



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

<p>(21) Регистров № 96098 (22) Заявено на 18.03.92 (24) Начало на действие на патента от 18.03.92</p> <p style="text-align: center;">Приоритетни данни</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%; text-align: center;">(31)</th> <th style="width: 33%; text-align: center;">(32)</th> <th style="width: 33%; text-align: center;">(33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(41) Публикувана заявка в бюлетин № на</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(45) Отпечатано на 30.05.97</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>(46) Публикувано в бюлетин № 2 на 28.02.97</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">(56) Информационни източници:</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="height: 40px;"></td> </tr> <tr> <td colspan="3">(62) Разделена заявка от рег. №</td> </tr> </tbody> </table>	(31)	(32)	(33)	(41) Публикувана заявка в бюлетин № на			(45) Отпечатано на 30.05.97			(46) Публикувано в бюлетин № 2 на 28.02.97			(56) Информационни източници:						(62) Разделена заявка от рег. №			<p>(73) Патентоприетел(и): Merck & Co., Inc., Rahway, NJ (US)</p> <p>(72) Изобретател(и): Robert E. Dempksi Dresher, PA Edward C. Scholtz King Of Prussia, PA Donald W. Nibbelink Lansdale, PA Scott A. Reines New Hope, PA (US)</p> <p>(74) Представител по индустриална собственост: Георги Цветанов Перев, 1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3</p> <p>(86) № и дата на PCT заявка: (87) № и дата на PCT публикация:</p>
(31)	(32)	(33)																				
(41) Публикувана заявка в бюлетин № на																						
(45) Отпечатано на 30.05.97																						
(46) Публикувано в бюлетин № 2 на 28.02.97																						
(56) Информационни източници:																						
(62) Разделена заявка от рег. №																						

Издава се съгласно § 4 от Преходните и заключителните разпоредби на Закона за патентите на основание патент US № 4900755 издаден на 13.02.90

(54) КОНТРОЛИРАНО ОТДЕЛЯЩА КОМБИНАЦИЯ ОТ CARVIDOPА/LEVODOPА

(57) 1. Контролирано отделяща орално дозируема формулировка, съдържаща равномерна дисперсия от 25 до 100 mg carbidopa, от 100 до 400 mg levodopa, от 1 до 10 mg вещество, подобряващо хлъзгащите свойства на таблетката, и смесено с тях фармацевтично приложимо багрило в полимерен носител, съдържащ от 5 до 25 mg водоразтворим съполимер на поливинилацетат и кротонова киселина, като съгласно администрирането carbidopa и levodopa се освобождават бавно и съвместно от формулировката.

4 претенции

BG 61200 B2

(54) КОНТРОЛИРАНО ОТДЕЛЯЩА КОМБИНАЦИЯ ОТ CARBIDOPA/LEVODOPA**НИВО НА ТЕХНИКАТА**

Това е разделна заявка сер.No 223 861, подадена на 25 юли 1988, сега US 4 832 957, който е частично продължение на нерешена заявка сер.No 131 061, подадена на 11 декември 1987, сега изоставена, която от своя страна е частично продължение на нерешена заявка сер.No 874 988, подадена на 16 юни 1986, сега изоставена.

Настоящото изобретение се отнася до контролирано отделяща формулировка за едновременно доставяне на carbidopa и levodopa при лечението на Паркинсонова болест, като неблагоприятните реакции и недостатъчната ефективност при лечението със стандартната комбинация от carbidopa и levodopa са сведени до минимум.

Sinemet® (Merck & Co.Inc., Rahway,N.J.) е запазена марка за терапевтичен агент, използван при лечението на идиопатична Паркинсонова болест. Това е комбинация от levodopa и carbidopa и представлява таблетки от 10 mg carbidopa/100 mg levodopa; 25 mg carbidopa/250 mg levodopa; и 25 mg carbidopa/100 mg levodopa. Обичайната доза е от 3 до 4 таблетки дневно.

