



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **97-01337**

(61) Perfectionare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: **25.11.1996**

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(30) Prioritate: **19.12.1995 US 08/574,877;**

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **US 96 / 18960 25.11.1996**

(41) Data publicării cererii:
29.05.1998 BOPI nr. 5/1998

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO WO9722335 26.06.1997**

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.04.2002 BOPI nr. 4/2002

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 4842866

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(71) Solicitant: **ABBOTT LABORATORIES, ABBOTT PARK, US;**

(73) Titular: **ABBOTT LABORATORIES, ABBOTT PARK, US;**

(72) Inventatori: **BOARD NEVILLE W., SHEERNESS, GB; CARMODY ALAN F., SITTINGBOURNE, GB; FEELY LIAM C., LARKFIELD AYLESFORD, GB; WITHERS BRIAN C., MAIDSTONE, GB;**

(74) Mandatar: **CABINET ENPORA S.R.L., BUCUREȘTI;**

(54) **COMPOZIȚIE FARMACEUTICĂ CU ELIBERARE CONTROLATĂ**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la o compoziție farmaceutică cu eliberare controlată, obținută în vederea scăderii dozei zilnice a regimului de tratare. Compoziția conform invenției este constituită din 40 până la 75% în greutate dintr-un medicament care are o solubilitate în apă mai mică de 1 parte la 30 părți apă, ales dintre sulfametoxazol, metronidazol, cimetidin, indapamină, atenolol și diazepam sau o macrolidă aleasă dintre claritromicină, eritromicină, diritromicină, azitromicină, rozitromicină și 8,9-anhidro-4"-deoxi-3'-N-desmetil-3'-N-etileritromicină B 6,9

semiacetal, o sare de alginat solubilă în apă, o sare complexă a acidului alginic, în care raportul în greutate dintre sarea de alginat solubilă în apă și sarea complexă a acidului alginic variază de la 16:1 până la 1:1, un acid carboxilic organic, la care raportul molar dintre acidul carboxilic și medicament variază de la 0,2:1 până la 5:1 și excipienți acceptabili farmaceutic pentru condiționarea sub formă de tabletă adaptată pentru administrarea orală într-un regim de o doză pe zi.

Revendicări: 10

RO 117501 B



RO 117501 B

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică, cu eliberare controlată, obținută în vederea scăderii dozei zilnice a regimului de tratare, destinată tratamentului medical.

Apariția formelor de administrare, cu excreție controlată, a adus beneficii industriei farmaceutice. Compozițiile cu excreție controlată au făcut posibilă reducerea dozelor de medicamente ale regimurilor de tratare, în special, pentru cele administrate oral, de bolnavii cu tratament ambulatoriu.

Avantajele regimurilor cu doze reduse, pentru bolnavii cu tratament ambulatoriu, sunt condițiile comode și, mai important, o siguranță mărită a acceptării tratamentului. De exemplu, reducerea unui regim de administrare de la de patru ori pe zi (q.i.d.) la de trei ori pe zi (t.i.d.) permite pacientului să ia medicamentul prescris în timpul orelor când este treaz. O reducere a regimului de administrare la de două ori pe zi la (b.i.d.) permite pacientului să ia medicamentul prescris dimineața și seara, ceea ce asigură condiții cu mult mai convenabile, de exemplu, bolnavul nu mai trebuie să poarte o altă doză în timpul zilei. Desigur, cea mai comodă formă de administrare este un regim cu o doză pe zi. Din nefericire, proprietățile farmacocinetice (de exemplu absorbția, eliminarea, și metabolismul), ale celor mai multe medicamente, nu le permit să fie preparate, cu ușurință, sub forma unei singure doze zilnice și să asigure o excreție eficientă, controlată, a medicamentului de-a lungul unei perioade de 24 h, cu biodisponibilitate reproductibilă.

