

Цей винахід пов'язаний з дозованими формами розчину сертраліну в капсулах, які демонструють, відповідно до стандартних дозованих форм швидкого вивільнення, більш короткий час для досягання пікових рівнів крові після орального дозування, і, які також показують ослаблені побічні ефекти. Винахід, крім того, пов'язаний з методом лікування психіатричних та інших захворювань, що включають призначення сертраліну у таких дозованих формах ссавцям, у тому числі людям, що потребують такого лікування.

Передумови створення винаходу.

Сертралін є селективним інгібітором зворотного захвату серотоніну, що є корисним як антидепресант і анорексигенний агент, а також при лікуванні нав'язливо-примусових розладів, пост-травматичних стресів, розладів, пов'язаних з тривогою і паніки. Сертралін також є корисним для лікування передчасної еякуляції, хімічної залежності, передменструального дисфоричного розладу та ожиріння.

Сертралін, зазвичай, призначається для терапії депресивних захворювань загальною дозою від 50 до 200мг на день. Сертралін має період напіввиведення з організму 23 години і приймається один раз на день. Абсолютна оральна біодоступність сертраліну, дозованого в таблетках Zoloft® є 54%. Таким чином, сертралін є добре засвоюваним препаратом, і, загалом, немає мотивації для покращення пероральної абсорбції сертраліну.

Серед відомих випадків, що стосуються оральних дозованих форм сертраліну для швидкого вивільнення, визначено, що T_{max} , тобто час, за який досягається максимальна концентрація сертраліну у плазмі, є, приблизно, 6-7 годин. Кажучи взагалі, такий строк з декількох годин складає довгий T_{max} . Було б корисно мати дозовані форми, які б доставляли сертралін способом, який впливає на T_{max} , що є меншим, ніж T_{max} в 7 годин, що загалом спостерігається для оральних дозованих форм швидкого вивільнення, доступних на даний час. Зменшення T_{max} може призвести до зменшеного впливу антидепресивної дії. Скорочений T_{max} був би особливо корисним для призначення в гострих випадках, таких як паніка та передчасна еякуляція і також може бути корисним для більш хронічних призначень, таких як депресія.

Загалом пацієнти починали прийом сертраліну від депресії з дози 50мг на день. Пацієнти, яким доза в 50мг, не була відповідною, одержують вищі дози. Початок прийому з доз, вищих за 50мг, зазвичай уникається, якщо можливо, тому що побічні ефекти, такі як нудота, пронос та блювота вважаються більш важкими при вищих дозах. Якщо необхідно, наприклад, коли пацієнт досяг звикання до побічних ефектів сертраліну, більші дози можуть бути отримані повільним нарощуванням від менших доз.

Дозована форма, яка призвела до короткого T_{max} могла б покращити ефективність, особливо при гострих призначеннях і, таким чином, така дозована форма може забезпечити додаткові переваги, залишаючись ефективною при менших дозах, ніж дозована форма, що призводить до довшого T_{max} . При призначенні менших доз деякі побічні ефекти можуть бути зменшені, наприклад, гастроінтестинальні побічні ефекти, які є частково або головним чином пов'язані з локальним контактом сертраліну зі стінками гастроінтестинального (шлунково-кишкового) тракту.

Таким чином, покращена сертралінова дозована форма, яка дозволяє оральне дозування сертраліну з відповідно зменшеними побічними ефектами і скороченим T_{max} дозволила б більш широке застосування сертралінової терапії, і, відповідно забезпечила б значне покращення у зручності дозування.

Прописи розчинів препаратів м'яких та твердих желатинових капсулах відомі і добре зрозумілі у виробництві. Ці дозовані форми включають в себе розчинну у воді м'яку або тверду зовнішню желатинову оболонку, яка містить в собі розчинник, в якій препарат був розчинений і/або суспендований. Розкриття капсули, яке настає потім, завдячує своєю зручністю м'яким желатиновим капсулам. Зрозуміло, що дискусія щодо застосування ведеться стосовно всіх типів желатинових капсул, незалежно від твердості, якості і т. д.

Було зазначено, що здатність тонкої кишки до абсорбції сертраліну є високою. При дуоденальній інфузії людині, було зазначено, що константа швидкості внутрішньої абсорбції сертраліну (ARC) є більшою, ніж $0,025\text{хв}^{-1}$, період полуабсорбції може бути вирахований як $0,693/\text{ARC}$ час, що менше, ніж 27,7 хвилин. Оскільки більшість процесів абсорбції закінчилось би за 3 періоди, полуабсорбції, теоретичний T_{max} для сертраліну, що вводиться через кишковий тракт, є меншим, ніж 83 хвилини. Враховуючи випорожнення шлунку при оральному прийомі розчину, T_{max} повинен бути менше, ніж 1,5 години. Таким чином, сертралін повинен показувати дуже короткий T_{max} .

Крім того, було зазначено, що водний розчин сертраліну, що був сприйнятий безпосередньо шлунком людини призводить до T_{max} в 7 годин, як було продемонстровано на прикладі 1. Цей результат міг би призвести до висновку, що оральний прийом розчинів сертраліну у м'яких желатинових капсулах не призводить до ефекту зменшення T_{max} , так само як відомі на сьогодні тверді дозовані форм у таблетках. Незважаючи на це в прикладі 1 продемонстровано, що пряма доставка водного розчину сертраліну в дванадцятипалу призводить T_{max} до зменшення в 3,7 годин, що є приблизно 1/2 величини T_{max} , що спостерігалась після прийому через шлунок (7 годин), але все ж набагато більший, ніж теоретичний T_{max} , що обчислений від $0,693/\text{ARC}$.

Дуже невелика кількість препаратів утворена як розчини у желатинових капсулах, завдяки ускладненій розчинності, препарат, щоб бути кандидатом на прописи у м'якому желатині, повинен бути високо розчинним і хімічно стабільним у розчиннику, що використовується в м'якому желатині. Найбільш загальноживаними сольовими або розчинниками - це незмішувані з водою тригліцеридні рослинні олії, такі як кунжутова олія, кукурудзяна олія, оливкова олія, нерозчинні у воді очищені синтетичні та напівсинтетичні масла, такі як тригліцериди, відомі як Miglyols®, водорозчинний алкоголь гліцерин, та пропіленгліколь, а також водорозчинні поліетиленгліколи (PEGs), які є рідинами при кімнатній температурі, наприклад PEG-400. Вибір розчинника для конкретного препарату загалом оснований на досягненні розчинення терапевтичної дози в об'ємі носія, що відповідає желатиновій капсулі нормального розміру (0,8мл або менше). Наприклад, щоб відповідати 50мг дозі препарату при 0,8мл желатину, він потребуватиме розчинності щонайбільше 50мг/0,8мл або 62,5мг/мл. Однак не є практичним вмішувати розчин препарату у м'який желатин при насиченій розчинності препарату, тому що желатиновий корпус вміщує воду, яка може розчленувати розчинник, призводячи до осадження препарату, що загалом спостерігається як кристалізація препарату на внутрішній поверхні капсули. Таким

чином, бажано дотримуватись загального правила і утримувати розчинений препарат приблизно на 75% насиченості (або менше) у розчині всередині м'якої капсули 50мг дози, що обговорювалась вище, повинна, відповідно, мати розчинність у розчиннику як мінімум 62,5мг/мл, поділену на 0,75, або 83мг/мл. Ця проблема розчинності є складною і рідко зустрічається, звідси причина того, що дуже мала кількість препаратів виготовлена як розчини у желатинових капсулах.

