



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 80633

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/397

A61K 47/34

A61K 9/10

A61K 9/48

A61P 25/18

A61P 3/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) НАПІВТВЕРДА КОМПОЗИЦІЯ ПОХІДНОГО АЗЕТИДИНУ І ПОЛІМЕРНОГО ВІТАМІНУ Е (TPGS), СПОСІБ ЇЇ ПРИГОТУВАННЯ І НАБІР

1

2

(21) а200601708

(22) 08.07.2004

(24) 10.10.2007

(86) РСТ/ЕР2004/008553, 08.07.2004

(31) 03291796.5

(32) 18.07.2003

(33) ЕР

(72) ПЕРАККІЯ МАРІЯ-ТЕРЕЗА, КОТЕ СОФІ,  
БОБІНО ВАЛЕРІ

(73) АВЕНТІС ФАРМА С.А.

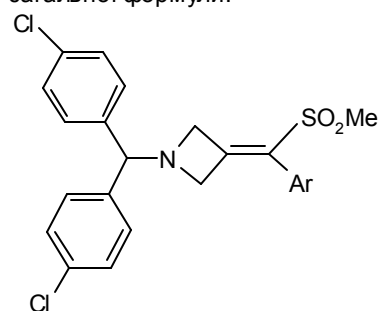
(56) WO 96 36316 A, 21.11.1996

WO 03 018060 A, 06.03.2003

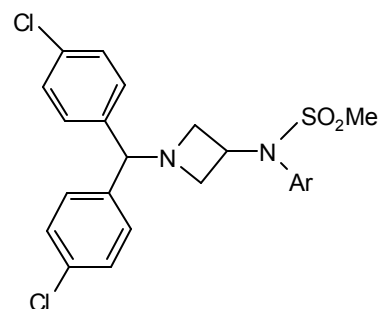
WO 03 053431 A, 03.07.2003

WO 02 28346 A, 11.04.2002

(57) 1. Стабільна фармацевтична композиція, яка містить щонайменше одне похідне азетидину загальної формули:



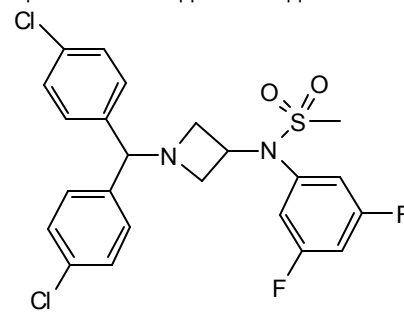
(Ia) або



, (Ib)

в якому Ar - це ароматична або гетероароматична група, необов'язково заміщена одним або більше (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, галогеном, NO<sub>2</sub>, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси або OH групами, необов'язково в комбінації з іншим активним інгредієнтом, здатним посилювати дію похідного азетидину загальної формули (Ia) або (Ib), в системі, яка містить полімерний напівтвердий матеріал, яким є Вітамін Е TPGS®.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій щонайменше одним похідним азетидину є сполука



. (Ic)

3. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій препаративна форма містить до 200 мг похідного азетидину на грам.

4. Композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка крім того містить додаткову домішку, вибрану зі стабілізаторів, консервантів, засобів, які регулюють в'язкість, або засобів, які можуть, наприклад, модифікувати органолептичні властивості.

5. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій активний інгредієнт, отриманий з азетидину, присутній в кількості від 0,01 до 70 % від загальної ваги композиції.

6. Спосіб отримання композицій за будь-яким з пп. 1-5, згідно з яким Вітамін Е TPGS®, коли це прийнятно, змішують з іншими наповнювачами, якщо необхідно, після нагрівання у разі твердих або напівтвердих наповнювачів, і потім, якщо

(13) C2

(11) 80633

(19) UA

необхідно, змішують з додатковими домішками, і потім додають похідні азетидину за п. 1, і, коли це прийнятно, додають активний інгредієнт, здатний посилювати дію похідного азетидину загальної формули (Ia) або (Ib), і здійснюють перемішування для отримання гомогенної суміші.

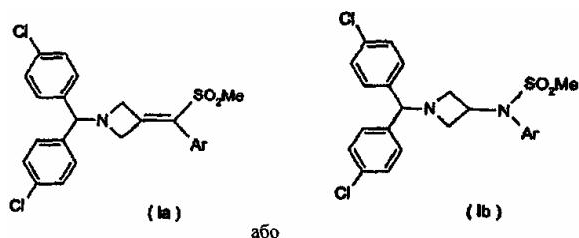
7. Набір, який містить композицію за п. 1 або 2 і композицію, яка містить активний інгредієнт, здатний посилювати дію похідного азетидину, визначеного в п. 1.

8. Набір за п. 7, в якому активним інгредієнтом, здатним посилювати дію похідного азетидину, є сибутрамін.

9. Набір, який містить композицію за п. 1 або 2 і композицію, що містить засіб, який активує дофамінергічну нейротрансмісію в мозку.

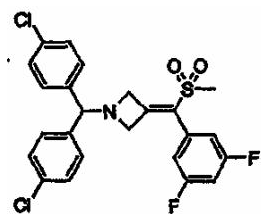
Даний винахід стосується стабільних препаративних форм, які містять похідні азетидину.