O metodă de îmbunătățire a preparatelor solide, cu excreție lentă, controlată, a constituit-o dezvoltarea preparatelor conținând un gel de alginat. Tipic, un alginat solubil în apă, ca ionii alginatului de sodiu și calciu, în forma unei sări de calciu, reacționează cu legăturile transversale ale alginatului, convertindu-l într-un gel de alginat de calciu insolubil. Cu adăugarea unui acid puternic, la amestecul de alginat de sodiu și sarea de calciu, sarea de calciu este ionizată încet, pentru a produce ioni de calciu. Ionii de calciu reacționează apoi cu alginatul solubil, pentru a forma un gel de alginat de calciu insolubil. Gelatificarea trece printr-o ionizare graduală a sării de calciu. Cu aceste compoziții, au fost schimbate proprietățile de excreție controlată, ale gelului de alginat, prin varierea greutății moleculare a alginatului, concentrarea alginatului, tipului de agent cu legături transversale cationice polivalente sau concentrației cationului.

EP 188040-B1 și corespondentul său **US 4842866**, descriu o compoziție de alginat, de tipul unui gel, îmbunătățită, care este în mod lent solubilă în fluidele din organism, ca acelea ale tubului gastrointestinal ("GI"), conținând o cantitate eficace terapeutic, de cel puțin un agent activ terapeutic, care este excretat treptat ca hidrații de alginat, caracterizați prin aceea că sunt prezenți la prepararea atât a alginatului solubil în apă, în special alginat de sodiu, cât și a sării complexe de acid alginic, în special, alginat de sodiu și calciu, având un cation care produce singur o sare de alginat solubilă și un alt cation care produce singur o sare de alginat insolubilă. Prezentarea corespondentului american (**US 4842866**) este incorporată în totalitatea sa, pentru referință.

Utilizarea tehnologiei dezvoltate în paternitate, sus-menționată, oricum nu s-a găsit a fi aplicabilă la medicamente puțin solubile în apă. De exemplu, un studiu de excreție a medicamentului *in vitro*, dintr-o compoziție de alginat a claritromicinei a constatat că aceasta este prea lentă. În mod similar, cu eritromicina, studiile pe animale *in vivo* au arătat că nu s-a putut obține compoziții cu excreție controlată cu biodisponibilitate reproductibilă, folosind alginat sau orice alte tablete monolit de hidrogel. S-a concluzionat că macrolidele ca eritromicina, în tablete simple, monolit de hidrogel, nu realizează o formă de administrare cu excreție controlată potrivită, datorită problemelor de instabilitate a acidului, solubilității reduse a medicamentului și tranzitului variabil GI.

O compoziție orală conținând 6-O-metileritromicină A și acid citric, cu biodisponibilitate îmbunătățită a fost declarată în *Kokai* 163823/1985, după cum s-a rezumat în *WPI Acc.* No.85-247033/40.

RO 117501 B

Invenția se referă la o compoziție farmaceutică cu eliberare controlată, constituită din 40% până la 75% în greutate dintr-un medicament care are o solubilitate în apă, mai mică de 1 parte la 30 părți apă, ales dintre sulfametoxazol, metronidazol, cimetidin, indapamină, atenolol și diazepam sau o macrolidă aleasă dintre claritromicină, eritromicină, diritromicină, azitromicină, rozitromicină și 8,9-anhidro-4"-deoxi-3'-N-desmetil-3'-N-etileritromicină B 6,9 55
semiacetal, o sare de alginat solubilă în apă, o sare complexă a acidului alginic, în care raportul în greutate dintre sarea de alginat, solubilă în apă și sarea complexă a acidului alginic, variază de la 16:1 până la 1:1, un acid carboxilic organic la care raportul molar dintre acidul carboxilic și medicament variază de la 0,2:1 până la 5:1 și excipienți acceptabili farmaceutic pentru condiționarea sub formă de tabletă adaptată pentru administrarea orală, într-un regim de o doză pe zi. 60

Un obiectiv al prezentei invenții este de a reduce doza zilnică a regimului de tratare pentru medicamentul de bază, puțin solubil în apă, cu o compoziție cu excreție controlată.