Коротке викладення винаходу

Цей винахід забезпечує дозовані форми розчину сертраліну в капсулах (1), які показують зменшений T_{\max} , відповідно до T_{\max} , що показують відомі на даний момент дозовані форми сертраліну швидкого вивільнення в таблетках, які доставляють ту ж саму дозу, (2) і/або які зменшують один або більше шлунково-кишкових побічних ефектів сертраліну, і/або (3), котрі зменшують, відповідно до порівняльної дозованої форми, виготовленої з водозмішуваної носія, осадження сертраліну у середовищі, що містить і використовує хлорид-іони, такі як шлунок, тонка кишка або в тестовій рідині, що симулює таке середовище.

Більш конкретно, цей винахід забезпечує дозовану форму, що включає в себе композицію в желатиновій капсулі, що має в своєму складі сертралін, або фармацевтично прийнятну сіль у нерозчинному у воді розчиннику. Носій, зазвичай, є рідиною при кімнатній температурі, хоча напівтверді речовини, що є рідкими або мають рідкі фази при температурі тіла ссавців, тобто 36-38°C також є прийнятними. Переважні носії цього винаходу розчиняють сертралін, що дозволяє розчинити бажану терапевтичну дозу при 75% насиченості в 0,8мл, при кімнатній температурі. Як описано вище, для дози в 50мг бажаний розчинник розчинність сертраліну буде щонайменше 83мг/мл. Аналогічно, для 10мг або 100мг дози найбільш бажаний розчинник буде мати розчинність сертраліну щонайменше 16,7мг/мл або 167мг/мл, відповідно (мг/мл-активний сертралін).

Таким чином, відповідними розчинниками(носіями) є ті нерозчинні у воді речовини, в яких сертралін або одна з його фармацевтично прийнятних солей є достатньо розчинними, щоб забезпечити дозу 10мг/мл або більшу при 75% насиченості у 0,8мл розчинника. Тобто переважні речовини показують розчинність сертраліну приблизно в 16,7мг/мл або більшу. Також корисними в цьому винаході є розчинники, в яких сертралін утворює суспензію при умові, що 50% об'єднаного сертраліну знаходиться в розчині носія при температурі тіла ссавців.

Винахід є несподіваним, тому що рідкі дозовані форми в капсулах зазвичай виготовляються для препаратів і вітамінів, що мають надзвичайно низьку розчинність у воді, наприклад циклоспорін (6мг/мл при 37°C) та вітамін Е (практично нерозчинний у воді). Отож дивним є те, що капсульовані розчини сертраліну варті уваги, тому що сертралін вважається водорозчинним компонентом. Розчинність гідрохлориду сертраліну в кислотному середовищі шлунку є приблизно 3мг/мл. Це чудова водна розчинність препарату, яка, зазвичай, буде більше, ніж достатньою, щоб підтримувати розчинення та абсорбції препаратів у дозах в сотні міліграмів (дивіться Джонсон і Свінделл (1996) Фармацевтичне Дослідження 13, 1795-1798, про аналіз вимог водорозчинності для абсорбції препаратів). Більш того, аспартатні, ацетатні та лактатні солі сертраліну мають вищу водорозчинність, серед них лактатні є найбільш розчинними у воді (125мг/мл). Таким чином, не було б ніякої схильності до того, щоб готувати композиції у м'яких желатинових сертраліну або його солей, тому що сертралін не є препаратом з низькою розчинністю.

Було зазначено, що розчини окремих солей сертраліну можуть утворювати малорозчинні гелі у присутності хлорид-іонів. Наприклад, насичений водний розчин лактату сертраліну (125мг/мл) утворює гель, коли концентрація хлорид-іонів перевищує 0,06М. При фізіологічній хлоридній концентрації (0,15М), насичений розчин лактату сертраліну або ацетату сертраліну перетворюється на густу пастообразну речовину, що не тече. Утворення гелю з сертраліну під впливом хлориду було несподіваним.

Крім того, сертралін є основою, що має меншу розчинність при кишковому рН, ніж при шлунковому рН. Додатково, розчинність сертраліну є залежною від хлорид-іонів, маючи нижчу розчинність у присутності хлориду. Вважають, що несподіване утворення гелів сертраліну полегшується, якщо концентрація водного розчину сертраліну є високою, наприклад, коли розчинюються аспартатні, ацетатні та лактатні солі, які мають високий рівень сольобільності. Не бажаючи бути прив'язаним до теорії, дослідники, в той же час, вважають, що м'які желатинові прописи можуть скоротити T_{\max} сертраліну, перешкоджаючи утворенню гелю з сертраліну під дією хлориду або перешкоджаючи осадженню низкорозчинних солей сертраліну при кишковому рН. Наприклад, носій у м'яких желатинових капсулах може діяти як ізолятор сертраліну від середовища, що містить хлорид-іони в шлунково-кишковому тракті, до досягнення ним тонкої кишки, де він вивільняється і швидко засвоюється, таким чином скорочуючи T_{\max} .

Відповідно до винаходу, дозована форма являє собою тверду желатинову або м'яку желатинову капсулу, що містить розчин або суспензію сертраліну або фармацевтично прийнятну сіль його, розчинену у незмішуваному з водою розчиннику.

