно від дозування може змінюватися для досягнення найшвидшої дії, ніж у випадках зі звичайними парентеральними таблетками або капсулами.

Під терміном "композиція тривалої дії" розуміють будь-яку технічну композицію, в якій вихід активної речовини залежно від дозування може змінюватися для подовження терміну дії порівняно з випадками із звичайними продуктами миттєвої дії. Подальший "вихід" активної речовини з композиції тривалої дії може також підлягати контролю, як згадано вище.

Приклади композицій контрольованої дії, що можуть включати пароксетин та інші SSRI, описані в:

"Sustained Release Medications, Chemical Technology Review. #177. Ed. J.C.Johnson. Noyes Data Corporation 1980".

"Controlled Drug Delivery, Fundamentals and Applications, 2nd Edition. Eds. J.R.Robinson, V.H.L.Lee. Merck Dekkes Inc. New York 1987".

Приклади композицій тривалої дії, що можуть включати пароксетин та інші SSRI, описані в: "Remington's Pharmaceutical Sciences" 16th Edition, Mack Publishing Company 1980, Ed. A. Osol".

Такі композиції контрольованої дії складають передусім так, щоб вихід активної речовини, наприклад пароксетину, здійснювався насамперед протягом її проходження через шлунок та малу кишку, а композиції тривалої дії - передусім так, щоб вихід і дія активної речовини, наприклад пароксетину, здійснювались переважно протягом її проходження через малу кишку, але не під час перебування речовини в шлунку.

Вищезгадані композиції розраховують переважно так, щоб термін дії активної речовини складав 1,5-3 години після вживання.

Крім дії на малу кишку, композиція впливає також на дванадцятипалу, клубову та порожню кишки. Найбільш корисною ця композиція буде для пацієнтів, які потерпають від нудоти після орального лікування парентеральними таблетками.

Пропоновані нами композиції наприкінці циклу виготовлення представляють покриті оболонкою таблетки, вкриті воском або полімерами таблетки (капсули) чи основи ("матриці") тривалої дії, або їх комбінації.

Деякі з цих композицій вказані в патенті США №5,102,666.

Отже, задачею винаходу є створення полімерної композиції контрольованої дії, що містить реакційний комплекс, який утворений взаємодією (1) компоненту полікарбофілу кальцію, який набрякає, але не розчинюється у воді, волокнистого поперечно зшитого карбоксифункціонального полімеру, причому вказаний полімер містить (а) множину повторювальних елементарних ланок, з яких щонайменше 80% містять принаймні одну карбоксильну функціональність, та (b) приблизно від 0,5% до 1,5% перехресно зшиваного агента, цілком вільного від полієфіру поліалкєнілу таке відсоткове співвідношення утворено масами неpolімеризованих повторюваних елементів ланок, та перехресно зв'язаного агенту відповідно з (2) водою в присутності активного агенту, вибраного з групи, яка у свою чергу складається з інгібіторів поглинання селективного серотоніну SSRI, такого, як пароксетин. Кількість вибраного полікарбофілу кальцію може складати від 0,1% до 99% за вагою, наприклад 10%. Кількість вибраного активного агенту може складати від 0,0001% до 65% за вагою, наприклад, між 5% та 20%. Кількість води може складати від 5% до 200% за вагою, наприклад 5-10%. Взаємодія здійснюється за рН, яке дорівнює приблизно від 3 до 10, наприклад 6-7. Полікарбофіл кальцію в природному стані знаходиться у виді його солі, яка містить приблизно від 5% до 25% кальцію.