Avantajul compoziției conform invenției este acela că, prin administrarea ei, se reduce doza zilnică, se înlătură execuția lentă și absorbția săracă și variabilă. 65

Prezenta invenție învinge problemele unei excreții lente și absorbții potențiale, sărace sau variabile, cu medicamente de bază puțin solubile, prin combinarea unui acid organic și a medicamentului, într-o compoziție de alginat.

Prezenta invenție asigură reducerea dozei zilnice a medicamentelor de bază, puțin solubile, prin aplicarea matricei de alginat cu incorporarea unui acid organic. Solubilitatea medicamentului de bază scade când el trece departe, către intestinul gros (pH 8,0), în timp ce este solubil în stomac și în partea superioară sau regiunea apropiată a intestinului subțire. Astfel, un medicament de bază, puțin solubil, va duce la mai puțin medicament disponibil pentru absorbție în intestinul inferior sau depărtat. Introducerea acidului organic în compoziție a depășit această problemă. În timp ce nu se intenționează a fi legat de vre-o teorie anume, se crede că o compoziție cu acid organic crează un micromediu cu pH mic pentru a crește solubilitatea medicamentului, sub formă de doză, când el coboară tubul G1. 70 75

În consecință, prezenta invenție include un compus farmaceutic solid, cu excreție controlată, adaptat pentru administrarea orală, cuprinzând:

- o cantitate eficientă terapeutic, de cel puțin un medicament de bază, având solubilitate în apă, mai mică de 1 parte la 30 părți apă: 80

- o sare de alginat solubilă în apă;

- o sare complexă de acid alginic,

- o cantitate eficace dintr-un acid carboxilic organic, pentru a ușura dizolvarea medicamentului de bază. Un aspect specific al acestei invenții este pregătirea unui regim de administrare de o doză pe zi pentru claritromicina, care, în mod obișnuit, este administrată de două ori pe zi, sub formă de tablete de 250 mg sau 500 mg depinzând de tipul infecției bacteriene, care urmează a fi tratate. Situația exactă a absorbției de claritromicină *in vivo* este neclară. 85

Oricum, se cunoaște că claritromicina este foarte solubilă în stomac (pH 1...2) și destul de solubilă în regiunea superioară a intestinului subțire (pH 5,0) unde este foarte posibil să apară absorbția. Datorită scăderii solubilității medicamentului în intestinul subțire (pH de la 6...8), aceasta duce la mai puțin medicament disponibil pentru absorbție. Prezenta invenție asigură un mod de depășire a problemei, prin utilizarea compoziției alginatului, cu un acid organic, mai exact, de exemplu, acid citric. 90 95

Ca atare, un al doilea aspect al prezentei invenții este un produs farmaceutic solid, cu excreție controlată, adaptat pentru administrare orală, în cadrul unui tratament cu o doză pe zi, cuprinzând:

- 500 mg de claritromicină;

RO 117501 B

100

- de la 75 la 400 mg de alginat de sodiu;
- de la 10 la 400 mg de alginat de sodiu și calciu și 128 mg de acid citric.

Scopul prezentei invenții este să asigure un compus farmaceutic cu excreție controlată unde, un medicament de bază, puțin solubil, poate fi excretat continuu din forma sa de administrare, când trece prin tubul GI.

105

Prezenta invenție asigură astfel un regim cu o doză pe zi pentru cel puțin un medicament de bază puțin solubil, prin administrarea unui compus farmaceutic solid cu excreție controlată, adaptat pentru administrare orală pacienților care au nevoie de acesta. Compoziția preferată este sub formă de tablete.

110

Un medicament de bază puțin solubil sau cu solubilitate redusă în apă este un medicament care are o solubilitate mai mică de 1 parte în 30 părți de apă. Prezenta invenție se poate aplica, de asemenea, la medicamente chiar mai puțin solubile, de exemplu, până la o solubilitate de o parte în 10000 părți apă.

