



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79285** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61P 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 02530	(72) Винахідник(и): Пунія Вікрам Сінгх (RU), Гущін Александр Сергєєвич (RU), Малігін Алексей Владімірович (RU), Зоркальцева Єлена Юльєвна (RU)
(22) Дата подання заявки: 02.03.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2013, Бюл.№ 8	(73) Власник(и): ОТКРИТОЄ АКЦИОНЕРНОЄ ОБЩЕСТВО "ФАРМАСІНТЕЗ", а/я 17, ул. Тухачевского, 3, г. Иркутск, 664040, Российская Федерация (RU)
	(74) Представник: Фьодоров Дмитрій Вікторовіч

(54) КОМБІНОВАНА ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(57) Реферат:

Комбінована протитуберкульозна фармацевтична композиція у вигляді твердої лікарської форми включає терапевтично ефективну кількість діючої основи. За яку містить комбінацію натрію пара-аміносаліцилату та ізоніазиду, і фармацевтично прийнятні допоміжні речовини при наступному співвідношенні інгредієнтів діючої основи, мас. %:

натрію пара-аміносаліцилат 36,8-90,41

ізоніазид 1,08-3,38

допоміжні речовини - решта до 100 %.

UA 79285 U

Корисна модель належить до галузі медицини та стосується сполуки фармацевтичної композиції, що має протитуберкульозну активність, що виконана у вигляді твердої лікарської форми, яка містить як діючу основу комбінацію натрію пара-аміносаліцилату та ізоніазиду, і фармацевтично прийнятні допоміжні речовини. Сполука, що заявляється, характеризується високою терапевтичною ефективністю, а також поліпшеними фармакокінетичними та технологічними властивостями. Протитуберкульозний препарат на основі ізоніазиду та натрію пара-аміносаліцилату відповідає всім нормативним вимогам Держфармакопеї XI вид. (вип. 2, стор. 154) і має термін придатності 2 роки.

Епідеміологічні показники по туберкульозу у світі, незважаючи на значні успіхи, досягнуті в останні десятиліття, неоднорідні, у деяких країнах показники захворюваності та смертності туберкульозом залишаються на досить високому рівні. Поряд із цим серйозною проблемою є лікарська стійкість мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів.

До основних хіміотерапевтичних засобів для лікування різних форм туберкульозу належить гідрозид ізонікотинової кислоти, насамперед ізоніазид, що має високу бактеріологічну активність відносно мікобактерій туберкульозу. Відрізняючись високою терапевтичною активністю, ізоніазид має й сильний токсичний ефект. Гідрозид ізонікотинової кислоти особливо активний при свіжих процесах, що протікають гостро. Однак, при його застосуванні порівняно швидко розвивається стійкість мікобактерій туберкульозу, що призводить до зниження його ефективності.

Резистентність розвивається значно повільніше при одночасному застосуванні декількох препаратів. Через складнощі, що виникають при сполученій терапії, а також тривалості підбору ефективних лікарських препаратів, хворі туберкульозом здійснюють курс терапії нерегулярно, або переривають його, що призводить до розвитку вторинної стійкості до лікарських препаратів і рецидивів. Внаслідок цього Всесвітня Організація Охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує відмову від моно- і сполученої терапії та вказує на необхідність використання комбінованих протитуберкульозних препаратів в одній лікарській формі.

У патенті РФ № 2248797, 2005 р. пропонується комбінований протитуберкульозний засіб, що містить натрію пара-аміносаліцилат і цільові добавки. Однак, наявність у його сполуці тільки одного діючого компонента вимагає призначення додатково інших протитуберкульозних препаратів (прототип).

У патенті РФ № 2146130, 2000 р. описана фармацевтична композиція, до сполуки якої входять ізоніазид або фтивазид, або піразинамід. Стандартний курс хіміотерапії туберкульозу полягає в призначенні ізоніазиду та рифампіцину, до яких як правило додають інші протитуберкульозні препарати, тому наявність у даній композиції тільки двох ефективних компонентів вимагає призначення додаткових препаратів.

Відомим препаратам-аналогам властивий ряд недоліків: при курсовому застосуванні вищеописаних препаратів спостерігається виражена токсична дія й виникнення побічних ефектів. Крім того, у відомих комбінованих композиціях взаємний вплив інгредієнтів призводить до істотного зниження біодоступності діючої речовини, і, як наслідок, низької ефективності лікування туберкульозу, а також розвитку резистентності мікобактерій туберкульозу до лікарських препаратів.