Подальші окремо визначені композиції подані за патентом США №5,422,123. Отже, наступний окремий аспект цього винаходу передбачає систему контролю дії активної речовини, тобто одного з SSRI, таких, як пароксетин, що містить (а) серцевину з ефективною кількістю активної речовини і має певну геометричну форму, та (b) зовнішню оболонку для вищевказаної серцевини, де вказана серцевина містить принаймні активну речовину та принаймні одну складову, виділену з групи. Ця група складається з (1) полімерного матеріалу, що набрякає при контакт з водою або водоподібними рідинами, та полімерного матеріалу, що може перетворюватись на гель. Тут пропорція згаданого полімерного матеріалу, що набрякає при контакт з водою або водоподібними рідинами, та полімерного матеріалу, що може перетворюватись на гель, перебуватиме в межах від 1:9 до 9:1. Також до композиції має входити (2) один полімерний матеріал з поєднанням як властивостей до набрякання, так і до гелеутворення, де зовнішня оболонка є еластичною підтримуючою оболонкою. Вона частково вкриває згадану серцевину і поступово змінюється під дією гідратації серцевини, шляхом повільного розчинення та/або гелеутворення у водоподібних рідинах. Зовнішня оболонка може містити полімери, такі, як, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, пластифікатори такі як гліцериди, зв'язуючі речовини такі як полівінілпіролідони, гідрофільні агенти, такі, як лактози й кремнезем, та/або гідрофобні агенти, такі, як стеарат мангану та гліцериди. Полімери, як правило, складають 30-90% ваги

зовнішньої оболонки, наприклад близько 35-40%. Пластифікатори можуть становити щонайменше 2% ваги зовнішньої оболонки, наприклад приблизно 15-20%. Зв'язуючі речовини, гідрофільні агенти та гідрофобні агенти, як правило, складають біля 50% ваги зовнішньої оболонки, наприклад, близько 40-50%.

Пароксетин, що його застосовано в цьому проекті, використовується у формі вільної основи або її фармацевтично прийнятної солі. В більшості випадків пароксетин використовують у формі гемігідрату гідрохлориду.

Гемігідрат гідрохлориду паротексину можна приготувати згідно зі способом, описаним у патенті США №4,721,723.

Пароксетин у вигляді композиції контрольованої дії або композиції тривалої дії може використовуватись для лікування та попередження таких розладів:

Алкоголізм.

Фобії, стан занепокоєння.

Депресія.

Нав'язливі компульсивні розлади.

Панічні розлади.

Хронічний біль.

Ожиріння.

Стареча деменція. Мігрень.

Булімія.

Анорексія.

Соціальна фобія.

Передменструальний синдром (ПМС).

Підліткова депресія.

Трихиломанія.

Дистимія.

Субстанційні зловживання.

Всі ці хвороби надалі згадуватимуться як "(ці) розлади".

Цей винахід передбачає метод лікування та/або попередження цих розладів шляхом призначення пацієнтові, якщо є така необхідність, ефективної лікувальної чи профілактичної дози композиції контрольованої або тривалої дії, яка містить пароксетин або певну його фармацевтично придатну сіль.

Зокрема, цей винахід розглядає також аспект використання композиції контрольованої дії або композиції тривалої дії з пароксетином чи певною його фармацевтично придатною сіллю для лікування та/або попередження цих розладів.

Винахід охоплює також фармацевтичну композицію контрольованої дії та композиції тривалої дії, що містять пароксетин або певну його фармацевтично придатну сіль для лікування та/або попередження цих розладів.

Нижче пропонуються приклади для ілюстрації:

Приклад 1. (Гідрофільна основа)

Інтрагранульована частина	% загальної ваги
Гідрохлорид пароксетину	11,45
Метоцел Е5	1,25
Лактоза	12,3
Екстрагранульована частина	
Метоцел K100LV	30,0
Лактоза	44,0
Стеарат мангану	1,0
ЗАГ АЛОМ	100,0

Приклад 2. (Гідрофільна основа)

Інтрагранульована частина	% загальної ваги
Гідрохлорид пароксетину	11,45
Метоцел Е5	1,25
Лактоза	12,3
Екстрагранульована частина	
Метоцел K100LV	27,5
Метоцел K4M	7,5
Лактоза	39,0
Стеарат мангану	1,0
ЗАГ АЛОМ	100,0

Приклад 3 (Сенситивне покриття рН серцевини композиції миттєвої дії)

Серцевина таблетки	% загальної ваги
Гідрохлорид пароксетину	11,45
Лактоза	64,05
Мікрокристалічна целюлоза	20,0
Гліколят натрієвого крохмалю	4,0

Стеарат мангану	0,5
Загалом	100,0

Покриття таблетки (містить приблизно 6-10% ваги ядра таблетки).