115

De exemplu, medicamentele de bază cu solubilitate redusă pot include antibiotice ca, de exemplu, sulfametoxazolul cu o solubilitate de 1 în 3400 (părți de apă); tetraciclina, 1 în 2500; metronidazolul și cimetidina (un receptor de histamină H₂ antagonist, pentru tratarea ulcerelor), ambele circa 1 în 100 până la 1 în 1000; indapamida (un antihipertensiv/diuretic), 1 în mai mult de 10000; atenololul (un antihipertensiv), circa. 1 în 30 până la 1 în 100; diazepamul (tranchilizant) situat între 1 în 1000 și 1 în 10000.

120

Ca medicament de bază preferat, prezenta invenție include macrolidele care sunt, de asemenea, puțin solubile. Exemple de macrolide sunt eritromicina cu o solubilitate de o parte în 1000 părți de apă; diritromicina, cu proprietăți de solubilitate similare cu eritromicina, josamicina, midecamicina kitasamicina, toate trei fiind foarte puțin solubile în apă, situându-se între circa 1 în 1000 și 1 în 10000; și tylosina care este utilizată numai pentru scopuri veterinare și cu o solubilitate situată între circa 1 în 100 și 1 în 1000. Alte macrolide care pot fi incluse aici sunt, de exemplu, roxitromicina, rokitamicina, oleandomicina, miocamicina, fluritromicina, rosaramicina, azitromicina și compușii denumiți ABT-229 (8,9-anhidro-4'-deoxi-3'-N-etileritromicină B 6,9 semiacetal) sau ABT-269. Cea mai preferată macrolidă pentru prezenta invenție este claritromicina, având o solubilitate de circa o parte în 1000 părți de apă.

130

Compoziția farmaceutică a prezentei invenții poate include alte medicamente, în combinație cu un medicament de bază, puțin solubil, oriunde terapia cunoscută a combinării este necesară sau benefică.

135

Astfel, de exemplu, cu macrolidele eritromicina sau claritromicina pot fi formate combinații cu o pregătire pentru o terapie standard a gastritelor, ulcerelor sau boala de reflux gastroesofagian (GERD), astfel de preparate conținând medicamente anti-ulcer sau anti-gastrite, de exemplu, selectați dintre compușii de inhibare a secreției gastrice, cum ar fi omeprazol, cimetidina, ranitidina, lansoprazol, pantoprazol, sucralfat, famotidina sau nizatidina sau antiacizi ca hidroxid de magneziu, hidroxid de aluminiu, carbonat de sodiu, carbonat acid de sodiu, simeticon sau hidroxid de magneziu și aluminiu, sau hidrați ai lor (ca monohidratul cunoscut ca magaldrat).

140

Pentru alte macrolide, în special, pentru eritromicina sau claritromicina, compoziția farmaceutică a invenției de față poate fi adaptată pentru a fi administrată în combinație cu un preparat conținând săruri de bismut, ca citrat bazic de bismut, salicilat bazic de bismut, carbonat bazic de bismut, azotat bazic de bismut sau gallat bazic de bismut.

145

Cantitatea de medicament sau medicamente din compusul farmaceutic poate varia de la 40 până la 75% din compoziția totală sau a tabletei. Pentru claritromicină, cantitatea poate, preferabil, varia de la 50 până la 75% din greutatea compoziției totale sau a tabletei.

Viteza de excreție a compoziției este controlată, folosind o matrice bazată pe cale de alginat solubilă în apă și o sare complexă de acid alginic.

În timp ce alginatul de sodiu este folosit în mod normal în practica acestei invenții, cationul de sodiu poate fi înlocuit cu un alt cation, de exemplu, potasiu sau alt metal alcalin, magneziu, sau amoniu pentru a produce o sare solubilă, de alginat. Astfel, alginatul ar putea fi, de exemplu, alginat de potasiu sau alginat de amoniu.

Sarea complexă a acidului alginic este o sare complexă de sodiu și calciu a acidului alginic, în care cantitatea de calciu este controlată precis și care se autogelifică, fără a fi necesară reacționarea cu acidul din stomac sau ioni de calciu adiționali. În timp ce alginatul de sodiu și calciu este, în mod normal, utilizat în practica acestei invenții, cationul de sodiu poate fi înlocuit cu un alt cation, care produce o sare solubilă de alginat; de exemplu, potasiu sau alt metal alcalin, magneziu sau amoniu și cationul de calciu poate fi, de asemenea, înlocuit printr-un alt cation polivalent (cu excepția magneziului), care produce o sare de alginat insolubilă, de exemplu, stronțiu, fier sau bariu. Preparatele de preferat, descrise aici, de obicei includ, de exemplu, alginat de sodiu și alginat de sodiu și calciu.