Преди производството на Sinemet през 1975 г. Паркинсоновата болест е лекувана само с levodopa. За постигане на адекватен контрол на Паркинсоновия синдром са необходими големи дози от лекарството, при което се предизвикват някои странични реакции, поспециално емезис. За да се намалят страничните реакции са правени опити за въвеждане на levodopa във вид, осигуряващ продължителното му отделяне. Известен е продуктът Brocadopa Temtabs. Правени са изследвания, които не доказват предимството на формулировката с продължително отделяне пред стандартната. (Eckstein et al., The Lancet, 24 Feb.1973, p.431-432], Curzon et al., The Lancet, 7 April 1973, p.781).

Терапията със Sinemet е широко приложима за лечението на идиопатична Паркинсонова болест, но тя се съпровожда от "wearing-off" "on-off". След две до три години у много пациенти са наблюдават треморни двигателни

колебания, предизвикващи прогресивно осакатяване. Основният признак е преминаването от подвижност към неподвижност, което е възможно да се случва неколккратно дневно.

- 5 Очакваното спадане на терапевтичния ефект, следващо всяка доза от Sinemet, е познато като "wearing-off" и може да се появи за първи път през стадии II - III на болестта. Такива колебания като отговор се случват при 15 до 10 40% от пациентите след две до три години от началото на лечението и в по-голям процент при по-продължително боледуване. Колебанията в нивата на levodopa, които съпътстват лечението със Sinemet, могат да допринесат за развитието на клиничен тремор.

- 15 Клиничното проявление на "on-off" включва бързи и непредсказуеми отклонения от подвижност към неподвижност. "On" периодите обикновено могат да корелират с високите или увеличаващите се нива на levodopa в плазмата и често се свързват с различни абнормални неволеви движения (зависещи от дозата дискинезии), докато "off" периодите обикновено, но не винаги са свързани с ниските или понижаващи се нива в плазмата на levodopa. Връзката на "off" периодите с ниските нива на levodopa в плазмата и откритието, че лечението с апоморфин през "off" периода може да възстанови функцията, подсказва, че повечето такива периоди се дължат на церебрален допаминов дефицит. Честото дозиране спомага за облекчаване на клиничните треморни ефекти, но все още могат да се наблюдават дискинетични и брадикинетични епизоди.

- 35 Levodopa се прилага интравенозно, за да се осигурят стабилните ѝ нива от 2000 до 5000 ng/ml в плазмата при пациентите в напреднал стадий на Паркинсонова болест. Тази процедура намалява двигателните осцилации, но оптималният ефект при някои пациенти все още включва или тремор и брадикинезия или мобилност с дискинезия. Храните с високо протеиново съдържание влошават ефекта от лечението, без да засягат нивата на levodopa в плазмата, вероятно инхибирайки транспорта на levodopa в мозъка.

- Горните съображения показват, че дозираното приложение на Sinemet, притежаващо по-бавно разграждане и осигуряващо по-стабилен профил на нивото на levodopa в плазмата, би бил ефикасен при облекчаването на някои, но не на всички терапевтични треморни

ефекти.

Ако клиничното треперене зависи от променливото ниво на levodopa, контролирано отделящата формулировка може също да предотврати опасността от явленията “wearing-off” и “on-off”.

С настоящото изобретение е осигурена контролирано отделяща форма на комбинация от carbidopa/levodopa, предназначена да премахне или поне да намали проблемите, свързани с терапията със стандартната комбинация. Дискинезията и другите странични ефекти върху централната нервна система и гастроинтестиналните странични ефекти могат да бъдат намалени при пациенти, чувствителни към високи нива на levodopa в плазмата. Пациенти с треморни симптоми биха реагирали на постоянните нива на levodopa в плазмата с по-постоянен клиничен отговор. Освен това се очаква контролирано отделящият Sinemet да бъде по-подходяща форма за дозировка (т.е. позволяващ не толкова често вземане) за много пациенти, които се нуждаят от стандартен Sinemet четири или повече пъти дневно. Приемането на лекарството два пъти дневно също може да бъде приложимо за някои пациенти.

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Новата контролирано отделяща таблетка от carbidopa/levodopa съгласно изобретението е матрична или монолитична лекарство доставяща система, съдържаща carbidopa и levodopa като активни съставки. Системата се състои от две лекарства еднакво диспергирани в полимерния носител, при концентрация по-висока от разтворимостта на всяко от лекарствата в полимерния носител, който от своя страна е един или комбинация от няколко полимери.