Похідні азетидину, які використовуються в лікарських препаратах згідно з даним винаходом, можуть бути описані нижченаведеною загальною формулою (Ia) або (Ib):



де Ar - це ароматична або гетероароматична група, заміщена за вибором одним або більше (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, галогеном, NO<sub>2</sub>, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси або OH групами.

У приведеному вище визначенні похідних азетидину під ароматичною групою мають на увазі, зокрема, фенільну або нафтильну групу, під гетероароматичною групою - піридиньну, фурильну, тієнільну, тiazолільну, імідазолільну або оксазолільну групу, і під галогеном - фтор, хлор, бром і йод. Приведена нижче сполука (Ic) є конкретним прикладом азетидину загальної формули (Ia):



У [Міжнародних патентних публікаціях WO 00/15609, WO 01/64633, WO 0064634 і WO 99/01451] вже описані похідні азетидину загальної формули (Ia) або (Ib) і їх застосування. Зокрема, ці похідні азетидину представляють особливий інтерес через їх високу спорідненість до канабіноїдних рецепторів і, зокрема до CB1-рецепторів.

На жаль, похідні азетидину стосуються продуктів, які дуже погано розчинні у воді. До даного моменту відоме застосування похідних

азетидину загальної формули (Ia) або (Ib), зокрема, перорально в формі таблеток в препаративних формах, які містять, крім того, целюлозу, лактозу і інші наповнювачі. Однак такі складки не завжди досить добре підходять до погано розчинних у воді продуктів через надзвичайно низьку біологічну засвоюваність.

У багатьох публікаціях описані системи, які сприяють сольобілізації і/або посиленню біодоступності гідрофобних активних інгредієнтів. Однак до цього часу ці вивчені системи довели свою неефективність для отримання фармацевтичних композицій, які містять описані вище похідні азетидину, які були б стабільні і біодоступні, і в яких при розчиненні похідної азетидину могла б досягатися його ефективна концентрація.

Зокрема, в [J. Pharm Sciences, 89(8), 967 (2000) і Pharmaceutical Technology Europe, p.20, September 2000] описується препаративна форма погано розчинних у воді активних інгредієнтів в тригліцеридах із середньою довжиною ланцюга. Однак ці дослідження, які проводяться з препаративними формами на основі Мігліолу (Miglyol®), дали незадовільні результати з точки зору їх біодоступності.

Крім того, в [міжнародній патентній публікації WO 95/24893] описані композиції, які містять засвоюване масло, ліпофільну поверхнево-активну речовину і гідрофільну поверхнево-активну речовину, які призначаються для препаративних форм гідрофобних активних інгредієнтів і для поліпшення їх біодоступності. Але в [міжнародній патентній заявці PCT/FR02/04514] зазначається, що в складі такого типу вищенаведені похідні азетидину мають низьку біодоступність. Зокрема, лікарська форма похідних азетидину в системі Мігліол/Капріол/Кремофор (Miglyol®/Capryol®/Cremophor®) показує in vivo незадовільні результати з точки зору фармакокінетики.

Було виявлено, і це складає предмет даного винаходу, що можна стримати хімічно і фізично стабільні лікарські препарати, які містять похідне загальної формули (Ia) або (Ib), необов'язково в сполученні з іншим активним інгредієнтом, здатним до потенціювання дій похідного азетидину загальної формули (Ia) або (Ib), в системі, яка містить полімерний напівтвердий матеріал, яким є Еітамін Е (Vitamin E TPGS®).

І дійсно було виявлено, що препаративні форми сполук (Ia) або (Ib) з Вітаміном Е (TPGS®) дозволяють отримувати *in vivo* несподівано дуже хороший фармакокінетичний профіль, а саме значення параметрів AUC, C<sub>max</sub> і варіабельності C<sub>max</sub>. Вітамін Е (TPGS®) є також найзручнішим наповнювачем для вивільнення лікарського засобу в змодельованому кишковому середовищі до їди (дивись прикладені фігури).

Переважаюча препаративна форма містить сполуку (Ic).

Фармацевтична препаративна форма переважно містить до 200мг похідного азетидину на грам.

Фармацевтична композиція може, крім того, містити добавку, вибрану з стабілізаторів, консервантів, речовин, які дозволяють регулювати в'язкість, або речовин, які можуть змінювати, наприклад, органолептичні властивості.

Для певних видів терапії, наприклад, лікування ожиріння, може бути корисним прийом похідних азетидину загальної формули (Ia) або (Ib) одночасно з сибутраміном, що викликає синергетичний ефект при зменшенні споживання їжі.

Сибутрамін і його дія описані в приведених нижче посиланнях: [WO 90/061110; D. H. RYAN et al., Obesity Research, 3 (4), 553 (1995); H. C. JACKSON et al., British Journal of Pharmacology, 121, 1758 (1997); G. FANGHANEL et al., Inter. J. Obes., 24 (2), 144 (2000); G. A. BRAY et al., Obes.Res., 7(2), 189 (1999)].

Крім того, при лікуванні інших захворювань, таких як шизофренія, або неврологічних розладів, такі як хвороба Паркінсона, може бути корисним прийом похідних азетидину загальної формули (Ia) або (Ib) одночасно з однією або більшою кількістю речовини, що активують дофамінергічну нейропередачу в мозку.

Такі комбінації дають можливість посилювати дії дофамінергічної монотерапії (леводону, дофамінергічні агоністи і інгібітори ензимів), і знижувати побічні дії, зокрема дискінезію.