Raportul greutateilor sării de alginat solubile la sarea complexă a acidului alginic poate varia de la 16:1 până la 1:1, preferabil de la 8:1 până la 2:1. Același raport se aplică desigur alginatului de sodiu la alginatul de sodiu și calciu. Combinația de alginat solubil și sare complexă pentru a forma o sare insolubilă a fost descrisă în tehnica în **Brevetul European 188040**, cum s-a menționat mai sus, pentru a asigura compoziții cu excreție controlată.

Acidul organic, necesar în compoziția cu excreție controlată, a prezentei invenții, este o cantitate eficientă pentru a crea un micromediu cu pH mic, sub 7,0, în vecinătatea formei dozei în curs de hidratare. Astfel văzut, o cantitate eficientă de acid organic este cantitatea care ușurează dizolvarea medicamentului de bază de-a lungul tubului GI. Cantitatea precisă poate varia depinzând de acidul utilizat și de alegerea medicamentului de bază, după cum vor cunoaște cei calificați în domeniu. Raportul este un raport molar și poate varia de la 0,2: până la 5:1 acid la medicament. Preferabil, se utilizează un raport molar de 1:1 acid la medicament.

Pentru scopul prezentei invenții, acidul organic include orice acid carboxilic organic, preferabil un acid carboxilic organic alifatic având oriunde între C₃-C₂₀ atomi de carbon. Preferați sunt, de exemplu, acizii tartaric, malic, succinic, glutaric, glutamic, maleic, mandelic și citric. Cel mai preferat este acidul citric.

O realizare specifică și preferată a prezentei invenții este un compus farmaceutic solid, cu excreție controlată, adaptat pentru administrare într-un regim de o doză pe zi, cuprinzând:

- 500 mg de claritromicină;
- de la 75 până la 400 mg de alginat de sodiu;
- de la 10 până la 400 mg de alginat de sodiu și calciu și 128 mg de acid citric.

Preferabil, compusul conține de la 80 până la 200 mg de alginat de sodiu și de la 10 până la 40 mg de alginat de sodiu și calciu. Cel mai de preferat, compusul să conțină 120 mg de alginat de sodiu și circa 15 mg de alginat de sodiu și calciu.

Compusul este, de asemenea, preferabil, în formă de tablete, dar poate fi, de asemenea, în formă de capsule sau peleți/granule.

Alți ingrediente folosiți în mod obișnuit, într-un preparat conform invenției, pot include excipienți acceptabili farmaceutic, ca și conservanți, diluanți, de exemplu amidon sau celuloză microcristalină; agenți de legare ca amidonul, polivinil-pirolidona (povidone) sodiu-carboximetilceluloza; alunecători sau lubricanți, ca talc și stearat de magneziu; agenți de umflare, ca lactoza și agenți de colorare aprobați. Forma sub care se dozează poate fi, de asemenea, acoperită cu materiale care nu sunt, în mod special, destinate controlului sau modificării excreției medicamentului.

Preparatul poate fi prelucrat în tablete, supozitoare sau poate fi folosit pentru umplerea de capsule. Preparatul poate fi, de asemenea, acoperit, când se dorește, de exemplu, pentru a masca un alt preparat cu gust amar.

RO 117501 B

Prin exemplul prezentei invenții, studiile de biodisponibilitate pe o compoziție reprezentativă din prezenta invenție, conținând 500 mg de claritromicină, au găsit că satisface criteriile de acceptare pentru o compoziție cu administrare cu succes a o doză pe zi. Aceasta înseamnă că ea realizează o suprafață sub curba AUC_{0-24} cel puțin echivalentă cu un regim cu două doze (BID) de 250 mg pe zi și concentrațiile de claritromicină în plasmă, la 24 h, erau similare cu ale regimului cu doze BID de 250 mg.