«Незмішуваний з водою» означає, що розчинник утворює окрему фазу, коли додається до водного середовища. Особлива, незмішувана з водою фаза, утворена носієм, що використовується для ідентифікації фази не вважається особливо важливою. Фаза може бути емульсією, мікроемульсією або вона може інакше утворювати фазовідокремлені краплинки всередині водного середовища шлунково-кишкового тракту. Як обговорювалось і як буде розкрито нижче, розчинник також може утворювати міцели у водному середовищі. Міцели, через те, що вони мають полярну зовнішню і неполярну внутрішню поверхні, утворюють міцелярні розчини і в технічному вузькому плані описані як незмішувані з водою. Однак, намагаючись не бути прив'язаним до теорії, вважається, що неполярна гідрофобна внутрішня поверхня міцели діє як ізолятор сертраліну у водному середовищі шлунково-кишкового тракту і, через свою гідрофобну внутрішню поверхню міцели є еквівалентними або функціонально подібними до інших фазовідокремлених, незмішуваних з водою носіїв, щодо цілей цього винаходу. Таким чином, будь-який носій, який утворює міцели у водному середовищі, вважається «незмішуваний з водою» для цілей цього винаходу.

Термін «інгестія», що використовується тут, є по суті, синонімом слова «ковтання».

Кількість сертраліну у вигляді розчину або суспензії, включеної в твердий або м'який желатин, повинна

бути щонайменше 10мгА і може досягати 300мгА або більше.

Кількість, що міститься у дозованій формі, бажана від 10мгА до 250мгА, а ще краще – від 10 до мгА. Дозована форма може бути цілою або поділеною, наприклад, складатись з двох або більше частин (таких як капсули, що, прийняті разом, складають дозовану форму), котрі приймаються в один час.

Сертралін може бути задіяний в дозованих формах цього винаходу у формі своєї основи або фармацевтично прийнятних солей, а також у ангідрованій і гідрованій формах. Всі ці форми можуть бути використані в рамках цього винаходу. Сертралін використовується, як правило, як вільна основа, у виді гідрохлоридної, аспартатної, ацетатної або лактатної формах. Останні три солі згадуються в заявці PC 9337JTJ, яка є заявкою РСТ і наведена як посилання.

Посилання на термін «сертралін», щодо вимог терапевтичної кількості, має на увазі активний сертралін, скорочений тут як «мгА», тобто активний сертралін, не його сіль, не гідрована вільна основа, що має молекулярну вагу 306,2.

«МгА» можна легко перевести в еквівалентну вагу, якщо потрібна гідрована форма чи сіль.

В подальшому аспекті, цей винахід забезпечує спосіб лікування хвороб, що піддаються дії сертраліну, який полягає в призначенні людям, що потребують такого лікування, дозованої форми, що складається з капсульованого розчину або суспензії терапевтично ефективної кількості сертраліну або фармацевтично прийнятної солі у водонезмішуваному носії. Такі хвороби включають ті, що відомі як вилікувані сертраліном, охоплюючи ті, що згадані вище.

Метою цього винаходу є забезпечення дозованої форми сертраліну, яка має коротший T_{max} ніж звичайні сертралінові дозовані форми, дозволяючи, таким чином, швидку появу сертраліну в потоці крові і потенційно швидкий терапевтичний ефект. Більш швидкий терапевтичний ефект є особливо важливим для гострих випадків, таких як полегшення паніки, або передчасна еякуляція.

Подальшою метою цього винаходу є забезпечення дозованої форми сертраліну, що зменшує осадження сертраліну в середовищі використання, що містить хлорид-іони, такому як шлунок, тонка кишка або в симульованих шлункових рідинах, що містять хлорид-іони, подібних до дозованої форми або ідентичних, за винятком випадків, коли вони містять водозмішуваний носій замість водонезмішуваного.

Детальне обговорення.

Необхідна розчинність сертраліну або конкретної фармацевтично прийнятної солі у конкретно задіяному носії залежить від кількості сертраліну, потрібної для м'якої желатинової капсули. Капсули цього винаходу мають типовий об'єм в 1,5мл або менше. Перевага надається капсулам, що мають об'єм в 1мл або менше. Найбільш переважні капсули мають об'єм в 0,8мл або менше. Щоб досягти терапевтичної дози, можна приймати одночасно більше однієї капсули.

Дозована форма винаходу, у найпростішому варіанті може бути виготовлена шляхом розчинення терапевтичної кількості основи сертраліну або однієї з його солей, переважно гідрохлоридної, аспартатної, ацетатної або лактатної солі, у прийнятному носії та поміщення розчину у м'яку або тверду желатинову капсулу за стандартної технологією. Розчинники сертраліну в цьому винаході включають розчинники або суміші розчинників, які утворюють незмішувані краплинки, мікроемульсії або міцели при додаванні до води. Окремі носії, які розчиняються у воді як молекулярні мономери, не є корисними для цього винаходу. Таким чином, окремі водозмішувані розчинники, такі як етанол або PEG-400, які молекулярно розчинюються у воді, не працюють. Однак, такі водозмішувані розчинники можуть міститись у розчиннику сертраліну (наприклад, щоб покращити розчинність сертраліну) як другорядні компоненти, тобто в кількості меншій, ніж 30% загального об'єму речовини.

Водонезмішувані розчинники цього винаходу включають водонезмішувані масла, такі як тригліцеридні рослинні олії типу соняшникової олії, кунжуткової олії, оливкової олії, кукурудзяної олії, касторової олії, кокосової олії, олії з насіння бавовни, соєвої олії і подібних їм. Також включені синтетичні та напівсинтетичні тригліцеридні масла, подібні тим, що продаються під торговою маркою Miglyol® (Хьольс Америка, Піскатавей, Нью-Джерсі) або Captex® (Корпорація Абітек, Коломбус, Огайо). Прикладом є тригліцериди з каприлової/капронової кислот (Miglyol®-810, Miglyol®-812, Captex®-300, Captex®-355) та тригліцериди з каприлової/капронової/лінолевої кислот (Miglyol®-818). Також враховуються тригліцеридні масла довгого ланцюжка, такі як триолеїн та інші тригліцериди змішаного ланцюжка, що є рідинами при кімнатній температурі. Також включається мінеральне мастило.

Водонезмішувані розчинники також включають моногліцериди та дигліцериди, подібні тим, що продаються під торговими марками Capmul® (Корпорація Абітек, Коломбус, Огайо) та Imwitor® (Хьольс Америка, Піскатавей, Нью-Джерсі). Прикладами є моноолеїн (Capmul-GMO), моно і дигліцериди октанової та деканової кислот (Imwitor-742, Capmul-MCM), та монооктаноїн (Imwitor-308), і подібні їм.

Також можуть використовуватись суміші моно-, ди- і/або тригліцеридів.

Переважні масла є рідинами при кімнатній температурі. Бажаними моно-, ді- та тригліцедами є ті, що мають середню довжину ацильного ланцюжка в 4-18 атомів вуглецю, краще 6-14 атомів.