Новата въвеждаща система осигурява бавно отделяне на двата лекарствени компонента чрез ерозия или чрез дифузионно контролиран механизъм, в зависимост от специфичността на полимерния носител.

Отделянето на лекарството чрез ерозия се осъществява чрез бавно разграждане на повърхността на таблетката, а чрез дифузия – или през пространството между макромолекулярните полимерни вериги или през порес-

тата мрежа, запълнена с водна среда. Оптимални условия за ерозия или дифузия могат да бъдат постигнати, контролирайки кристалинната фаза на порьозната структура, степента на набъбване, типа полимер, съотношението на полимерите, лекарствената концентрация и други характерни параметри.

ОПИСАНИЕ НА ПРИЛОЖЕНИТЕ ФИГУРИ

Фиг. 1. представлява напречен разрез на хомогенния полимерен матрикс, оформен като таблетка, показващ лекарствените компоненти 1, равномерно диспергирани в матрикса;

фигура 2 - схематично представяне на същия полимерен матрикс 1, след като част от лекарството е отделена от навлизането на течност в извитите капилярни каналчета 2, последвано от отделяне на лекарствения разтвор по същия път. Тази матрица остава цяла, докато се отделя нейното лекарство съдържание;

фигура 3 - напречен разрез на схематично представената полимерна матрица 1, след като част от лекарството е отделена чрез ерозия от течности, където полимерът 1 и активните съставки 2 са диспергирани в течността като разтвор или суспензия;

фигура 3а - схематично представяне на полимерната матрица 1, след като цялото лекарство 2 е отделено чрез ерозия. Тази матрица напълно се разгражда, когато се освободи нейното лекарство съдържание.

Полимерният носител е монополимер или съполимер или комбинация от тях и са избрани от водоразтворими полимери като хидроксипопил целулоза, хидроксипропилметилцелулоза, поливинилпиролон, полиетиленгликол, скорбяла, метилцелулоза; и по-малко водоразтворими полимери като съполимер на поливинилацетат и кротонова киселина, поливинилхлорид, полиетилен, целулозен ацетат, поливинилалкохол, етиленвинилацетатен съполимер, поливинилацетат, полиметилметакрилат, етилцелулоза и подобни. Предпочитаният разтворител е комбинация от водоразтворим полимер, хидроксипропилцелулоза и по-малко водоразтворимия съполимер на поливинилацетатна и кротонова киселина.

Други компоненти на изобретението са незаадължителни оцветители и вещества, по-

добряващи хлъзгащите свойства на таблетката като метални соли на киселините, включващи алуминиев, калциев, магнезиев, натриев и цинков стеарат, мастни киселини, въглеродороди и мастни алкохоли, включващи стеаринова киселина, палмитинова киселина, течен парафин, стеаринов алкохол и палмитилов алкохол; естери на мастни киселини, включващи грицерилмоностеарат, глицерил (моно- или ди-) стеарат, триглицериди, глицерил (палмитилстеаринов) естер, сорбитан моностеарат, захаро-

зен моностеарат, захарозен монопалмитат и натриев стеарилфумарат; алкилсулфати, включващи натриев лаурилсулфат и магнезиев лаурилсулфат, полимери, включващи полиетиленгликоли, полиоксиетиленгликоли и политетрафлуоретилен (Тефлон); и неорганични материали като талк. Предпочитаното вещество, подобряващо хлъзгащите свойства на таблетките, е магнезиев стеарат.

В типичната формулировка компонентите са представени в следните количества:

Компонент	Количество (mg)	
	Варира	Предпочитан обсер
Levodopa	20-1200 ⁽¹⁾	100-400
Carbidopa	5-300 ⁽¹⁾	25-100
Водоразтворим полимер	0-120 ⁽²⁾	5-25
По-малко водоразтворим полимер	0-120 ⁽²⁾	20-50
Лубрикант	0-25	1-10

⁽¹⁾ Предпочитаните съотношения на carbidopa към levodopa са от около 1 carbidopa/10 levodopa до 1 carbidopa/4 levodopa.

⁽²⁾ В дадената формулировка и двата полимера не могат да са в количества, равни на 0 mg.