Se dă, mai jos, un exemplu de realizare al invenției:

Exemplul de realizare

Detalii de fabricare a tabletelor

210 1a. Granulația produsului cu excreție controlată

Toate compozițiile de tablete folosesc următoarea metodă generală de fabricație:

Medicamentul activ, polimerul, agentul de legare și excipienții rămași sunt filtrați printr-un filtru cu orificii de 850 μm pentru a îndepărta orice aglomerate mai mari. Materialul filtrat este apoi amestecat, folosind un amestecător planetar, reglat la cea mai mică viteză, timp de 5 min. Materialul amestecat este granulat prin adăugarea unei soluții 50/50 v/v de alcool și apă, în cantități mici, până se obține o masă granulatată potrivită. Masa umedă este trecută printr-un filtru cu orificii de 4,0 mm pe plăci cu hârtie și uscată într-un cuptor cu aer fierbinte, la 50°C până granula a avut un conținut de umiditate mai mic de 4% w/w (determinat folosind balanța Sartorius IR. Model YTC01L. Condiții: 98°C, timp de 15 min). În final, granulele uscate sunt trecute printr-un filtru cu orificii de 850 mm și amestecate cu lubrifcanti de tablete, timp de 5 min, folosind un amestecător planetar, potrivit la cea mai mică viteză.

220 1b. Comprimate

Tabletele sunt comprimate folosind o mașină de tablete rotativă, prevăzută cu ștanțe ovale. Compozițiile individuale A, B și C sunt comprimate la o forță de strivire a tabletei, care produce table de grosime și fragilitate corespunzătoare. Compoziția tabletelor este dată în tabelul 1.

Tabelul 1

| Compoziția | A | B | C |
|----------------------------|------------|------------|------------|
| Ingredienți | mg/tabletă | mg/tabletă | mg/tabletă |
| 230 Claritromicina | 500 | 500 | 500 |
| Acid citric anhidru USP | 128 | 128 | 128 |
| Alginat de sodiu | 80 | 120 | 180 |
| Alginat de sodiu și calciu | 10 | 15 | 22,5 |
| Lactoză 300 ochiuri | 100 | 100 | 100 |
| 235 Povidone K (29-32) | 30 | 30 | 30 |
| Talc, purificat, pudră | 30 | 30 | 30 |
| Acid stearic | 21 | 21 | 21 |
| Stearat de magneziu | 10 | 10 | 10 |

240 Studiu de biodisponibilitate

2a. Materiale și livrări

S-a făcut un studiu, într-un stadiu sigur, comparând profilele concentrațiilor plasmei celor trei compoziții A, B și C de mai sus, cu administrare o dată pe zi (QD) a 500 mg, ca un control, cu un regim cu două doze pe zi de 250 mg BIAXIN^(R), tablete, obținabile comercial,

(de exemplu, 250 mg BID, la care ne referim ca la compoziția D). Criteriile de acceptare pentru o compoziție QD de succes, au fost:

245

- AUC_{0-24} cel puțin echivalent cu al unui regim de dozare de două ori pe zi (BID) a 250 mg.

- Concentrațiile claritromicinei în plasmă la 24 h, echivalente cu ale regimului cu doze BID de 250 mg.

250

2b. Studiu de sinteză și rezultate

Studiul a fost condus ca o fază I, un studiu echilibrat, complet, cu multe doze, deschis, aleator, pe patru perioade. Au fost selectați pacienți potriviți, cu o istorie completă, examinare psihică și profil de laborator, incluzând evaluarea parametrilor hematologici, renali și ai ficatului.

255

Opt bărbați voluntari sănătoși între 18 - 50 de ani au fost dozați în diminețile zilelor 1, 2 și 3 în fiecare dintre cele patru perioade ale studiului. Compoziția D (BIAXIN[®]) claritromicină 250 mg) a fost, de asemenea, dozată, seara în zilele 1, 2 și 3 în fiecare din perioadele studiului. Fiecare subiect a primit toate compozițiile pentru finalizarea studiului.