З дофамінергічних агоністів можуть бути згадані, зокрема, наступні продукти: бромокриптин (Novartis), каберголін (Pharmacia Corp.) адроголід (Abbott Laboratories), BAM-1110 (Maruko Seiyaku Co Ltd), Дуодопа (Duodopa®, Neopharma), L-допа, допадоза (Neopharma), CHF1512 (Chiesi), NeuroCell-PD (Diacrin Inc), PNU-95666 (Pharmacia & Upjohn), ропінірол (GlaxoSmithKline Beecham), праміпексол (Boehringer Ingelheim), ротиготин (Discovery Therapeutics, Lohmann Therapie System), сферамін (Titan Pharmaceuticals), TV 1203 (Teva pharmaceutical), уридин (Polifarma).

Мається на увазі, що композиції, які містять додатково активний інгредієнт, відмінний від похідної азетидину загальної формули (Ia) або (Ib) і здатний посилювати її дії, можуть містити визначений вище продукт, і ці згадані вище композиції входять в об'єм даного винаходу.

Активний інгредієнт, отриманий з азетидину, присутній в кількості, переважно, від 0,01 до 70% від загальної ваги складу.

Згідно з іншим аспектом, цей винахід стосується способу отримання композиції, що

містить азетидин згідно з першим аспектом винаходу, в якому готують, коли це прийнятно, суміш основних наповнювачів, якщо необхідно після нагрівання у разі твердих або напівтвердих наповнювачів, і потім додають, якщо необхідно, суміш і інших добавок, і потім похідного азетидину (Ia) або (Ib), і, коли це прийнятно, активний інгредієнт, здатний посилювати дії похідного азетидину загальної формули (Ia) або (Ib) відповідно до пункту 1 формули винаходу, і здійснюють перемішування для отримання гомогенної суміші.

Згідно з ще одним аспектом, цей винахід стосується набору, який містить композицію визначену вище, і композицію, яка містить активний інгредієнт, здатний посилювати дії похідної азетидину (Ia) або (Ib).

Як активний інгредієнт набору, здатного посилювати дії похідної азетидину, переважно використовувати сибутрамін.

Згідно з останнім аспектом, цей винахід стосується набору, що містить композицію, згідно з першим аспектом, і композицію, яка містить речовину, що активує дофамінергічну нейропередачу в мозку.

У перших предклінічних дослідженнях, проведених на щурах, пероральне введення водної суспензії лікарської субстанції формули (I) в 0,5% метилцелюлози/0,2% твін 80 (в дозі 10мг/кг) приводило до дуже низької біодоступності (3%). Перший підхід до приготування лікарської форми полягав в використанні розчину 25мг/мл (Ic) в Мігліолі 812N (Migliol 812N), вибраним через більш високу розчинність лікарської субстанції в маслянистих компонентах (35,9мг/мл в Мігліолі 812). Крім того, цей наповнювач (тригліцерид зі середньою довжиною ланцюга) відомий через його засвоюваність і прийнятність регуляторних властивостей. Ця препаративна форма була використана для подальших передклінічних досліджень, які показали підвищену біодоступність лікарської субстанції формули (Ic) у щурів (13 і 37% при дозах 1мг/кг і 10мг/кг відповідно). Однак в першому дослідженні на людині спостерігався важливий вплив їжі і міжособистісні відмінності: максимально допустима доза до їди складала близько 100мг з міжособистісними відмінностями 50%, в той час як після їди максимально переносна доза була в 10 раз менше при зменшенні міжособистісних відмінностей до 30%.

Основаючись на всіх цих результатах, були поставлені наступні задачі для розробки нової лікарської форми:

1. розробити препаративну форму з більш низькою концентрацією лікарського засобу (10мг/г замість 25мг/г)

2. збільшити біодоступність

3. зменшити міжособистісні відмінності

4. зменшити вплив їжі (після їди/до їди)

Розробка нестандартних препаративних форм була наслідком використання наповнювачів, здатних збільшити солюбілізацію діючої речовини.

Тому з метою посилення стадій солюбілізації/абсорбції ліків надалі були досліджені інші ліпідні наповнювачі для лікарських форм. Зусилля були сфокусовані на

"Препаративних формах на основі ліпідів", здатних утворювати завдяки поверхнево-активним властивостям цих наповнювачів *in situ* гомогенну і тонку емульсію або мікроемульсію або міцелярний розчин. І насправді Мігліол (Miglyol) володіє емульгуючими властивостями, але він утворює при контакті з водним середовищем гетерогенну і грубу емульсію (макроскопічно видимі великі масляні краплі), що пояснює результати, отримані *in vivo*. "Препаративні форми на основі ліпідів" являють собою велику різноманітність від чистих масел до сумішей, що містять значні кількості поверхнево-активних речовин і співрозчинників (більш високої полярності). На початку дослідження була визначена розчинність сполуки (Ic) у вичерпних рядах ліпідів і інших фармацевтичних співрозчинників.