Методът за приготвяне на новата формулировка включва смесване на levodopa, carbidopa и оцветители с хидроалкохоли или друг подходящ разтворител, диспергиране на полимера(ите), сушене, смилане, смесване с лубриканта (вещество, подобряващо хлъзгащите свойства) и пресуване в таблетки.

Алтернативно, формулировката може да се приготви чрез смесване на levodopa, carbidopa и оцветители и прибавяне на хидроксипропилцелулоза и/или съполимера поливинилацетат/кротонова киселина, или сушене или диспергиране в разтворител като вода, алкохол или хидроалкохол. Сместа се суши, смесва се с лубриканта и се пресува в таблетки.

Примери за изпълнение

Специфични примери от новата контролирана отделяща формулировка в това изобретение са както следва:

Пример 1

Съдържание	За 1 таблетка (mg)
Levodopa USP	200

30	Carbidopa Hydrous USP	54
	Целулозен ацетат	50
	Фин магнезиев стеарат	5,5
	Праx NF	
	FD & C Blue No.1	1,0

Пример 2

Съдържание	За 1 таблетка (mg)	
40	Levodopa USP	200
	Carbidopa Hydrous USP	54
	Винилацетат/Кротонова k-на съполимер ⁽¹⁾	6,5
45	Хидроксипропилцелулоза NF ⁽²⁾	17,0
	Фин магнезиев стеарат	3,0
	Праx NF	
	Red 347 Marico	0,4
	Yellow D & C No. 10 Aluminum	1,0
50	Lake HT	

⁽¹⁾ Vinac ASB-516[®] съдържа около 5% кротонова киселина; моларен вискозитет 15-17 cps;

молекулно тегло 95000; наличност от Air Products and Chemicals, Inc., Box 538, Allentown, PA 18105, USA.

⁽²⁾ Klucel LF[®], молекулно тегло 75000, вискозитет на 5% воден разтвор 75-150 cps, наличност от Hercules, Incorporated, Wilmington, Delaware, 19894, USA.

Пример 3.

Съдържание	За 1 таблетка (mg)
Levodopa USP	200
Carbidopa Hydrous USP	54
Карбоксивинил полимер	60
Микрокристалин целулоза	20
Фин магнезиев стеарат	5,5
Прах NF	
FD & C Red No.3	1,0

Пример 4.

Съдържание	За 1 таблетка (mg)	
Levodopa USP	200	100
Carbidopa Hydrous USP	54	27
Винилацетат/Кротонова к-на съполимер ⁽¹⁾	5,0	2,5
Хидроксипропилцелулоза NF ⁽²⁾	17,0	8,5
Фин магнезиев стеарат	3,0	1,5
Прах NF		
Red 347 Marico	0,3	0,15
Yellow D & C No.10 Aluminum	1,1	0,55
Lake HT		

⁽¹⁾ Виж забележките от Пример 2.

⁽²⁾ Виж забележките от Пример 2.

Пример 5

Съдържание	За 1 таблетка (mg)
Levodopa USP	200
Carbidopa Hydrous USP	54
Хидроксипропилцелулоза NF ⁽¹⁾	90
Фин магнезиев стеарат	8,0
Прах NF	
Red 347 Marico	0,4
Yellow D & C No.10 Aluminum	1,0
Lake HT	

⁽¹⁾ Виж забележка ⁽²⁾ от Пример 2.

Пример 6.

	Съдържание	За 1 таблетка (mg)
5	Levodopa USP	400
	Carbidopa Hydrous USP	108
	Полиметилметакрилат	120,0
	Фин магнезиев стеарат	5,5
	Прах NF	
10	FD & C Red No.3	0,4
	Yellow D & C No.10 Aluminum	1,0
	Lake HT	

Пример 7.