Корисні розчинники також включають різні рідкі складні ефіри з кислот короткого ланцюжка та його спиртів, таких як пропіленгліколевий ефір з каприлової і/або капронової кислот (Miglyol-840, Captex-200). Також корисними є жирні кислоти, що є рідинами при кімнатній температурі та температурі тіла, такі як каприлова кислота, капронова кислота, лаурилова кислота, олеїнова кислота або лінолева кислота.

Додаткові корисні розчинники включають напівтверді речовини, подібні тим, що продаються під торговим ім'ям Gelucire®. Прикладами є PEG-32-гліцерил-лаурат (Gelucire 44/14), та гліцерольні ефіри жирних кислот (Gelucire 33/01).

Також корисними розчинниками(носіями) є сурфактанти та емульгатори, що мають здатність до розчинення сертраліну. Ці сурфактанти та емульсії утворюють міцели, коли змішуються з водним середовищем. Прикладами є полісорбат-80, нонілфеноксіполіоксиетилени, діоктилсульфосукцинат натрію, PEG-6 гліцерилмоно-олеат (Labrafil-M-1944-CSI, PEG-6 гліцериллінолеат (Labrafil-M-2125-CS), та подібні їм.

Як описано вище, переважні розчинники(носії) - це ті, що можуть розчиняти сертралін або будь-яку з його

фармацевтично прийнятних солей при концентрації 16,7мгА/мл або більше. Як проілюстровано в прикладі 4 нижче, деякі розчинники мають більшу здатність, порівняно з іншими, щодо підтримки сертраліну у стані розчину після того, як пропис змішується з середовищем, що містить хлорид-іони, таким як симульований зміст шлунково-кишкового тракту. Найбільш бажаними речовинами є ті, що перешкоджають осадженню сертраліну у присутності або 0,1NНCl або буферної фосфатної солі, з рН 5,8, зазначеного як описано в прикладі 4. Ці речовини є більш бажаними, тому що вони зводять до мінімуму осадження або згущення сертраліну у середовищі використання, тобто гастроінтестинальному тракту, збільшуючи, таким чином, до максимуму швидкість, з якою сертралін може з'явитись в потоці крові після прийому. Якщо ці речовини, навіть не повністю попереджують осадження сертраліну при змішуванні з хлоридмісткою моделлю фізіологічних речовин, будь-який ефект на рівень осадження сертраліну є перевагою. У живих організмів кишкова стінка має високу здатність до швидкого абсорбції сертраліну, що демонструється високою константою швидкості абсорбції (ARC). Будь-який пропис, що допомагає підтримувати сертралін у стані розчину, навіть тимчасово, буде корисним, тому що процес осадження конкурує з процесом абсорбції за доступний, розчинений сертралін.

Згідно цього критерію, найбільш бажаними розчинниками є рослинні олії, такі як соняшникова олія та оливкова олія; тригліцериди середнього ланцюжка, такі як каприлові/капронові тригліцериди; моно- та дігліцериди, включаючи моно- і дігліцериди середнього ланцюжка; актовані поліолі, такі як пропіленгліколь дикаприлат/капрат; жирні кислоти, такі як олеїнова кислота; та сурфактанти, такі як полісорбат-80.

Як проілюстровано в прикладі 4, найбільш бажаними розчинниками є ті, що перешкоджають осадженню сертраліну в 0,1NНCl та у фосфатній буферній солі з рН5,8. Вони включають тригліцериди середнього ланцюжка (тобто 6-14 атомів вуглецю на ланцюжок), такі як каприлові/капронові тригліцериди; моно- та дігліцериди, у тому числі моно- і дігліцериди середнього ланцюжка; актовані поліолі, такі як пропіленгліколь дикаприлат/капрат; жирні кислоти, такі як олеїнова кислота; та сурфактанти, такі як полісорбат-80.

Найбільш переважні речовини мають здатність до розчинення гідрохлориду сертраліну у середовищі використання, зменшуючи, таким чином, осадження цієї солі у хлоридмісних фізіологічних розчинах, незважаючи на те, чи був сертралін початково як вільна основа, гідрохлоридна сіль чи інша фармацевтично прийнятна сіль. Найбільш переважні розчинники показують розчинність гідрохлоридної солі сертраліну більшу, ніж 0,1мгА/мл (щоб перешкодити осадженню сертраліну у фізіологічних рідинах), на додачу до виявлення розчинності сертраліну більшої, ніж 16,7мгА/мл для будь-якої форми сертраліну (щоб дозволити дозування 10мгА або більше у 0,8мл желатинову капсулу).

Таким чином, розчинники, корисні у цьому випадку, є незмішуваними з водою і можуть бути звичайно замовлені у порядку зростання переважності наступним чином:

1. Корисні - незмішувані з водою речовини;
2. Переважні - категорія (1) розчинників, в яких будь-яка форма сертраліну (тобто вільна основа або будь-яка додаткова до кислоти сіль) показує розчинність щонайменше 16,7мгА/мл;
3. Більш переважні - категорія (2) розчинників(носіїв), які, подібно до водозмішуваних речовин, зменшують осадження будь-якої форми сертраліну у симульованій кишковій рідині, що містить хлорид-іони, такий як 50мМ фосфатний буфер рН5,8, що містить 0,15М хлориду натрію або у симульованій шлунковій рідині, що містить хлорид-іони, такий як 0,1NНCl;
4. Більш переважні - категорія (2) розчинників, які, подібно до водозмішуваних речовин, зменшують осадження будь-якої форми сертраліну у симульованій шлунковій рідині, що містить хлорид-іони, такий як 0,1NНCl та у симульованій кишковій рідині, що містить хлорид-іони, такий як 50мМ фосфатний буфер, рН5,8, що містить 0,15М хлориду натрію.

Не змішувані з водою, розчинники можуть бути змішані із сурфактантами та емульгаторами, щоб вплинути на спонтанне утворення малих або мікроскопічних крапельок розчинника(наприклад, мікроемульсії), коли водонезмішуваний розчинник/емульсія змішується з водою, як це має місце у шлунково-кишковому тракту. Такі суміші включають суміші тригліцеридів або моно- та дігліцеридів з полісорбатами, наприклад суміші Capmul®MCM та полісорбату-80 або суміші Miglyol®-812 та полісорбату-80, у пропорціях від 99:1 до 50:50, відповідно.