Probele de sânge au fost colectate înaintea dozării în ziua 3 (ora 0) și la 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16 și 24 h, după dozare. Toate probele au fost transferate în eprubete colectoare heparinizate și centrifugate. Plasma separată a fost împărțită în volume egale și transferată în eprubeter etichetate potrivit și înghețată imediat. Probele de plasmă au fost ținute înghețate până au fost supuse la încercări.

260

Probele de plasmă au fost încercate utilizând bioîncercări pe platou larg. Această metodă măsoară activitatea totală a antibioticului și exprimă rezultatele în condiții de claritromicină, mcg/ml.

265

2c. Date și analize statistice

Bioechivalența compozițiilor cu administrare de trei ori pe zi cu tabletele standard a fost evaluată prin testare -t, a celor cu două sau o doză, 90% din intervalele de încredere au fost calculate din analizele logaritmulor naturali ai AUC , C_{max} și concentrația la 24 h. Acestea au fost obținute prin exponențierea punctelor finale ale 90% din intervalele de încredere pentru diferența de logaritmi medii. Rezultă bioechivalența între compoziții dacă aceste limite sunt cuprinse în gama 0,80 până la 1,25. În plus, 90% din intervalele de încredere pentru raportul mediilor a fost obținut din analizele AUC netransformate și concentrația la 24 H.

270

275

Rezultatele analizelor sunt rezumate în tabelele 3, 4 și 5.

Datele farmacocinetice sunt arătate în tabelul 2.

Tabelul 2

Date farmaceutice

| Parametrul | Compusul D (250 mg BID) | Compusul A | Compusul B | Compusul C |
|---|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| AUC (0-24) mcg.h/ml (domeniu) | 32, 16* (25,66-42,70) | 31,44 (21,16-38,50) | 32,32 (24,65-40,78) | 28,69 (24,61-32,74) |
| C_{max} mg/ml (domeniu) | 2,28 (1,49-3,34) | 2,42 (1,53-3,26) | 2,41 (1,81-3,07) | 2,00 (1,62-2,40) |
| T_{max} Ore (domeniu) | 2 (1-4) | 6 (3-8) | 6 (3-8) | 6 (4-10) |
| Concentrație (Mcg/ml la 24 hr (domeniu) | 0,72 (0,53-1,05) | 0,57 (0,33-0,91) | 0,65 (0,30-0,87) | 0,66 (0,37-0,91) |

280

285

290

* Întrucât programul de probe plasmă nu a monitorizat integral a doua tabletă standard, valoarea AUC_{0-24} a fost calculată prin înmulțirea valorii AUC_{0-12} cu 2.

295

Rezultate ale analizelor statistice/AUC

| Compusul | AUC(0-24) mg h/ml | Biodisponibilitate relativă (90% intervale de încredere) | |
|----------|----------------------|---|----------------------|
| | | Date netransformate | Date transformate Ln |
| A | 31,44 | 0,98(0,86-1,10) | 0,98(0,84-1,14) |
| B | 32,32 | 1,01(0,88-1,14) | 1,01(0,88-1,16) |
| C | 28,69 | 0,89(0,80-0,98) | 0,90(0,80-1,02) |

300

Tabelul 4

Rezultate ale analizelor statistice/C_{max}

| Compusul | C _{max} mcg/ml | Biodisponibilitate relativă (90% intervale de încredere) | |
|----------|----------------------------|---|----------------------|
| | | Date netransformate | Date transformate Ln |
| A | 2,42 | 1,06(0,86-1,26) | 1,07(0,87-1,32) |
| B | 2,41 | 1,06(0,86-1,26) | 1,08(0,90-1,31) |
| C | 2,00 | 0,88(0,75-1,01) | 0,90(0,76-1,06) |