	Съдържание	За 1 таблетка (mg)
15	Levodopa USP	100
	Carbidopa Hydrous USP	54
	Етилцелулоза	20,0
	Метилцелулоза	5,0
	Фин магнезиев стеарат	5,5
	Прах NF	
20	FD & C Red No.3	0,4
	Yellow D & C No.10 Aluminum	1,0
	Lake HT	

Контролирано отделящите формулировки No.1 и No.2 се сравняват със стандартния Sinemet при 20 пациенти с Паркинсонова болест, протичаща без усложнения. Отбелязаната слаба немощ е сходна около две седмици при пациенти, които приемат No.1 или стандартен Sinemet и при пациенти, които приемат No.2 или стандартен Sinemet. (Замисълът на това изследване е двете групи от по 10 пациента, които вземат съответно No.1 и No.2 да са различни, но и двете групи да се лекуват със стандартен Sinemet).

	Съдържание	За 1 таблетка (mg)	
		No.1	No.2
40		CR-2	CR-3
	Levodopa	100	200
	Carbidopa	50	50
	Поливинилацетат	3	20
	Кротонова киселина		
50	съполимер ⁽¹⁾		
	Магнезиев стеарат	1,7	5,5

Хидроксипропилцелу-
лозаNF⁽²⁾

10 -

⁽¹⁾ Виж забележките от Пример 2.

⁽²⁾ Виж забележките от Пример 2.

Фармакологичните профили на продължително отделящата формулировка ясно се диференцират от тези на стандартния Sinemet. При пациентите от No.1 най-високите концентрации на Levodopa в плазмата се достигат $2,8 \pm 1,2$ h след приемане на дозата, сравнено с T_{max} от $1,1 \pm 0,33$ h след стандартния Sinemet. За формулировка No.2 T_{max} е $3,1 \pm 2,2$ h сравнено с $1,4 \pm 0,5$ h със стандартния Sinemet. На осмия час биопригодността на No.1 и No.2, отнесена към стандартния Sinemet, се оценява на 86% и 75% респективно.

Макар, че най-високите концентрации на levodopa в плазмата за No.1 и No.2 са само около половината на тези, получени от стандартния Sinemet след 8 часа, нивата на No.1 или No.2 превишават тези на Sinemet, доказващи продължително отделящите свойства на двете CR формули.

На базата на тези резултати и на предпочитаното съотношение 1:4 за таблетките от No.2 са проведени четири официални клинични и фармакологични изследвания при пациенти с двигателен тремор. Между тридесетте пациенти (22 с "wearing-off" и 8 с непредсказуем "on-off") само няколко показват забележимо подобрение с намален "off" период и мек ефект през деня. Много други имат нощни подобрения, състоящи се от по-добър сън и подвижност, съчетани с възстановена утринна функция. Установени са високи устойчиви нива на levodopa в плазмата, но свързани с непредсказуема изменчивост.

Формулировка No.2 се оказва извънредно трудна за използване, поради отбелязаното забавяне на отговора в началото след всяко дозиране, поради изискването за много високи дневни дози (150 - 400% от стандартния Sinemet) и много слабата корелация между времето на даване на лекарството (дозирането) и покачването на нивата от levodopa в плазмата. В действителност през нощта и рано сутрин нивата на levodopa в плазмата са малко по-високи отколкото през деня, макар че лекарството се приема през деня, а не нощем. Наблюдават се тежки, устойчиви и непредсказуеми

периоди на дискинезии и подобни устойчиви "off" периоди. Дозираното V.I.D. лечение е неуспешно при 9 от 9 пациенти със слабо до умерено треперене. Формулировка No.2 се дава почти толкова често, както и сатнадртния Sinemet при повечето пациенти.

Резултатите от тези изследвания категорично показват, че скоростта на освобождаване и биопригодността на таблетка No.2 са доста ниски in vivo и вероятно са твърде чувствителни към действието на храната и стомашното рН. Установява се, че при много пациенти дневната доза се запазва в стомаха и не се отделя и през нощта. Фрагментиращата се таблетка с по-бързи разтворителни характеристики като No.1 има възможности за елиминиране на част от тези проблеми.

Тези съображения довеждат до развитието на формулировка No.3 (Пример 4), която in vitro има същите разтворителни характеристики като No.1, но съдържа 50 mg carbidopa и 200 mg levodopa. Петдесет пациенти са включени в изследванията No.3 и предварителните клинични и/или фармакокинетични данни са пригодни за приблизително 40 от тях.