Задачею корисної моделі є створення фармацевтичної композиції із протитуберкульозною дією у вигляді твердої лікарської форми, що містить як діючу основу комбінацію ізоніазиду та натрію пара-аміносаліцилату, що забезпечить більш довгостроково високу концентрацію обох препаратів у сироватці крові, яка зберігається; дозволить запобігти формуванню лікарської резистентності мікобактерій до ізоніазиду, що допоможе розширити арсенал протитуберкульозних препаратів для терапії туберкульозу, у тому числі лікарсько-стійкого. Крім того, завданням є створення твердої лікарської форми, що має не тільки високу міцність, але й високу ступінь розпадання та розчинності.

Поставлена задача вирішується тим, що пропонована фармацевтична сполука із протитуберкульозною дією включає терапевтично ефективну кількість діючої основи, за яку містить комбінацію ізоніазиду та натрію пара-аміносаліцилату, і фармацевтично прийнятні допоміжні речовини при наступному співвідношенні інгредієнтів діючої основи, мас. %:

натрію пара-аміносаліцилат	36,8 %-
	90,41 %;
izoniazid	1,08 %-
	3,38 %;
допоміжні речовини	решта до
	мас. 100 %.

Поряд з комбінацією активних речовин лікарський засіб може при цьому містити звичайні допоміжні речовини, прийняті в технології приготування лікарських засобів, такі як сполучні, наповнювачі, консерванти, регулятори текучості, пом'якшувачі, змочувачі, диспергатори, емульгатори, розчинники, антиокислювачі та/або пропеленти, пролонгатори дії Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991.

Наприклад, як допоміжні речовини можуть бути використані речовини, що як правило застосовуються у фармацевтичній промисловості для виробництва твердих лікарських форм, наприклад, етилцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, полівінілпіролідон, карбоксиметилкрохмаль натрію, кремнію діоксин колоїдний, тальк, магнію стеарат, гідроксипропілметилцелюлоза, діетилфталат, поліетиленгліколь, триетилцитрат, титану діоксид, метакрилової кислоти співполімер, різноманітні барвники, ароматизатори та/або смакові добавки. Переважно, як сполучний компонент по даному винаходу використовується полівінілпіролідон у кількості від 1 до 5 мас. % від маси лікарської форми.

Переважно пропонований лікарський засіб виконують у вигляді різних твердих лікарських форм - таблеток, капсул, гранул, порошків. Лікарські форми можуть бути виконані традиційним способом ("Фармацевтична технологія. Технологія лікарських форм", 2-е вид., Москва, 2006 р.).

Переважно, нову фармацевтичну сполуку виконують у формі таблетки, що може покриватися плівковою кишковорозчинною оболонкою. Наявність останньої забезпечує локалізацію дії активної речовини в певному відділі шлунково-кишкового тракту - всмоктування відбувається в кишечнику, а не в шлунку, таким чином виключено подразнюючу дію на слизову оболонку шлунка та руйнівний вплив на печінку. Кишковорозчинні покриття може містити етилцелюлозу, целюлоза мікрокристалічна, ацетилфталілцелюлозу, метафталілцелюлозу, полівінілпіролідон, магнію стеарат, поліетиленгліколь 6000, співполімер метакрилової кислоти (еудрагіт®), триетилцитрат, титану діоксид, полівінілацетатфталат, фталати декстрину, лактози, маніту, сорбіту, шелаку.

Пропоноване поєднання діючих речовин у зазначеному співвідношенні є новим для комбінованих протитуберкульозних препаратів, що підібране дослідним шляхом і дозволяє одержати технічний результат, який відповідає поставленому завданню.

Пропоноване поєднання діючих речовин у зазначеному співвідношенні є оптимальним, забезпечуючи відповідність препарату всім вимогам Держфармакопеї XI видання й термін придатності препарату не менше 2 років.

Тверда лікарська форма у вигляді таблетки згідно з даним винаходом задовольняє вимогам Державної фармакопеї (розчинення за 45 хв. 85-90 %, при нормі не менше 75 %). Таблетки мають високу міцність (таблетки в 2 рази міцніші, ніж у прототипі), а також високу пластичність, що у свою чергу призводить до менших втрат при таблетуванні, дозволяє збільшити швидкість таблетування та забезпечує лінгвальність (легку проковтуваність) таблеток.

Проведено клінічне не порівняльне дослідження ефективності та безпеки пропонованого комбінованого протитуберкульозного препарату. Даний препарат був включений у схему лікування 23 уперше виявленим хворим деструктивним туберкульозом легенів з лікарською стійкістю МБТ. Препарат використовувався при лікуванні пацієнтів, що знаходилися на стаціонарному етапі лікування.