Інші корисні речовини включають суміші моно-, ди- та тригліцеридів з полісорбатами, наприклад, Capmul®-MCM/Miglyol®-812/полісорбат-80, в яких Capmul®-MCM складає 40-80% носія, з залишком, що являє собою будь-яку комбінацію Miglyol®-812 та полісорбату-80. Інші корисні речовини включають рослинну олію та змащувач у суміші, наприклад, оливкова олія/полісорбат-80 у пропорціях від 99:1 до 50:50 або кукурудзяна олія/Labrafil-M-2125-CS у пропорціях від 99:1 до 50:50. Поліетиленгліколі (зазвичай, з середньою молекулярною вагою 200-600) та інші водозмішувані розчинники, такі як гліцерин, етанол, пропіленгліколь, можуть бути включені у кількостях до 30% у зв'язуючій речовині, в намаганні оптимізувати розчинність сертраліну в розчиннику або покращити в'язкість носія, що допомагає у наповненні капсули.

Розчини сертраліну у типах розчинників(носіїв), що описані вище, капсулюють у м'які або тверді желатинові капсули. При використанні твердих желатинових капсул бажано герметизувати шов між двома половинами капсули, наприклад смужкою желатину, щоб запобігти витіканню. Капсулювання у м'який желатин є добре відомим і описано в «Теорії та практиці промислової Фармацевтики», автори Л. Лахман, Х. Ліберман та Дж. Каніг, видавець Леа та Ферігер.

Дозовані форми цього винаходу при оральному прийомі спричиняють зменшення T_{max} щонайменше на 0,5год, бажано щонайменше на 1год., більш бажано щонайменше на 1,5год. порівняно з сертраліновою таблеткою швидкої дії, наприклад, таблетку Zoioft®. Щоб перевірити чи зменшує дозована форма T_{max} , можна провести перехресний клінічний аналіз в групі з 12 або більше здорових людей, добровольців. Одна половина групи одержує пробну дозовану форму сертраліну, а інша половина одержує сертралінову дозовану форму швидкої дії (наприклад, таблетки Zoioft®), в тій самій дозі. Кров збирається одночасно до і після прийому і концентрація сертраліну в крові визначається одночасним аналізом, як описано у прикладі нижче. Після періоду вимивання, що триває, щонайменше, один тиждень, кожна група одержує альтернативну дозовану

форму, а концентрація сертраліну в крові визначається як раніше. T_{max} (для дозованої форми швидкої дії) мінус T_{max} (для пробної дозованої форми) визначається для кожного суб'єкта. Ці показники потім зводяться до середньої величини, щоб дати середню різницю T_{max} . Якщо цей показник більший ніж 0,5 год., значить дозована форма є просто дозованою формою щодо винаходу. Якщо цей показник більший, ніж 1 год., значить дозована форма є бажаною дозованою формою цього винаходу.

Для пояснення додається наступна інформація:

1. Специфікація кількості у відсотках (%) означає відсоток маси, основаної на загальній масі, за винятком випадків, коли обговорено інше.

2. Середовище використання означає водне середовище шлунково-кишкового тракту.

3. «мгА» відноситься до маси активного сертраліну в мг, еквівалентній вільній основі.

Приклад 1.

Цей приклад демонструє, що абсорбція сертраліну відрізняється, коли сертралін вводиться безпосередньо в різні частини шлунково-кишкового тракту. Особливо, цей приклад демонструє, що доставка сертраліну безпосередньо в дванадцятипалу кишку призводить до більш швидкого досягнення пікових рівнів сертраліну у плазмі, порівняно із звичайною доставкою до шлунку. Це означає, що T_{max} може бути зменшено шляхом зміни сертралінового пропису і не є обмеженим до 6-7 годин через метаболічний феномен, що виникає після абсорбції. Цей приклад надалі демонструє, що доставка водного розчину сертраліну безпосередньо до шлунку не призводить до зменшення T_{max} порівняно з прийомом таблеток швидкої дії. Таким чином, оральна доставка сертраліну в капсульованому водозмішуваному розчині не призведе до зменшення T_{max} відповідно до відомих на даний момент сертралінових таблеток швидкої дії.

Дві групи з 6 добровольців кожна отримували 200мг сертраліну, або плацебо шляхом різних 4-х сторонніх перехресних режимів. Прийом здійснювався через (1) оральні таблетки, або (2) введення розчину через носову трубку в шлунок, дванадцятипалу кишку, або ілеоцекальну ділянку тонкої кишки, або (3), введення в поперечний розріз товстої кишки шляхом анальної інтубації.

В 4-х різних випадках група А одержала (1) перорально сертралінові таблетки швидкої дії плюс розчин плацебо, введений в шлунок, або (2) оральні таблетки плацебо плюс сертраліновий розчин, введений в шлунок, або (3) оральні таблетки плацебо плюс сертралін, введений в тонку кишку, в місці ілоцекального з'єднання, або (4) оральні таблетки плацебо плюс розчин плацебо, введений в тонку кишку в місці ілоцекального з'єднання.

В 4-х різних випадках група В одержувала (1) оральні сертралінові таблетки швидкої дії плюс розчин плацебо, введений в дуоденум, або (2) оральні таблетки плацебо плюс сертраліновий розчин, введений в дуоденум, або (3) оральні таблетки плацебо плюс сертралін, введений в поперечний розріз товстої кишки, або (4) оральні таблетки плацебо плюс розчин плацебо, введений в поперечний розріз товстої кишки.

Оральна сертралінова доза була призначена у вигляді двох 100мг Zeloft® таблеток. Вливання були призначені у вигляді 2мг/мл розчину при рівні 20мл/хв за 5хв.

Зразки крові були взяті до прийому доз і через 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 192 та 240 годин після прийому доз. Плазменна концентрація сертраліну була визначена шляхом екстракції сертраліну з плазми людини в метил третбутиловий ефір, після чого була проведена дериватизація, щоб утворити трифторацетил адукт.

Аналіз був проведений за допомогою капілярно-газової хроматографії з визначенням, заснованим на поглинанні електронів. Загально системна експозиція на сертралін була визначена шляхом вимірювання площі під кривою плазмена концентрація сертраліну - час (AUC) для кожного суб'єкта в даній групі, а потім шляхом обчислення найменшої AUC для групи. C_{max} є найвищою концентрацією сертраліну у плазмі, що досягається у суб'єкта. T_{max} - це час, за який досягається C_{max} . Плазменні фармакокінетичні дані для цього прикладу представлені в таблиці 1.