Всичките четири изследователи намират формулировка No.3 за много по-лесна за приложение отколкото No.2, което се дължи на: 1) предсказуемостта на началото на отговора, 2) необходимите дози са сравними или малко по-високи отколкото стандартния Sinemet и 3) по-продължителното терапевтично действие през деня. Повечето пациенти, които завършват първоначалната фаза на изследване No.3, желаят дългосрочно лечение поради клинично подобрение. Изобщо честотата на дозиране може да бъде редуцирана до 25-50% с No.3 в сравнение със стандартния Sinemet. Клиничното треперене се намалява през деня и понякога напълно се отстранява. Пациенти със слабо до умерено треперене (по-специално в края на периода "wearing-off") са най-облагодетелствани, макар че половината от по-тежко болните също имат подобрение. Фармакокинетичните данни сочат, че нивата на levodopa в плазмата са устойчиви за 3 до 6 h след приемането на доза от No.3, сравнено с 1 до 2 h на стандартния Sinemet.

Началото на отговора след единична доза от формулировка No.3 е малко забавена в сравнение със стандартния Sinemet и може да

започне след 45 min. При пациенти с напреднало заболяване нощните и ранните сутрешни реакции с No.3 са по-добри отколкото тези на стандартния Sinemet, но значително по-слабо отколкото при No.2. Нивата на L-Dopa в плазмата корелират добре с резултатите от наблюденията, тъй като рано сутрин нивата на L-Dopa са обикновено по-високи с No.3, отколкото със стандартния Sinemet, но много по-ниски, отколкото с No.2.

Дискинезия, душевно страдание и психоза се наблюдават при по-високи дози при пациенти, които имат подобни странични ефекти със стандартния Sinemet. Продължителната дискинезия или "off" периоди не представляват значителни проблеми.

Другата формулировка (Пример 2) с разтворителни свойства, междинни спрямо тези на No.2 и No.3, също се разработва. Тази формулировка осигурява нощни подобрения при тежко болни пациенти, в сравнение с формулировка No.3.

Патентни претенции

1. Контролирано отделяща орално дозируема формулировка, съдържаща равномерна

дисперсия от 25 до 100 mg carbidopa, от 100 до 400 mg levodopa, от 1 до 10 mg вещество, подобряващо хлъзгащите свойства на таблетката и смесено с тях фармацевтично приложено багрило в полимерен носител, съдържащ от 5 до 25 mg водоразтворим съполимер на поливинилацетат и кротонова киселина, като съгласно администрирането carbidopa и levodopa се освобождават бавно и съвместно от формулировката.

2. Формулировка съгласно претенция 1, съдържаща 200 mg levodopa и 50 mg carbidopa или 100 mg levodopa и 25 mg carbidopa.

3. Формулировка съгласно претенция 1, съдържаща 200 mg levodopa, 50 mg carbidopa, 5-6,5 mg съполимер на винилацетат и кротонова киселина и около 17 mg хидроксипропилцелулоза.

4. Формулировка съгласно претенция 1, съдържаща 100 mg levodopa, 25 mg carbidopa, 2,5 mg съполимер на винилацетаткротонова киселина и около 8,5 mg хидроксипропилцелулоза.

25

Приложение: 3 фигури

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. " Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: А. Антонова

Редактор: Е. Синкова

Пор. 37908

Тираж: 40 СР

FIG. 1

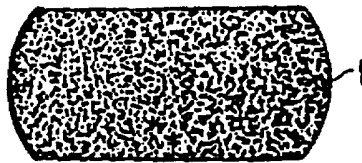


FIG. 2

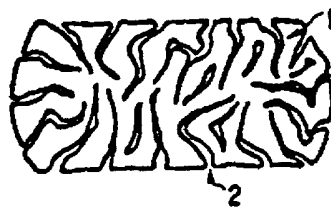


FIG. 3

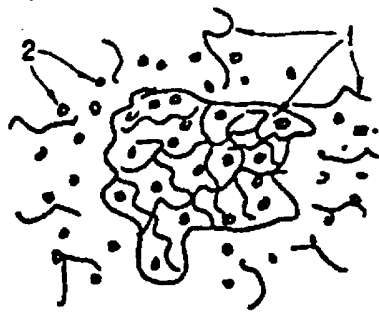


FIG. 3a