Для лікарської форми сполуки (Ic) були ідентифіковані і вибрані три категорії наповнювачів:

- амфифільні наповнювачі для застосування у вигляді розчинів (Phosal 50PG, Labrasol), здатні до самоемульгування при контакті з фізіологічним середовищем (розмір краплі 1-10мкм);
- амфифільні наповнювачі для застосування у вигляді напівтвердих матриць (Gelucire 44/14, Vitamin E TPGS) для солюбілізації ліків за рахунок утворення міцел (розмір краплі <20нм);
- суміш ліпідного наповнювача Мігліола 812N (Miglyol 812N) з поверхнево-активною речовиною Кремофором RH40 або EL (Cremophor RH40 або EL) і співрозчинником Капріолом 90 (Capryol 90): ця суміш здатна до самомікроемульгування *in situ* з рідинами шлунково-кишкового тракту (розмір краплі <20нм).

Всі хімічні склади вибраних наповнювачів, також як і їх фізико-хімічні властивості, і інші важливі характеристики описані далі.

У даній роботі всі ідентифіковані прототипи препаративних форм оцінювали на основі їх поведінки *in vitro* в фізіологічних умовах після розбавлення і інкубації з модельованими рідинами шлунково-кишкового тракту. Вивчали наступні параметри: мікроскопічна/макроскопічна ознака отриманої дисперсії частинок; визначення солюбілізованої фракції лікарського засобу до і після інкубації лікарської форми (в присутності або за відсутності інтестинального ензиму); оцінка колоїдної стабільності дисперсії після інкубації. Отримані результати дозволили провести перший відбір потенційно цікавих для досліджень *in vivo* прототипів лікарської форми.

Фігури

Фігура 1: Водний розчин сполуки (Ic): вплив розміру пор фільтра на витягувану фракцію сполуки (Ic).

Фігура 2: - Ліпідні препаративні форми сполуки (Ic): вплив середовища на концентрацію сполуки (Ic) після 2 годин збівтування при 37°C і фільтрації (2мкм).

Фігура 3: - Фармакокінетичний профіль (PK) сполуки (Ic) лікарської форми у системі Лабрафіл (Labrafil)/Лабразол (Labrasol) у 3 різних собак породи Бігль.

Фігура 4: - Фармакокінетичний профіль (PK) сполуки (Ic) лікарської форми з Вітаміном Е TPGS у 3 різних собак породи Бігль.

Фігура 5: - Фармакокінетичний профіль (PK) сполуки (Ic) лікарської форми з Мігліолом 812N (Miglyol 812N) у 3 різних собак породи Бігль.

Приклади препаративної форми

Преамбула: Опис наповнювачів

(i) Вітамін Е TPGS (Vitamin E TPGS, Eastman Chemicals):

Вітамін Е TPGS (d-α-токоферил поліетиленгліколь 1000 сукцинат) є водорозчинним похідним вітаміну Е, отриманим з природної сировини нетваринного походження.

(ii) Фозал 50ПГ (Phosal 50PG, Aventis Nattermann)

Фозал 50ПГ є концентратом фосфатидилхоліну, що містить, принаймні, 50% ФХ і пропіленгліколю.

Склад:

Фосфатидилхолін: відпов. 56,8%

Пропіленгліколь: відпов. 38%

Моно/дигліцериди соняшника: відпов. 3%

Жирні кислоти сої: відпов. 2%

Аскорбіл пальмітат: відпов. 0,2%;

Етанол: до 100%

Його синтезують з лецитину сої, очищують в Фосфоліпоні і потім солюбізують в системі з рідким носієм.

Фірма Nattermann Phospholipid GmbH торгує також іншими фосфоліпідами, солюбілізованими в різні форми. Наприклад, Фозал 53МСТ (Phosal® 53MCT), - це форма, яка містить фосфатидилхолін, солюбілізований в системі носія, який містить каприлові/капринові тригліцериди, спирт, гліцерил стеарат, олеїнову кислоту і аскорбіл пальмітат. Вміст фосфатидилхоліну складає близько 56±3%ваг.

(iii) Лабразол (Labrasol®, Gattefosse)

Лабразол (Макрогол-8 гліцериди каприлової і капроїлової кислот) - це насичений полігліколізований гліцерид, що містить моно-, ди- і тригліцериди і моно- і двоосновні жирні кислоти поліетиленгліколю (ПЕГ).

Це амфифільне масло, отримане з рослинної і нафтохімічної сировини, розчинне у воді.

(iv) Лабрафіл (Labrafil® M 1944 CS, Gattefosse)

Лабрафіл (Макрогол-6 гліцерид олеїнової кислоти), амфифільне масло, дистерговане у воді (HLB 4), отримане з відібраних високочистих рослинних масел. Цей наповнювач дозволяє збільшити ліпофільність прототипу лікарської форми для поліпшення солюбілізації діючої речовини в рідинах шлунково-кишкового тракту за рахунок утворення тонкої дисперсії. Крім того, цей матеріал, який змішується з холестеринном і фосфоліпідами, може проходити через мембрани по неактивному механізму (пасивна дифузія).

(v) Gelucire (Gattefosse)

Gelucire® 44/14 (Макрогол-32 гліцериди лаурилової кислоти) - це насичений полігліколізований гліцерид, що містить моно-, ди- і тригліцериди і моно- і двоосновні жирні кислоти поліетиленгліколю (ПЕГ).

Gelucire®44/14 отримують при взаємодії гідрованої кісткової пальмової олії з ПЕГ 1500.

(vi) Мігліол 812 (Miglyol 812) характеризують як жирне масло, екструговане з твердої висушеної фракції ендосперми кокосової пальми, отриманого гідролізом, фракціонуванням отриманих жирних кислот і реетерифікацією. Воно складається з суміші тригліцеридів жирних кислот з виключно коротким і середнім ланцюгом, в яких насичені кислоти, октанова (каприлова) кислота і деканова (капринова) кислота, складають не менше ніж 95%.