Препарат призначався 1 раз на добу перорально. Доза підбиралася по натрію пара-аміносаліцилату - 10 г/добу (9 таблеток). Препарат призначався в поєднанні з ізоніазидом 10 мг/кг маси тіла (додатково 1 таблетка 300 мг), рифампіцином 10 мг/кг маси тіла 1 раз на добу, піразинамидом 30-35 мг/кг 1 раз на добу, етамбутолом 25-30 мг/кг 1 раз на добу (всі препарати приймалися per os). Курс лікування - 6 місяців. Усі хворі були бактеріовиділювачами, що підтверджено результатами мікроскопії та посіву мокротиння. У більшості хворих (87 %) були виявлені штами МБТ стійкі до протитуберкульозних препаратів. Монорезистентність, в основному до аміноглікозидів або ізоніазиду, була в 13,0 % хворих. Полірезистентність, стійкість до ізоніазиду та рифампіцину й інших протитуберкульозних препаратів, але не до їхнього поєднання, спостерігалася в 65,2 %. Множинна лікарська стійкість до поєднання ізоніазиду та рифампіцину встановлена в 8,7 % хворих.

Аналіз динаміки синдрому інтоксикації, клінічних проявів і нормалізація клінічного аналізу крові у хворих показав високу ефективність хіміотерапії з використанням пропонованої фармацевтичної композиції. Через 1 місяць лікування у хворих інтоксикаційний синдром був повністю купований в 78,3±8,6 % (в 18 з 23 хворих). На третьому місяці лікування синдром інтоксикації купований у всіх хворих.

Таким чином, застосування хіміотерапії з використанням пропонованої фармацевтичної композиції у вперше виявлених хворих деструктивним туберкульозом легенів з

бактеріовиділенням дозволяє на першому місяці лікування купірувати синдром інтоксикації в 2/3 хворих. При цьому стійкість клінічного ефекту зберігалася протягом усього курсу лікування.

У таблиці 1 представлені частота та терміни припинення виділення МБТ по мікроскопії мокротиння.

5

Таблиця 1

Частота та терміни припинення
бактеріовиділення у хворих по методу мікроскопії мокротиння ($M \pm m$)

Кількість хворих	Припинення бактеріовиділення (міс.)			МБТ (+) через 3 міс.
	1	2	3	3 міс.
23	14	7	2	0
100	60,9 \pm 10,2	30,4 \pm 9,6	8,7 \pm 5,9	

Як видно з табл. 1 у хворих через 3 місяці лікування припинення бактеріовиділення відбулося у всіх пацієнтів.

Частота та терміни припинення бактеріовиділення у хворих (детекція методом посіву) представлено в таблиці 2.

10

Таблиця 2

Частота та терміни припинення бактеріовиділення у хворих по методу посіву мокротиння ($M \pm m$)

Кількість хворих	Припинення бактеріовиділення (міс.)			МБТ (+) через 3 міс.
	1	2	3	3 міс.
23	12	8	2	1
100	52,2 \pm 10,4	34,8 \pm 9,9	8,7 \pm 5,9	4,3 \pm 4,2

У вперше виявлених хворих деструктивним туберкульозом легенів з бактеріовиділенням застосування хіміотерапії, що включає пропоновану фармацевтичну композицію, а також рифампіцин, піразинамід і етамбутол дозволить домогтися негативації мокротиння в період інтенсивної фази лікування протягом 3 місяців у більшості пацієнтів. У єдиного пацієнта зі бактеріовиділенням, що збереглося, зареєстрована множинна лікарська стійкість збудника.

15

Частота та терміни закриття каверн у легенях у хворих у спостережуваних групах представлені в таблиці 3.

20

Таблиця 3

Частота та терміни закриття каверн у легенях у хворих ($m \pm M$)

Кількість хворих	3 них з CV(+)	Закриття CV (міс.)		CV (+) через 4 міс.
		до 2	до 4	
23	23	5	16	2
100	100	21,7 \pm 8,6	69,6 \pm 9,6	8,7 \pm 5,9

У двох хворих (із множинною лікарською стійкістю МБТ) через 4 місяці лікування порожнини зберігаються. Необхідно відзначити, що половина хворих у результаті проведеного курсу хіміотерапії була підготовлена до наступного хірургічного лікування.

25

Таким чином, застосування пропонованої фармацевтичної композиції в поєднанні з іншими протитуберкульозними препаратами у вперше виявлених хворих деструктивним туберкульозом легенів із бактеріовиділенням забезпечує високу ефективність лікування, не тільки за показником припинення бактеріовиділення, але й за показником закриття каверн у легенях.