305

310

Tabelul 5

Rezultate ale analizelor statistice/Concentrația la 24 de ore

| Compusul | C _{max} mcg/ml | Biodisponibilitate relativă (90% intervale de încredere) | |
|----------|----------------------------|---|----------------------|
| | | Date netransformate | Date transformate Ln |
| A | 0,57 | 0,79(0,62-0,99) | 0,79(0,63-0,99) |
| B | 0,65 | 0,90(0,79-1,01) | 0,89(0,68-1,15) |
| C | 0,66 | 0,92(0,76-1,08) | 0,90(0,71-1,15) |

315

320

2d. Comentarii

Media raportului AUC, la 90% limite de încredere, arată că, compușii A, B și C sunt echivalenți cu regimul de administrare standard. Toate trei compozițiile arată niveluri terapeutice la 24 h. Limitele C_{max} (netransformate) sunt acceptabile pentru cele mai multe compoziții. Toate trei compozițiile cu administrare o dată pe zi demonstrează absorbție extinsă de claritromicină, când sunt comparate cu compoziția standard.

325

Compozițiile A și B, în ciuda conținutului diferit în cantitatea de alginat, produc profile *in vivo* similare. Oricum, studiile anterioare au arătat că reproductibilitatea profilor de excreție este îmbunătățită, prin creșterea cantității de alginat. Prin urmare, compoziția B arată cele mai bune rezultate globale.

330

Specificația de mai sus, exemplele și datele prezentate asigură o descriere completă a fabricării și utilizării compoziției din invenție.

Revendicări

1. Compoziție farmaceutică, cu eliberare controlată, **caracterizată prin aceea că** este constituită din 40 până la 75% în greutate dintr-un medicament care are o solubilitate în apă mai mică de 1 parte la 30 părți apă, ales dintre sulfametoxazol, metronidazol, cimetidin, indapamină, atenolol și diazepam sau o macrolidă aleasă dintre claritromicină, eritromicină, diritromicină, azitromicină, rozitromicină și 8,9-anhidro-4''-deoxi-3'-N-desmetil-3'-N-etil-eritromicină B 6,9 semiacetal, o sare de alginat solubilă în apă, o sare complexă a acidului alginic, în care raportul în greutate dintre sarea de alginat solubilă în apă și sarea complexă a acidului alginic variază de la 16:1 până la 1:1, un acid carboxilic organic, la care raportul molar dintre acidul carboxilic și medicament variază de la 0,2:1 până la 5:1 și excipienți acceptabili farmaceutic, pentru condiționarea, sub formă de tabletă adaptată, pentru administrarea orală, într-un regim de o doză pe zi. 335
2. Compoziție farmaceutică, cu eliberare controlată, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** macrolida este claritromicină. 345
3. Compoziție farmaceutică, cu eliberare controlată, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** sarea de alginat, solubilă în apă, este alginat de sodiu.
4. Compoziție farmaceutică, cu eliberare controlată, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** sarea complexă a acidului alginic este alginat de sodiu-calcium. 350
5. Compoziție farmaceutică, cu eliberare controlată, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** acidul carboxilic, organic, este ales dintre acidul tartric, acidul malic, acidul succinic, acidul glutaric, acidul glutamic, acidul maleic, acidul mandelic și acidul citric.
6. Compoziție farmaceutică, cu eliberare controlată, conform revendicării 5, **caracterizată prin aceea că** acidul carboxilic este acidul citric. 355
7. Compoziție farmaceutică, cu eliberare controlată, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** raportul în greutate dintre alginatul de sodiu și alginatul de sodiu-calcium este de 8:1 până la 2:1.
8. Compoziție farmaceutică, cu eliberare controlată, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** este constituită din 500 mg claritromicină, 75 până la 400 mg alginat de sodiu, 10 până la 400 mg alginat de sodiu-calcium și 128 mg acid citric. 360
9. Compoziție farmaceutică, cu eliberare controlată, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** aceasta cuprinde 80 până la 200 mg alginat de sodiu și 10 până la 40 mg alginat de sodiu-calcium. 365
10. Compoziție farmaceutică, cu eliberare controlată, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** aceasta cuprinde 120 mg alginat de sodiu și 15 mg alginat de sodiu-calcium.

Președintele comisiei de examinare: **biochim. Crețu Adina**

Examinator: **farm. Anghel Doina**