Це безбарвна або злегка жовтувата масляниста рідина, що практично не має ні запаху, ні смаку.

(vii) Кремофор RH40 (Cremophor RH40) це - Поліоксил 40 (Polyoxyl 40), гідрована рицинова олія. Цей матеріал отримують в результаті реакції окису етилену з гідрованою рициновою олією у вигляді білої напівтвердої пасти, яка зріджується при 30°C. Має дуже слабкий характерний запах і слабкий смак у водному розчині.

(viii) Кремофор EL (Cremophor EL) це - Поліоксил 35 (Polyoxyl 35), рицинова олія (Поліоксietиленгліцерин тририцинолеат, гліцерин-поліетиленгліколь рицинолеат).

Цей матеріал отримують взаємодією окису етилену з рициновою олією (якість Німецької Фармакопеї). Кремофор EL - це блідо-жовта масляниста рідина (в'язкість при 25°C 700-850сП), яка стає безбарвною при температурі >26°C. Має слабкий, але характерний запах, і може повністю зріджуватися при нагріванні до 26°C.

(ix) Капріол 90 (Capryol 90) це - пропіленгліколь монокаприлат

Цей матеріал отримують з рослинної і нафтохімічної сировини, він не розчинний у воді.

Рідина

Дані по розчинності

На першому етапі було проведено визначення розчинності сполук (Ic) у вичерпному ряді ліпідів і інших фармацевтичних співрозчинників, включаючи рослинні олії, ліпідні компоненти, поверхнево-активні речовини, гідрофільні компоненти і фосфоліпіди. Протокол даних по вимірюванню розчинності приводиться в додатку.

Етанол	
HP β-Циклодекстрин	
Транскутол	Моноетиловий ефір

Додаткові дані по розчинності

Торгова назва	Хімічна назва
Рослинні олії	
Кокосова олія	
Рицинова олія	
Сафлорова олія	
Кунжутна олія	
Оливкова олія	
Ліпідні компоненти	
Crossential O94	Олеїнова кислота
Crossential LN 75	Ліноленова кислота
Еденор C8 98-100	Каприлова кислота
Myvacet 9-45	Дистильовані ацетильовані моногліцери
NeobeeM20	ПГ дикаприлат/дикапрат
Lauroglycol	ПГ монолаурат
Капріол 90	Поліетиленгліколь монокаприлат
Поверхнево-активні речовини	
Myrj 45	РОЕ стеарат
Brij 96	РОЕ олеїловий ефір
Лабразол	Каприлокапроїл макрогол-8 гліцерид
Гідрофільні компоненти	
PEG 1500	поліетиленгліколь 1500
Gelucire 44/14	лауроїл макрогол-32 гліцери
Gelucire 50/13	стеароїл макрогол-32 гліцери
Фосфоліпіди	
Фосфоліпон 90	Фосфатидилхолін 93%
Фозал 40 MD	Фосфатидилхолін 38±1,5% в гліцерині, олії і етиловому ефірі лінолевої кислоти
Фозал 75 SA	Фосфатидилхолін 75±3% в спирті, стеараті гліцерину, кокосовій олії і аскорбіл пальмінаті
Фозал 50 PG	Фосфатидилхолін >50% в пропіленгліколі
Фозал 53 MCT (нестабільний наповнювач, не рекомендується, наступну сторінку)	Фосфатидилхолін 56±3% в каприловій олії, тригліцеридах, спирті, стеараті гліцерину, аскорбіл пальмінаті

Таблиця 1

Після визначення розчинності наша мета полягала в тому, щоб відібрати декілька наповнювачів, беручи до уваги розчинність в них ліпідної речовини, їх сумісність і здатність поглинати біодоступність лікарської субстанції (за рахунок поліпшення солюбілізації або посилення абсорбції). Що стосується третього критерію, то ці наповнювачі потім відбиралися на основі наступних даних:

Торгова назва	Хімічна назва	Розчинність
Рослинні олії		
Соєва олія		
Арахісова олія		
Ліпідні компоненти:		
Імвітор 988	Гліцерин монодикаприлат	1. їх амфифільного характеру (HLB>10)
Імвітор 742	Гліцерин монодикаприлат	2. їх здатності утворювати мікроемульсію in situ після розбавлення рідинами шлунково-кишкового тракту за рахунок хорошої комбінації масла, гідрофільної поверхнево-активної речовини (HLB>10) і ліпофільної поверхнево-активної речовини (HLEK10) (Мігліол 812/Кремофор RH40/Капріол 90)
Мігліол 812	каприловий/каприновий PGS), сприяючого солюбілізації ліпідної речовини і диспергуванню або розчиненню	
Лабрафил M1944 CS	олеїл макрогол-6-гліцерид	
Поверхнево-активні речовини:		
Твін 80	РОЕ моноолеат	
Кремофор RH40	РОЕ гідрована рицинова	
Спан 20	Сорбітан монолаурат	
Спан 85	Сорбітан триолеат	
Гідрофільні компоненти:		
PEG 400	поліетиленгліколь 400	