Гідроксипропілметилцелюлоза	90,0
Триацетин	10,0

Приклад 4. (Сенситивне покриття pH серцевини миттєвої дії) Композиція для покриття таблетки аналогічна до прикладу 3. Покриття таблетки (містить приблизно 6-10% ваги ядра таблетки).

Ацетат фталат целюлози	90,0
діетил фталат	10,0

Приклад 5. (Покриття контрольованої дії серцевини миттєвої дії)

Композиція для покриття таблетки аналогічний до прикладу 3.

Покриття таблетки (містить приблизно 5-12% ваги ядра таблетки).

Евдрагіт RS 100	86,0
дибутил фталат	10,0
тальк	4,0
FD&C, жовтий, №6	0,01

Приклад 6. (Сенситивне покриття pH серцевини контрольованої дії)

Композиція для серцевини таблетки - як у прикладі 3.

Композиція для покриття таблетки - як у прикладі 3.

Покриття таблетки (приблизно 6-10% ваги ядра таблетки).

Ацетат фталат целюлози	90,0
діетил фталат	10,0

Приклад 7. (Покриті драже контрольованої дії, в капсулах)

Пілюля	% загальної ваги
Нерівномірні гранули	30
Гідрохлорид пароксетину	40
Желатин	8
Лактоза	20
Тальк	2
Покриття	
Гліцерилмоностеарат	36,6
Гліцерилдистеарат	53,4
Білий віск	10,0

Приклад 8. (Двошарові таблетки контрольованої дії)

Активний шар

Складові.	мг/табл	Функції
Гідрохлорид пароксетину	22,89*	Діюча
Метоцел K4M	15,00	Гідрогельний полімер
Лактози моногідрат	62,0	Гідрофільний агент
Полівінілпіролідон	3,0	зв'язуюча речовина
Стеарат мангану	1,0	гідрофобний агент
Силоїд 244	1,0	гідрофільний агент

Зовнішня облатка

Складові.	мг/табл	Функції
Компритол 888	15,04	Пластифікатор
Лактози моногідрат	29,32	гідрофільний агент
Полівінілпіролідон	4,0	зв'язуюча речовина
Стеарат мангану	1,52	гідрофобний агент
Метоцел E5	29,32	гідрогельний полімер
Окисень заліза	0,08	зabarвлення

Загальна вага таблеток	184,89мг	
------------------------	----------	--

*Еквівалентно 20мг пароксетину в формі вільної основи (субстрату).

Порошкову суміш для кожного шару було відгранульовано у вологому середовищі через міксер/гранулятор з великим зсувним посиленням та висушено в сушилці з киплячим шаром. Потім двошарові таблетки були спресовані на тришаровому компресійному пресі фірми Манесті.

Приклад 9. (Ентерально покрита композиція полікарбофілу кальцію)

Серцевина

Складові.	мг/табл	Функції
Гідрохлорид пароксетину	22,89*	Діюча
Полікарбофіл кальцію	20,00	матриця (основа)
Лактози ангідроз	146,11	гідрофільний агент/розчинювач речовина
Полівінілпіролідон	10,0	зв'язуюча речовина
Стеарат мангану	1,0	гідрофобний агент/змащуюча речовина
Вода**	0,024	гранулююча рідина

Ентеральне покриття

Складові.	мг/табл	Функції
Евдрагіт	22,19	Полімер
Тальк	1,53	Змащуюча речовина
триетилцитрат	1,00	Пластифікатор
вода**	24,6	Розчинювання

Плівкове покриття

Фарбове напилення, рожеве	10,5	Плівкове покриття.
вода**	94,5	Розчинювання

Поліруюче покриття

Фарбове напилення, безкольорове	0,750	
вода**	29,3	Розчинювання

*Еквівалентно 20мг пароксетину в формі вільної основи (субстрату).