Безпека клінічного використання препарату забезпечувалася з урахуванням анамнезу хворого та результатів лабораторного дослідження крові, а також моніторингом стану хворого в процесі дослідження;

30

Побічні реакції на препарати встановлені в 2 з 23 хворих (8,7 \pm 5,9 %). Побічні реакції були помірної ступені виразності, носили переборний характер і купірувалися застосуванням патогенетичних методів лікування.

Побічні реакції проявлялися у вигляді порушення функцій шлунково-кишкового тракту (диспепсія, токсичні реакції). Застосування гепатопротекторних, антацидних і спазмолітичних препаратів, а також вітамінних комплексів, дозволило, купірувати побічні реакції без скасування призначеної комбінації протитуберкульозних препаратів.

5 Проведене клінічне дослідження ефективності та переносність пропонованого комбінованого протитуберкульозного препарату при лікуванні хворих уперше виявленим деструктивним туберкульозом легенів показало його високу ефективність і прийнятну безпеку препарату для організму хворого в інтенсивну фазу хіміотерапії.

10 Крім того, комбінація протитуберкульозних препаратів в одній лікарській формі (ізоніазид, натрію пара-аміносаліцилат) дозволяє реалізувати синергетичний ефект лікарських речовин і неспецифічну протизапальну дію натрію пара-аміносаліцилату, а також оптимізує організацію лікувального процесу.

15 Найпоширенішими способами одержання таблеток є три технологічні схеми: з вологим гранулюванням, сухим гранулюванням і прямим пресуванням (Технологія лікарських форм. / За редакцією Іванової Л.А. - М.: Медицина, 1991 р., т. 2, стор. 142).

Найбільш близьким по технічній специфіці до пропонованого препарату є спосіб із вологим гранулюванням, що включає наступні етапи: змішування інгредієнтів, зволоження, гранулювання, сушіння, опудрювання, таблетування.

Спосіб одержання нової протитуберкульозної сполуки включає декілька етапів.

20 Змішування, зволоження, гранулювання й сушіння ізоніазиду й натрію пара-аміносаліцилату проводять роздільно, з метою уникнення хімічної взаємодії між цими двома компонентами.

Корисна модель ілюструється наступними прикладами, які є лише такими, що пояснюють, але не обмежують.

Приклад 1.

25 (Цільові добавки: Ізоніазид - 2,25 %, Натрію пара-аміносаліцилат - 76,8 %)

Змішування, зволоження, гранулювання та сушіння ізоніазиду й натрію пара-аміносаліцилату проводять роздільно, з метою уникнення хімічної взаємодії між цими двома компонентами.

30 Просіяний порошок ізоніазиду в кількості 22,30 г завантажують у змішувач і воложать 4-5 % розчином колідону з 5-6 % розчином етилцелюлози в суміші етилового спирту та хлористого метилену, отриманим з 0,24 г колідону, 0,3 г етилцелюлози, 1,3 г етилового або ізопропілового спирту й 4,0 г хлористого метилену. Пропускають вологу масу через гранулятор, вологі гранули сушать при 35-45 °С до залишкової вологості 0,5-1,5 %.

35 Просіяні порошки натрію пара-аміносаліцилату в кількості 768,40 г, целюлози мікрокристалічної в кількості 31,90 г завантажують у змішувач, перемішують 10-15 хв. при швидкості 52 об./хв. Потім отриману суміш воложать 10,5-11,5 % розчином колідону з 0,4-0,5 % розчином етилцелюлози в суміші етилового спирту та хлористого метилену, отриманим з 23,70 г колідону, 0,80 г етилцелюлози, 182,40 г етилового або ізопропілового спирту й 15,70 г хлористого метилену. Пропускають вологу масу через гранулятор, вологі гранули сушать при 40 35-45 °С до залишкової вологості 14,0-16,0 %.

Сухий гранулят ізоніазиду та натрію пара-аміносаліцилату пропускають через гранулятор і опудрюють його 9,30 г аеросилу, 22,80 г карбоксиметилкромалю натрію, 14,0 г целюлози мікрокристалічної, 5,5 г магнію стеарату, 9,0 г тальку, перемішують до рівномірного розподілу речовин, що опудрюють, у масі. Готову таблетну суміш таблетують на таблетпресі.

45 Одержують 671 таблетку із загальною масою 905,85 г або $1,35 \pm 5 \%$ кожна таблетка із вмістом ізоніазиду $0,0333 \pm 10 \%$ і натрію пара-аміносаліцилату $1,145 \pm 5 \%$.