Таблиця 1-1 представляє обчислені середні C_{max} , T_{max} та AUC для різних режимів дозування. Інфузія в шлунок дала значення C_{max} , T_{max} та AUC, які були подібними до тих, що спостерігались після орального прийому таблеток (група А). Це означає, що техніка інфузії сама по собі не викликає будь-яких самостійних змін у фармакокінетиці сертраліну. Більш того, це означає, що час, потрібний на дезінтеграцію та розчинення таблеток сертраліну не є тим фактором, що викликає довгий (7 годин) T_{max} . Дуоденальна інфузія дала C_{max} та AUC, які були подібні до даних після орального прийому таблеток. Однак, дуоденальна інфузія (група В) дала T_{max} , який був на подив коротким, ніж той, що спостерігався після орального прийому таблеток або шлункової інфузії водного розчину сертраліну. Це означає, що зміна методу оральної доставки препарату може привести до бажаного зменшення T_{max} . Цей приклад припускає, що ізолювання порції оральної дози сертраліну, поки вона не досягне дуоденальної зони, може привести до зменшеного T_{max} . Це також демонструє, що T_{max} , який спостерігався при прямому дуоденальному дозуванні (3-7 годин) є довшим, ніж T_{max} теоретично можливий для препарату з кишковою проникністю, настільки ж високою, як та, яку показує сертралін (див. додаток).

Таблиця 1-1

Фармакокінетика 200мг сертраліну, що доставлений різними порціями в шлунково-кишковий тракт

Група А			
Шлях дозування	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (год)	AUC _{0-LAST} (нг·год/мл)
Оральна таблетка	39,9	7,0	1174,5
Шлункова інфузія	35,6	7,0	923,1
Ілеоцекальна інфузія	27,3	5,0	727,1
Група В			

Шлях дозування	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (год)	AUC _{0-LAST} (нг·год/мл)
Оральна таблетка	44,7	6,7	1153,4
Дуоденальна інфузія	48,8	3,7	1270,3
Інфузія у товстий кишечник	10,9	4,4	179,4

Приклад 2

Розчинність вільної основи сертраліну, гідрохлориду сертраліну, та лактату сертраліну була визначена в серії розчинників, як показано нижче. 75мг вільної основи сертраліну або солі було зважено у трубі центрифуги, та було додано 250мкг розчинника. Якщо 75мг повністю не розчинились би, до 250мкг була б додана невелика кількість розчинника, поки сертралін не розчиниться. Концентрація розчиненого сертраліну була визначена за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (HPLC). Зразки розчиненого сертраліну також зберігались при температурі 5°C протягом ночі, потім були підігріті до кімнатної температури. Всі розчинені зразки залишилися у розчині після такої температурної обробки. Визначені розчинності викладені в таблиці 2-1.

Як описано у «Передумовах створення винаходу» переважні розчинники для дози 50мгА показують розчинність сертраліну більшу, ніж 83мг/мл. Таким чином, для дози 50мгА корисною комбінацією сертралін/розчинник є лактат сертраліну в Camprul®-MCM та основа сертраліну, в Camprul®-MCM, соняшниковій олії або полісорбаті-80. Переважні розчинники для дози 10мгА показують розчинність сертраліну більшу, ніж 10,7мгА/мл. Таким чином для дози 10мгА корисною комбінацією сертралін/розчинник є лактат сертраліну або гідрохлорид у Camprul®-MCM та основа сертраліну в Camprul®-MCM, соняшниковій олії або полісорбатів-80. PEG-400 не є розчинником, корисним для сертраліну в цьому винаході, тому що він не змішується з водою.

Таблиця 2-1

Розчинність сертраліну (вільної основи або гідрохлориду, або лактату) у вибраних носіях

Сіль або основа	Розчинність у PEG-400(мгА/мл)	Розчинність у Camprul®-MCM (мгА/мл)	Розчинність у соняшниковій олії (мгА/мл)	Розчинність у полісорбаті-80 (мгА/мл)
Вільна основа	286<X<572	150<X<300	200<X<400	-102
Гідрохлорид	13<X<18	-45	<9	<14
Лактат	-23	97<X<193	<8	<12

Приклад 3

Цей приклад демонструє, що полісорбат-80 є розчинником для сертраліну, що перешкоджає осадженню сертраліну у присутності хлорид-іонів. Основа сертраліну була розчинена в PEG-400 або полісорбат-80. 1мл цього тестового розчину був доданий до 15мл нормального солевого розчину (0,9NaCl, pH4,2) та енергійно перемішаний. Після 15 хвилин та через 2 години були взяті аліквоти, відфільтровані та проаналізовані на сертралін за допомогою HPLC. Таблиця 3-1 демонструє, що при додаванні розчину сертраліну в PEG-400 до розчину NaCl, порція сертраліну осаджується. Коли ж до розчину NaCl додається розчин сертраліну в полісорбаті-80, не виникає ніякого осадження.

Таблиця 3-1

Розрідження розчину вільної основи сертраліну у PEG-400 або полісорбаті-80 в 0,9%NaCl

Носій	Концентрація в розчиннику(мгА/мл)	Очікувана концентрація після розрідження в сольовому розчині (мгА/мл)	Одержана концентрація після розрідження в сольовому розчині через 15хв.(мгА/мл)	Одержана концентрація після розрідження в сольовому розчині через 2год(мгА/мл)
PEG-400	50	3,1	0,9	2,1
PEG-400	100	6,25	0,7	1,8
Полісорбат-80	50	3,1	3,1	3,1
Полісорбат-80	100	6,25	6,25	6,25

Приклад 4

Цей приклад ілюструє методологію in vitro тесті для вибору найбільш бажаних носії для сертраліну. Як описано раніше, переважні носії це ті, що при незмішуванні з водою можуть розчиняти сертралін або одну з його солей при концентрації, достатній, щоб дозволити капсулювання терапевтичної дози в капсули такого розміру, які прийнятні для заковтування. Як проілюстровано в цьому прикладі, найбільш бажаними розчинниками є ті, що зменшують осадження сертраліну у присутності (а) 0,1N соляної кислоти і/або (б) 50мМ фосфатного буферу з pH5,8, що містить 0,15М хлориду натрію. Розчин є (а) симульованою шлунковою рідиною та (б) симульованою кишковою рідиною. Швидка абсорбція сертраліну полегшується в живих організмах шляхом зниження рівня осадження низькорозчинних солей сертраліну та через зниження рівня утворення низькорозчинних гелів сертраліну.