**Зникає при обробці.

Кожну складову серцевини було відгранульовано у вологому середовищі через міксер/гранулятор з великим зсувним зусиллям і висушено в сушилці з шаром киплячої рідини. Після додавання стеарату мангану процес тривав у міксері з низьким зсувним зусиллям. Після того суміш була спресована на роторному компресійному пресі типу В. Технологію нанесення покриття було виконано при застосуванні Accela cota.

Приклад 10. (Двошарові таблетки контрольованої дії)

Активний шар

Складові.	мг/табл	Функції
Гідрохлорид пароксетину	22,89*	Діюча
Метоцел К4М	20,00	Гідрогельний полімер
Лактози моногідрат	60,0	Гідрофільний агент
Полівінілпіролідон	5,0	Зв'язуюча речовина
Стеарат мангану	1,0	Гідрофобний агент
Силоїд 244	1,0	Гідрофільний агент

Облаткова платформа

Складові.	мг/табл	Функції
-----------	---------	---------

Компритол 888	14,72	Пластифікатор
Лактози моногідрат	30,60	Гідрофільний агент
Полівінілпіролідон	2,80	Зв'язуюча речовина
Стеарат мангану	0,80	Гідрофобний агент
Метоцел Е5	30,60	Гідрогельний полімер
Силоїд 244	0,40	Гідрофільний агент
Окисень заліза	0,08	Забарвлення
Загальна вага таблетки	189,89 мг	

* Еквівалентно 20мг пароксетину в формі вільної основи (субстрату)

Подальші процеси див. у прикладі 8.

Приклад 11. Двошарові таблетки контрольованої дії)

Активний склад

Складові.	Мг/табл	Функції
Гідрохлорид пароксетину	22,89*	Діюча
Метоцел К4М	15,00	Гідрогельний полімер
Лактози моногідрат	63,31	Гідрофільний агент
Полівінілпіролідон	2,0	Зв'язуюча речовина
Стеарат мангану	1,0	Гідрофобний агент
Силоїд 244	0,40	Гідрофільний агент
Загальна вага таблетки	184,60мг	

*Еквівалентно 20мг пароксетину в формі вільної основи (субстрату)

Зовнішня оболонка як у прикладі 10.

Подальші процеси - в прикладі 8.

Приклад 12. Ентерально покриті таблетки контрольованої дії)

Активний шар

Складові.	мг/табл	Функції
Гідрохлорид пароксетину	28,61*	Діюча
Метоцел К4М	18,75	гідрогельний полімер
Лактози моногідрат	79,14	Гідрофільний агент
Полівінілпіролідон	2,50	Зв'язуюча речовина
Стеарат мангану	1,25	Гідрофобний агент
Силоїд 244	0,50	Гідрофільний агент

Зовнішня обкладка

Складові.	мг/табл	Функції
Компритол 888	15,04	Пластифікатор
Лактози моногідрат	30,50	Гідрофільний агент
Полівінілпіролідон	4,0	Зв'язуюча речовина
Стеарат мангану	0,80	Гідрофобний агент
Метоцел Е5	29,32	Гідрогельний полімер

Окисень заліза	0,02	Забарвлення
Силоїд 244	0,32	гідрофільний агент

Ентеральне покриття

Складові	мг/табл	Функції
евдрагіт	13,27	полімер
тальк	3,31	змащуюча речовина
триетилцитрат	1,33	пластифікатор
вода**	36,25	розчинювання
Загальна вага таблеток	228,66мг	

*Еквівалентно 25мг пароксетину в формі вільної основи (субстрату)

**Зникає при обробці

Подальші процеси - див. у прикладі 9.