50 Підготовлюють суспензію первинної оболонки, для чого 9,0 г гіпромелози та 1,20 г етилцелюлози розчиняють у суміші 142,40 г хлористого метилену й 213,20 г ізопропілового спирту, залишають на годину для набрякання. Потім додають 2,41 г талька, 1,60 г діетилфталату та диспергують на колоїдному млині протягом 15 хв.

Підготовлюють суспензію завершального покриття, для чого 2,0 г макроголу 6000 і 3,5 г барвника "сонячний захід" жовтий розчиняють в 10,0 г води. До отриманого розчину додають 228,0 г ізопропілового спирту, 14,30 г тальку, 3,5 г титану діоксиду й диспергують на колоїдному млині протягом 15 хв.

55 Отриману суспензію додають до розчину, що складається з 51,30 г еудрагіду, 6,80 г триетилцитрату, розчинених у суміші 376,0 г ізопропілового спирту й 410,0 г ацетону.

Отриману суспензію додають до розчину, що складається з 51,30 г еудрагіду, 6,80 г триетилцитрату, розчинених у суміші 376,0 г ізопропілового спирту й 410,0 г ацетону.

60 Одержують дві плівкоутворювальні суспензії сумарною масою 1475,2 г, які по черзі, відомим способом наносять на отримані вище 671 таблетку з вмістом ізоніазиду $0,0333 \pm 10 \%$ і натрію

пара-аміносаліцилату $1,145 \text{ г} \pm 5 \%$. Приріст маси таблеток становить $12,52 \%$. Зовнішній вигляд таблеток, покритих оболонкою - овальної форми, жовтогарячого кольору. На поперечному розрізі таблетка білого або білого з жовтуватим відтінком кольору. Отримані таблетки задовольняють усім вимогам на фармацевтичний засіб.

5 Приклад 2. (Цільові добавки: Ізоніазид - $2,10 \%$, Натрію пара-аміносаліцилат - $75,6 \%$)

Цільові добавки беруть у той самій кількості, що й у прикладі 1, але замість етилового спирту беруть ізопропиловий, кількість ізоніазиду складе $20,80 \text{ г}$ а кількість натрію пара-аміносаліцилату $756,30 \text{ г}$. Одержують 658 таблеток із загальною масою $880,10 \text{ г}$ або $1,35 \text{ г} \pm 5 \%$ кожна таблетка із вмістом ізоніазиду $0,0333 \text{ г} \pm 10 \%$ і натрію пара-аміносаліцилату $1,145 \text{ г} \pm 5 \%$.

10 Покриття оболонкою за прикладом 1

Приклад 3. (Цільові добавки: Ізоніазид - $2,38 \%$, Натрію пара-аміносаліцилат - $77,3 \%$)

Цільові добавки беруть у той самій кількості, що й у прикладі 1, але замість магнію стеарату беруть кальцію стеарат, кількість ізоніазиду складе $23,60 \text{ г}$, а кількість натрію пара-аміносаліцилату $773,30 \text{ г}$. Одержують 672 таблетки із загальною масою $907,20 \text{ г}$ або $1,35 \text{ г} \pm 5 \%$ кожна таблетка зі вмістом ізоніазиду $0,0333 \text{ г} \pm 10 \%$ і натрію пара-аміносаліцилату $1,145 \text{ г} \pm 5 \%$.

15 Покриття оболонкою за прикладом 1.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20 1. Комбінована протитуберкульозна фармацевтична композиція у вигляді твердої лікарської форми, що включає терапевтично ефективну кількість діючої основи, яка **відрізняється** тим, що як таку містить комбінацію натрію пара-аміносаліцилату та ізоніазиду і фармацевтично прийнятні допоміжні речовини при наступному співвідношенні інгредієнтів діючої основи, мас. %:

натрію пара-аміносаліцилат $36,8\text{-}90,41$

ізоніазид $1,08\text{-}3,38$

допоміжні речовини - решта до 100% .

25 2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона виконана у формі таблетки.

30 3. Фармацевтична композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що вона містить допоміжні речовини: етилцелюлозу, целюлозу мікрокристалічну, полівінілпіролідон, карбоксиметилкрохмаль натрію, кремнію діоксид колоїдний, тальк, магнію стеарат, гідроксипропілметилцелюлозу, діетилфталат, поліетиленгліколь, триетилцитрат, титану діоксид, метакрилової кислоти співполімер, різноманітні барвники, ароматизатори та/або смакові добавки.

4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що кількісний вміст полівінілпіролідону знаходиться в інтервалі від 1 до 5 мас. % від маси лікарської форми.

35 5. Фармацевтична композиція за пп. 2, 3 або 4, яка **відрізняється** тим, що вона має оболонку.

6. Фармацевтична композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що вона має кишковорозчинну оболонку.