Основа сертраліну була розчинена у наступних трьох розчинниках при концентрації 50мг/мл:

- 1) поліетиленгліколь-400(PEG-400),

2) Camul®MCM та

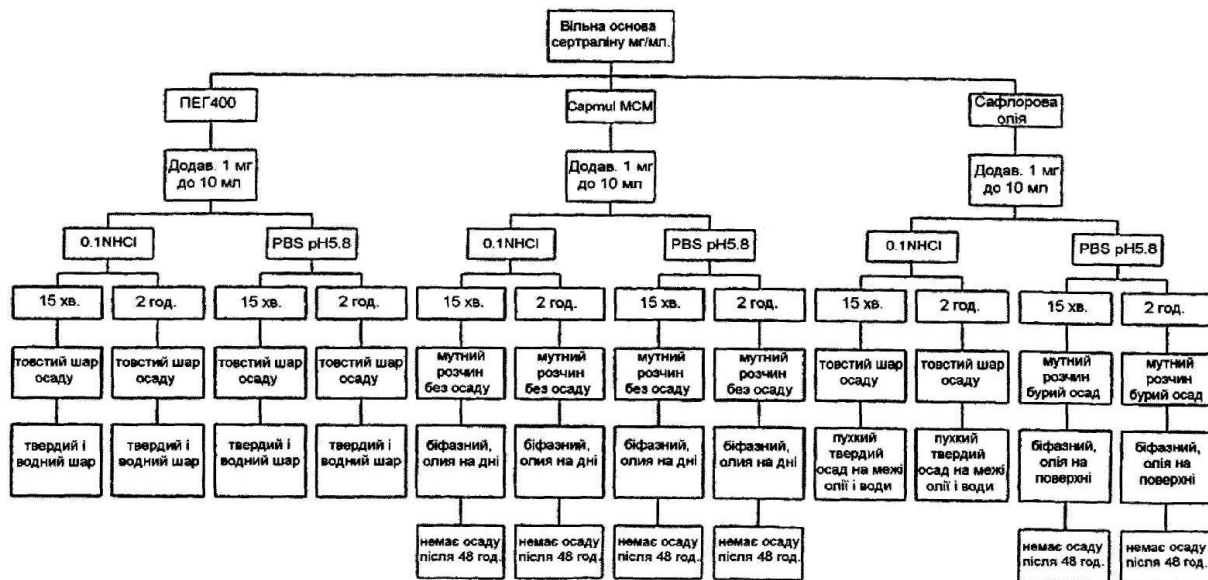
3) соняшникова олія. PEG-400 є змішуваним з водним середовищем в той час, як Camul®MCM та соняшникова олія - ні. Один мл тестового розчину був доданий до 10мл: а) 0,1NHCl розчину та б) фосфатної буферної солі (PBS) з pH5,8 та був енергійно перемішаний. Через 15 хвилин та через 2 години були взяті кратні кількості зразків, та розділені центрифугою на окремі речовини, так само як і водні та неводні шари. Кратні міри водних та неводних шарів були взяті, профільтовані та проаналізовані на сертралін за допомогою HPLC. Експериментальна розробка схематизована в таблиці 4-1.

Таблиці 4-2 та 4-3 підсумовують результати цих досліджень. Результати визначають, що концентрації сертраліну через 15 хвилин та через 2 години є значно відмінними одна від одної. Дані в цих таблицях демонструють, що додавання розчину сертраліну з PEG-400 як до 0,1NHCl так і до фосфатної буферної солі призводить до осадження великої порції сертраліну. У випадку з Camul®MCM дані демонструють, що більша порція (>95% доданої кількості) сертраліну залишається в розчині. Відповідно, немає відчутного осадження сертраліну. У випадку з соняшниковою олією, в присутності 0,1NHCl маємо значне, але неповне (81%) осадження сертраліну. Однак, коли розчин основи сертраліну в соняшниковій олії додається до фосфатної буферної солі, маємо незначне або відсутнє осадження.

Ці результати демонструють, що водозмішувані сертралінові розчинники, такі як PEG-400, не мають здатності підтримувати сертралін в розчині при фізіологічних умовах. Водонезмішувані речовини мають таку здатність. Camul®MCM (моно- та дигліцериди октанової та деканової кислот) має властивість підтримувати сертралін в розчині у присутності симульованої шлункової рідини та в присутності симульованої кишкової рідини. Таким чином, моно- та дигліцериди середнього ланцюжка є членами найбільш бажаної групи сольвентів для капсулювання сертраліну. Щоб не схилитись занадто до теорії, схоже на те, що ця найбільш бажана група має здатність розчинювати гідрохлоридну сіль сертраліну, підтримуючи, таким чином, розчинність сертраліну у присутності хлоридмісткої симульованої шлункової рідини або симульованої кишкової рідини, незважаючи на форму початково дозованого сертраліну. Таблиця 4-4 презентує врівноважену розчинність сертраліну гідрохлориду у різноманітних водонезмішуваних сертралінових сольвентах, які підходять для використання в дозованих формах капсулюваного розчину сертраліну. Таблиця 4-4 демонструє, що Camul®MCM, Miglyol®-810(каприлові/капронові тригліцериди), Cartex®-200 (пропіленгліколь дикаприлат/капрат), та олеїнова кислота мають здатність розчиняти сертраліну гідрохлорид в дозі, більший ніж 0,1мгА/мл; оливова олія та соняшникова олія не мають такої здатності.

Таблиця 4-1

Схема вивчення процесу осадження основи сертраліну



Таблиця 4-2

Результати HPLC аналізу сертраліну на вивчення осадження:
15 хвилин після додавання розчину вільної основи сертраліну в середовище розчинника

Початкова концентрація вільної основи сертраліну	Середовище розчинника (10мл)	Концентрація сертраліну у водному шарі (мгА/мл)	Концентрація сертраліну у неводному шарі (мгА/мл)	Очікувана концентрація сертраліну у водному шарі (мгА/мл)
PEG-400 50мгА/мл(1мл додано до 10мл розчинного середовища)	0,1NHCl	0,6	XX	4,55
	Фосфатний буферний розчин	0,16	XX	4,55

	pH5,8			
Сармол МСМ 50мгА/мл (1мл додано до 10мл розчинного середовища)	0,1NНCl	0,38	44	5,00
	Фосфатний буферний розчин, pH5,8	0,18	48	5,00
Соняшникова олія 50мгА/мл	0,1NНCl	0,48	4,8	5,00
1мл додано до 10мл розчинного середовища)				
	Фосфатний буферний розчин, pH5,8	0,19	45	5,00

Таблиця 4-3

Результати HPLC аналізу сертраліну на вивчення осадження:
120 хвилин після додавання розчину вільної основи
сертраліну в середовище розчинника