Що стосується Фозалу 53МСТ, то через його основний недолік, низьку фізичну стабільність, як альтернатива був вибраний Фозал 50PG. І насправді, при використанні наповнювача Фозал 53МСТ спостерігалось розділення фаз не тільки у випадку партії продукту, що поставляється від Aventis, але також партій продукту від Nattermann. У той час як Фозал 50PG продемонстрував дуже хорошу фізичну стабільність. Головні характерні риси вибраних наповнювачів приведені далі в таблиці:

Головні характерні риси вибраних наповнювачів

Сполука (Ic)	
Gelucire 44/14	макрогол гліцериди лаурилової кислоти
Композиція 2	
Компонент	Хімічна назва
Сполука (Ic)	
Лабразол	макрогол гліцериди каприлової і капроїлової кислот
Лабрафіл1944CS	макрогол гліцерид олеїнової кислоти
Композиція 3	
Компонент	Хімічна назва
Сполука (Ic)	
Фозал 50 PG	суміш фосфоліпідів і пропіленгліколю
Композиція 4	
Компонент	Хімічна назва
Сполука (Ic)	
Вітамін Е TPGS	d-α-токоферил поліетиленгліколь 1000

Торгова назва (Постачальник)	Хімічна назва	Характерні риси	Розчинність (мг/л)
Наповнювачі, здатні утворювати тонку емульсію або міцеларний розчин при контакті з фізіологічними рідинами			
Лабразол (Labrasol® Gattefosse)	Макрогол-8 гліцериди каприлової і капроїлової кислот	Максимальна концентрація в препаративній формі становить 10% (ваг.), оскільки при великій концентрації формуються жорсткі оболонки капсули. Препаративні форми мають високий вміст Лабразолу можна було використати як капсул, зроблених не з желатину. Для отримання остаточного складу цієї лікарської форми/Амброліну Лабрафіл 1944 CS, ліпосомний компонент (HLB 4), призначений для (ваг.).	11,8
ЛабрафілM1944C8 (LabrafilM1944CS, Gattefosse)	Макрогол-6 гліцерид олеїнової кислоти	Система здатна міцеларно утворювати мікроемульсії при контакті з фізіологічними рідинами. Температура розчинення становить 90,1 °C.	90,1
Фозал (Phosal® 50 PG, Natterman)	Фосфатидилхолін пропіленгліколі	Будь-яка поверхнево-активна речовина/додаткова поверхнево-активна речовина, яка містить пару: фосфоліпідна тверда речовина/температура станів. Нами була поставлена мета розробити препаративну форму, здатну міцеларно утворювати мікроемульсію з фізіологічними рідинами. Мікроемульсії можуть бути оксидизовані як прозорі, ізотропні, термодинамічно стійкі рідини, як наслідок, мікроемульсії можуть бути розбавлені. Прозорість є наслідком їх властивості: C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> статус. Визначена розміром <100nm, нешкідливою/Європейська фармацевтики їх головними властивостями є високий ступінь солідофізації ліків, здатність до розбавлення, збереження молекули в міцеларному розчині in situ; і здатність до диспергування до розмірів крапель, які забезпечують більш легку абсорбцію.	100
Суміш наповнювачів, здатна сама утворювати мікро емульсію при контакті з фізіологічними рідинами			
Miglyol 812, Condea)	Тригліцерид каприлової/капринової кислот	Вибір наповнювачів згідно з літературних даних і на основі результатів по розчинності в наповнювачах. Описаних для препаративної форми у випаді мікроемульсії (дивись параграф 1.1), для розробки однієї мікроемульсії були вибрані наступні компоненти:	80,6
Капріол 90 (Capryol® 90, Gattefosse)	Поліетиленгліколь монокаприлат	Основною складовою є високий ступінь солідофізації ліків, здатність до розбавлення, збереження молекули в міцеларному розчині in situ; і здатність до диспергування до розмірів крапель, які забезпечують більш легку абсорбцію.	50,6
Кремофор RH 40 (Cremophor RH 40, BASF)	Полюксил 40 гідрована рицинова олія	Вибір наповнювачів згідно з літературних даних і на основі результатів по розчинності в наповнювачах. Описаних для препаративної форми у випаді мікроемульсії (дивись параграф 1.1), для розробки однієї мікроемульсії були вибрані наступні компоненти:	80,6

Маслянисті розчини і напівтверді матриці (Подвійні і потрійні суміші)

- масляна фаза: Мігліол 812

- поверхнево-активна речовина: Кремофор RH 40

- додаткова поверхнево-активна речовина: Капріол 90

- водна фаза: фізіологічні рідини

Композиція 1		
Компонент	Хімічна назва	Кількість

Вихідний склад систем, мимовільно утворюючих мікроемульсію, зі сполукою (Ic) був наступний:

	Співвідношення 3:1	Співвідношення 4:1
Сполука IC 061	1%	1%
Мігліол 812	20%	20%
Капріол 90	20%	16%
Кремофор RH 40	59%	63%

Утворення мікроемульсії підтверджували ізотропною характеристикою.