Приклад 13,

Вивчення можливих відхилень (гранично припустимих побічних явищ) для шлунково-кишкового тракту при вживанні ліків.

Проект вивчення в загальних рисах пропонується нижче.

Учасники експерименту: добровольці із задовільним станом здоров'я.

Проект: Паралельна група, плацебо під контролем, метод "double blind" ("подвійний сліпий").

Лікування: (а) плацебо, (b) пароксетин миттєвої дії, (с) композиція з 8-го прикладу, (d) композиція з 8-го прикладу з ентеральним покриттям.

Дозування: 30мг щоденно, одноразово протягом 3 діб.

Кількість учасників експерименту: 452 для медичної експертизи (488 за методом сліпого вибору, 485 для медичної експертизи).

Було проведено дослідження захворюваності, міри та тривалості нудоти, блювання та діареї (теоретично, якщо композиції контрольованої дії уповільнюють абсорбцію пароксетину, то, оскільки пароксетин вважається прокінетиком для шлунково-кишкового тракту, можна говорити про підвищення рівню захворюваності).

Інформація про несприятливі фактори (ІНФ) вивчалася та оцінювалася кожного ранку протягом вживання ліків і через 24 години після вживання останньої дози. Експертам та учасникам експерименту були запропоновані картки-щоденники для класифікації сили ІНФ з метою їх якомога чіткішої стандартизації в усіх 6 центрах проведення експерименту.

Серед 485 осіб, відібраних для медичної експертизи, 18(3,7%) припинили свою участь, 17 з них внаслідок несприятливого впливу. Особи, які припинили свою участь, на день припинення експерименту більшістю перебували в групі (b), ніж у (с) чи (d).

Випадки нудоти або блювання та діареї подано в таблиці нижче (в %):

	b	C	d	плацебо
Випадки нудоти	59	49	39	13
Випадки діареї	15	21	20	7

Випадки нудоти зросли і для (b), і для плацебо порівняно до очікуваних норм на приблизно 25%, і відповідно, на 5% для добровольців при таких дозуваннях протягом 3 днів. Загальна частота випадків нудоти була меншою серед (а), ніж серед (b). Сила нудоти також зменшилась, як це показано в такій таблиці:

Сила нудоти	b	C	d	плацебо
відсутня	50(41%)	63(52%)	74(61%)	104(87%)
легка	45(37%)	40(33%)	30(25%)	16(13%)
середня	21(17%)	17(14%)	15(12%)	0(0%)
значна	6(5%)	1(1%)	3(2%)	0(0%)

Силу діареї показано в таблиці

Тяжкість діареї	b	C	d	плацебо
відсутня	104(85%)	95(79%)	97(80%)	112(93%)
легка	16(13%)	16(13%)	16(13%)	8(7%)
середня	1(1%)	8(7%)	9(7%)	0(0%)
значна	1(1%)	2(2%)	0(0%)	0(0%)

Відтак, виявлено, що з'являється тенденція до зниження захворюваності на нудоту та випадків припинення експериментів внаслідок несприятливого впливу, якщо порівнювати з (b), але аналіз було ускладнено значною різницею напрямів методики лікування, (d) демонструє зменшення норми припинення

експериментів на 50%, а падіння захворюваності нудотою - на 20% (коли за пропорцією воно мало б складати 33%). До того ж, знижується сила нудоти у осіб серед (с) і (d). Помічено зростання захворювань на діарею серед (с) і (d) у порівнянні з (b), але тут йдеться про зростання захворювань на діарею середньої сили, проте серед учасників експерименту скарг на ріст захворювань на діарею значної сили не виявлено.