Початкова концентрація вільної основи сертраліну	Середовище розчинника (10мл)	Концентрація сертраліну у водному шарі (мгА/мл)	Концентрація сертраліну у неводному шарі (мгА/мл)	Очікувана концентрація.- сертраліну у водному шарі (мгА/мл)
PEG-400 50мгА/мл (1мл додано до10мл розчинного середовища)	0,1NНCl	0,35	XX	4,55
	Фосфатний буферний розчин, pH5,8	0,12	XX	4,55
Сармол МСМ 50мгА/мл (1мл додано до 10мл розчинного середовища)	0,1NНCl	0,31	44,2	5,00
	Фосфатний буферний розчин, pH5,8	0,16	48,6	5,00
Соняшникова олія 50мгА/мл 1мл додано до 10мл розчинного середовища)	0,1NНCl	0,48	3,2	5,00
	Фосфатний буферний розчин, pH5,8	0,19	44,6	5,00

Таблиця 4-4

Врівноважена розчинність основи сертраліну та гідрохлориду у вибраних розчинниках

Носій	Розчин вільної основи в мгА/мл	Розчин гідрохлориду в мгА/мл
Сармол-МСМ	>50	38,0
Miglyol-810	>50	42,0
Сартех-200	>50	0,63
Олеїнова кислота	>50	0,82
Оливова олія	>50	<0,01 (нижче рівня виявлення)
Соняшникова олія	>50	<<0,01 (нижче рівня виявлення)

HPLC аналіз на сертралін:

Зворотня фаза високоефективної рідинної хроматографії (HPLC) була використана, щоб оцінити концентрації сертраліну.

Умови HPLC:

Мобільна база: на літр мобільної фази: 270мл тетрагідрофурану, 230 мл метанолу та 400мл буфера. Буфер складався з 25мМ триетиламінофосфату. Він був виготовлений при додаванні 1,7мл фосфорної кислоти та 3,5мл триетиламіну на 1 літр води. РН кінцевої мобільної фази відрегульований відповідно до очевидного рівня pH8,0±0,1 з триетиламіном.

Швидкість протікання мобільної Фази: 1,0мл/хвилину. Колонка:

Колонка попереднього насичення: Водяна симетрія, с-18, 3,0х4,6мм захисний картридж, поставлений після насоса та перед автоматичним пробозбірником.

Захисна колонка: Водяна симетрія с-18, 3.0х4,6мм захисний картридж, поставлений після автоматичного пробозбірника та перед аналітичною колонкою.

Аналітична колонка: Водяна симетрія, с-18, 250х4,6мм

Виявлення: Ультрафіолет при 230нм.

Нагрівання колонки: 35°C,

Рівень вливання: 20 µL.

Фактор відповіді на стандартний розчин був використаний, щоб обчислити концентрацію сертраліну в зразку.

$$\text{Фактор відповіді (RF)} = \frac{A_R \times DF}{W_R \times P}$$

де:

A_R =площа піку в стандарті

W_R =вага робочого стандарту

P =фактор чистоти робочого стандарту в десяткових величинах

(наприклад 99,2%=0,992)

DF =фактор розрідження

Приклад 5.

Розчини основи сертраліну готуються в Campul®-MCM при концентрації 50 та 100мгА/мл. Розчин капсулюють в м'який желатин при рівні наповнення 0,5мл, даючи дозу препарату в 25 та 50мгА, відповідно.

Приклад 6.

Розчини основи сертраліну готуються в Campul®-MCM при концентрації 125мгА/мл. Розчин капсулюють в м'який желатин при рівні наповнення 0,8мл, даючи дозу препарату 100мгА.

Приклад 7.

Розчини основи сертраліну готуються в соняшниковій, кунжутівій, оливовій або кукурудзяній олії при концентрації 50 та 100мгА/мл. Розчини капсулюють в м'який желатин при рівні наповнення 0,5мл, даючи дозу препарату в 25 та 50мгА, відповідно.

Приклад 8.

Розчини основи сертраліну готуються в соняшниковій, кунжутівій, оливовій або кукурудзяній олії при концентрації в 200мгА/мл. Розчини капсулюють в м'який желатин при рівні наповнення 0,5мл, даючи дозу препарату в 100мгА.

Приклад 9.

Розчини основи сертраліну готуються в полісорбат-80 при концентраціях 37,5 та 75мгА/мл. Розчини капсулюють в м'який желатин при рівні наповнення 0,67мл, даючи дозу препарату в 25 та 50мгА, відповідно.

Приклад 10.

Розчини лактату сертраліну готуються в Campul®-MCM при концентрації в 37,5 та 75мгА/мл. Розчини капсулюють в м'який желатин при рівні наповнення 0,67 мл, даючи дозу препарату в 25 та 50мгА, відповідно.

Приклад 11.

Розчин основи сертраліну готується в соняшниковій олії (PEG-400 80/20v/v) при концентрації в 62,5мгА/мл. Розчин капсулюють в м'який желатин при рівні наповнення в 0,8мл, даючи дозу препарату в 50мгА. Відповідно, розчин в 31,25мгА/мл капсулюється, додаючи дозу в 25мгА.

Приклад 12.

Розчин основи сертраліну готується в соняшниковій олії/полісорбат-80 (80/20v/v) при концентрації в 62,5мгА/мл. Розчин капсулюють в м'який желатин при рівні наповнення в 0,8мл, даючи дозу препарату в 50мгА. Відповідно, розчин в 31,25мгА/мл капсулюється, додаючи дозу в 25мгА.

Приклад 13.

Розчин основи сертраліну готується в Campul®-MCM/полісорбат -80 (80/20v/v) при концентрації в 62,5мгА/мл. Розчин капсулюють в м'який желатин при рівні наповнення в 0,8мл, даючи дозу препарату в 50мгА. Відповідно, розчин в 31,25мгА/мл капсулюється, додаючи дозу в 25мгА.

Приклад 14.

Розчин основи сертраліну готується в Miglyol®-810/полісорбат-80 (80/20v/v) при концентрації в 62,5мгА/мл. Розчин капсулюють в м'який желатин при рівні наповнення в 0,8мл, даючи дозу препарату в 50мгА. Відповідно, розчин в 31,25мгА/мл капсулюється, додаючи дозу в 25мгА.

Приклад 15.

Розчин основи сертраліну готується в Campul®-MCM/Miglyol®-810/полісорбат -80 (60/20/20v/v/v) при концентрації в 62,5мгА/мл. Розчин капсулюють в м'який желатин при рівні наповнення в 0,8мл, даючи дозу препарату в 50мгА. Відповідно, розчин в 31,25мгА/мл капсулюється, додаючи дозу в 25мгА.

Приклад 16.

Сертралінові розчини з прикладів 5-15 готуються в 20мгА/мл, 0,5мл капсулюються в м'який желатин, даючи дозу в 10мгА.

Приклад 17.

Сертралінові розчини з прикладів 5-16 капсулюються в твердий желатин, з'єднувальний шов між половинками капсули герметизується желатином.