Розмір частинки

Для того, щоб підтвердити утворення мікроемульсії, її термодинамічну стійкість перевіряли після високого розбавлення у воді або фізіологічних рідинах. Були протестовані наступні зразки:

- поверхнево-активна речовина/додаткова поверхнево-активна речовина при співвідношенні 3:1, 86% води, 3% масляної фази, 8% Кремофор RH40 і 3% Капріол 90

- поверхнево-активна речовина/додаткова поверхнево-активна речовина при співвідношенні 4:1, 86% води, 3% масляної фази, 9% Кремофор RH40 і 2% Капріол 90

Стабільність мікроемульсії підтверджували вимірюванням розміру краплі після розбавлення. Цей аналіз (квазіеластичне розсіювання світла) здійснювали на приладі Nanosizer N4+ фірми Coulter.

Експерименти з вибраними композиціями

Приготування композицій

- Приготування розчинів сполуки (Ic) (10мг/г)
- Мігліол 812N (Miglyol 812N, Condea, партія 508)

- ПЕГ (PEG 400-партія 5056)

- Фозал 50PG (Phosal 50PG, Aventis Nattermann, партія 228188)

- Лабрафіл 1944CS (Labrafil 1944CS, Gattefosse, партія 15195)

- Лабразол (Labrasol, Gattefosse, партія 22478)

Мікроемульсії (Кремофор RH40, Капріол 90, Мігліол 812N)

Зважені ліки (50мг) диспергували в наповнювачі (5г), і потім піддавали механічному перемішуванню до розчинення. Розчинення ліків в Фозалі 50PG є критичною стадією (5 годин) через маленьку різницю між концентрацією розчину (10мг/г), що отримується, і максимальною розчинністю сполуки IC в Фозалі 50PG (11,5мг/г).

Приготування напівтвердих матриць сполуки (Ic) (10мг/г)

- сполуки IC - партія 19990208

- Geluche 44/14 (Gattefosse, партія 14236)

- Вітамін E TPGS (Eastman Chemicals, партія 90001000)

Зважені ліки (50мг) диспергували в розплавленому наповнювачі (5г, і потім піддавали механічному перемішуванню при 50-60°C до розчинення. Цю масу переливали в форму для супозиторіїв і витримували в холодильнику протягом ночі. Для досліджень стабільності розплавлену масу переливали в тверду желатинову капсулу (розмір 1) і витримували в

холодильнику протягом ночі. Желатинову оболонку потім видаляли.

Поведінка in vitro зі змодельованими рідинами шлунково-кишкового тракту

Склад змодельованих середовищ

Для даного експеримента були вибрані наступні змодельовані середовища:

- Шлункове середовище USP, pH 1,2

- Кишкове середовище до їди, pH 6,8 [згідно з Dressman et al., Рпатп. Res., 1998]

- Кишкове середовище після їди, pH 5 [згідно Dressman et al., Pham. Res., 1998]

Таблиця 2

Склад змодельованих шлунково-кишкових середовищ

Шлункове середовище (Ш)
Хлорид калію 2г
Соляна кислота 1н 100мл
Демінералізована вода qsp 1000
Кишкове середовище після їди (КПп) На 500мл
Фосфорнокислий калій 0,029М 1,97г
Гідроксид натрію qs pH 6, 8 qs pH 6, 8
Таурохолат натрію 5мМ 1,34г
Лецитин 1,5мМ 0,58 г
Хлористий калій 0,22М 8,2г
3 або без панкреатину 10г або 0 5г або 0
Демінералізована вода qsp 1л qsp 500
Кишкове середовище до їди (КДп) На 500мл
Оцтова кислота
Гідроксид натрію qs pH5 qs pH5
Таурохолат натрію 15мМ 4,03г
Лецитин 4мМ 1,55г
Хлористий калій 0,19М 7,08г
3 або без панкреатину 10г або 0 5г або 0
Демінералізована вода qsp 1л qsp 500

Умови експерименту і результати

Всі лікарські форми сполуки (Ic) (400мг) розбавляли 1:50 в шлунковому середовищі, кишкових середовищах до або після прийому їжі (20мл), потім інкубували протягом 2 годин при 37°C при механічному перемішуванні (300об/хв.). Концентрацію ліків визначали рідинною хроматографією високого розрізнення до і після фільтрації (2мкм).

Визначення колоїдної стабільності і здатності до самоемульгування.

Метою цієї другої частини дослідження була оцінка колоїдної стабільності і здатності до самоемульгування лікарської форми сполуки (Ic) у вигляді емульсії/мікроемульсії/міцелярного розчину після інкубування в шлунково-кишкових середовищах. Так, зразок фільтрували через фільтр з розміром пор 2мкм (здатний затримувати краплі масла >2мкм, також як і кристали ліків >2мкм), потім визначали дозу ліків методом рідинної хроматографії високого розрізнення. Розмір пор фільтра (2мкм) був вибраний після дослідження фільтрів з різними розмірами пор (0,45, 2 і 5мкм) на водних розчинах ліків.

У результаті, як показано на фігурі 1, для будь-якого розміру фільтра (0,45, 2 і 5мкм)

Таблица 3

3 речовин, здатних регулювати в'язкість, (2 жук) пібул, попервах, оїнку, барилі, здупу, лавоніш, двофосфаті, фіну, ру, 2) енгліколь альгінат, альгінат натрію або гліцерин.

Наповнювачі/Середовище	Ліки	ПЕГ 400	Gelucire 44/14	Лабрафіл/Вазозет	До речовин Міліолів заз. 50 G	Маселюль і олійні форми	Додатковий компонент
Теоретична концентрація					наприклад, яблучна кислота, сумарова кислота, гліцерин, ефіри ментол.	Зумарова кислота, а/1	
Шлункове	1/9	58,3	182,2	84,1	При використанні таких субстратів, як бавок, останнє	189,3	
Кишкове після їди pH 5	8,8	20,5	90	123	можуть складати від 0,001% до 1% за вагою в	184,2	
Кишкове до їди pH 6,8	4,2	14,5	118,4	39	сумарного складу лінійської форми.	195,6	

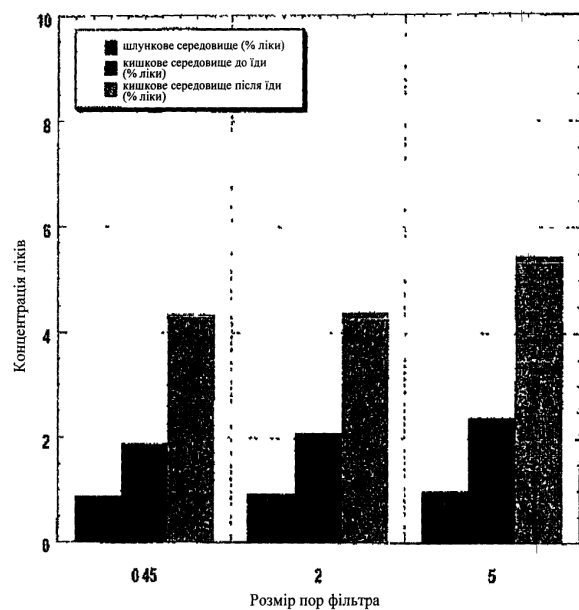
Їх особливо зручно застосовувати у вигляді твердих желатинових капсул або м'яких желатинових капсул, або у вигляді перорального розчину.



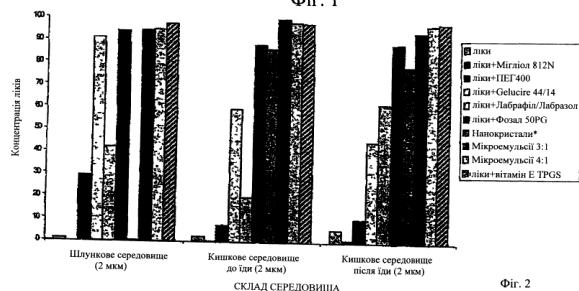
Ці композиції згідно з даним винаходом володіють особливо цінними властивостями внаслідок їх хорошої стабільності як фізичної, так і хімічної, і підвищення біодоступності, яку вони забезпечують при пероральному застосуванні похідних азетидину загальної формули (Ia) або (Ib).

Згідно з одним з варіантів даного винаходу, переважно, щоб визначені вище композиції, які містять, принаймні, один активний інгредієнт загальної формули (Ia) або (Ib), приймалися одночасно з прийомом або після прийому активного інгредієнта, здатного посилювати дію похідної азетидину загальної формули (Ia) або (Ib).

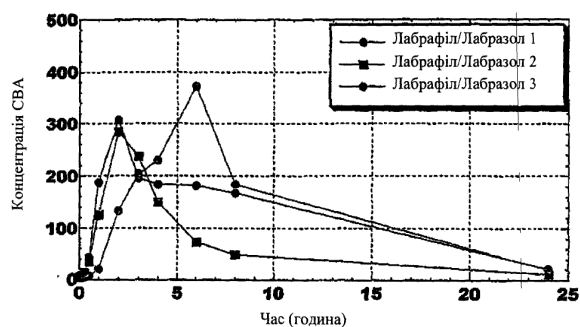
Очевидно, що також підпадають під дію даного винаходу набори, які містять, з одного боку, переважний склад згідно з даним винаходом як визначено вище, і, з іншого боку, композицію, яка містить активний інгредієнт, здатний посилювати дію похідного азетидину загальної формули (Ia) або (Ib). Також очевидно, що презентаційні комплекти можуть містити як композицію, здатну посилювати дію похідного азетидину загальної формули (Ia) або (Ib), композиції, які містять сибутрамін, або речовину, яка активує дофамінергічну нейротрансмісію в мозку.



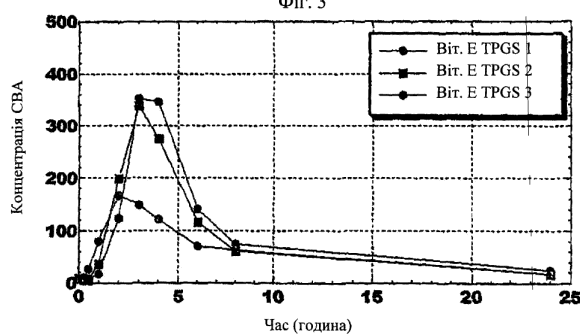
Фіг. 1



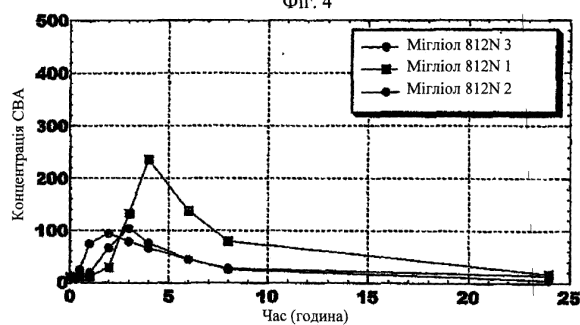
Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5