

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается препарата с непрерывным (постоянным) высвобождением для перорального применения вместе с пищей, включающего по крайней мере один активный фармацевтический ингредиент и при необходимости один или более фармацевтически допустимый наполнитель (наполнители), так же как агент, способный образовывать газ (в дальнейшем также называемый как газообразующий агент, газообразователь или газопоставщик), который позволяет достигать гомогенного смешивания фармацевтически активного ингредиента (API) с содержимым желудка, тем самым обеспечивая продолжительную первичную фазу всасывания API.

Уровень техники

При пероральном приеме фармацевтических препаратов, включающих API немедленного высвобождения, вместе с пищей очень часто наблюдаются задержки в отношении первичного усвоения API, которые обычно являются следствием фактической ситуации, при которой - по сравнению с приемом на голодный желудок - максимальная общая (системная) концентрация API является более низкой, при одновременном пролонгировании времени достижения максимальной концентрации API. Пероральный прием препаратов с непрерывным (постоянным) высвобождением вместе или после еды показывает, что - по сравнению с приемом на голодный желудок - часто наблюдается пролонгирование времени до момента, когда могут быть получены общие (системные) концентрации API, достаточные для измерения. Были описаны некоторые случаи появления значительных концентраций в плазме даже после нескольких часов после приема препарата с непрерывным (постоянным) высвобождением, эффект, который также описывается как «демпинг дозы», также см. Schug B.S., Brendel E., Wonnemann M., Wolf D., Wargenau M., Dingier A., Blume H.H., «взаимодействие лекарственной формы и пищи наблюдали при однократном приеме коммерческого препарата nifedipine после высокожирного американского завтрака», в Eur. J. Clin. Pharmacol. 2002; 58(2): 119-125.

В соответствии с существующим уровнем техники известно применение газообразующих агентов в шипучих препаратах. Такие шипучие препараты растворяют в водной среде перед приемом, и газообразующий агент применяется только для быстрого разложения дозы в водной среде. Поэтому выделение газа протекает уже перед приемом API, а именно в процессе разложения состава в подходящем количестве воды (см., например, Bauer K.H., Fromming K.H., Fuhrer C.; Pharmazeutische Technologie, 5 edition, Gustav Fisher Verlag, Stuttgart 1997, p. 314).

Следует заметить, что после приема такого растворенного шипучего состава продолжительное первичное всасывание и поступление API в большой круг кровообращения не достигается. Известные шипучие составы, которые принимают перорально, приводят скорее к значительно более быстрому первоначальному всасыванию API, которое протекает после приема шипучего состава, растворенного в подходящей жидкости, которая во многих случаях является водой.

Использование газообразующих агентов в качестве наполнителей в твердых таблетках для перорального применения попутно имеет место при производстве таблеток или жевательных таблеток для перорального применения, с газообразующим агентом, действующим как ускоритель дезинтеграции, как, например, раскрывается в «Oral tablet disintegrant of nimodipine for treating dementia», Faming Zhuanli Shenquig Gongkai Shuomigshu, 6 pp. CODEN: CNXXEV; Chinese; CN 1394605. В таких случаях образование газа происходит в процессе приема во рту или также в желудке, однако, количество газообразующего агента, входящего в состав таких препаратов, является слишком небольшим, чтобы предотвратить скачкообразное возрастание соответствующего фармацевтически активного ингредиента.

DE 69125619 T2 ссылается на структуры для достижения контролируемого выделения, которое может быть достигнуто применением удлиненного экструдированного покрытия из материала, не растворимого в воде. В качестве подходящего наполнителя упоминается карбонат кальция, однако, не в связи с достижением какого-либо контролируемого выделения. Присутствие кальция карбоната не приводит к непрерывному (постоянному) высвобождению, но скорее является причиной ускорения высвобождения, как следует из данных этого патентного документа.

Подробное описание изобретения

Следовательно, задачей данного изобретения является предоставление дозированных лекарственных форм, которые могут значительно уменьшить проблему нежелательных высоких уровней в плазме (пиков в плазме), так же как и задержек с первичным всасыванием фармацевтически активных ингредиентов (APIs) при пероральном приеме вместе или после принятия пищи. Кроме того, дозированные лекарственные формы должны насколько возможно достигать непрерывной кривой изменения концентрации API в кровообращении большого круга.

Неожиданно было найдено, что применение газообразующих агентов в качестве наполнителей в твердых оральных лекарственных формах значительно уменьшает нежелательные пики уровня API в плазме, так же как и задержки с первичным всасыванием APIs при пероральном приеме вместе или после принятия пищи. Это предположительно основывается на факте, что количество газообразующего агента (агентов), присутствующих в дозированных лекарственных формах в соответствии с изобретением, позволяет добиться преимущественно гомогенного смешивания присутствующего API (так же как и других составляющих дозированной лекарственной формы, включающих APIs) с содержимым желудка.

Если исходить из введения дозированной лекарственной формы в соответствии с изобретением после или в процессе приема пищи, также для APIs, значительно растворимых в воде, непрерывное первичное всасывание одного или более API(s), присутствующего в препарате, может наблюдаться в большом круге кровообращения в течение по крайней мере 30 мин, обычно более 1 ч. Этот непрерывный (постоянный) эффект является неожиданным и контрастирующим с современной практикой использования газообразующих агентов в качестве наполнителей для твердых оральных дозированных лекарственных форм, так как известные шипучие лекарственные формы обеспечивают особенно быстрое выделение API. В контексте дозированных лекарственных форм с непрерывным (постоянным) высвобождением современные газообразователи (применяемые для ускорения разложения) не использовались с тех пор, как было установлено, что такие агенты приводят к проблеме демпинга дозы при приеме вместе с пищей. В противоположность этому мнению относительно использования газообразующих агентов как фармацевтических наполнителей для твердых пероральных дозированных лекарственных форм, дозированные лекарственные формы в соответствии с настоящим изобретением характеризуются тем, что генерирование газа протекает только после попадания в желудок пациента, обеспечивая непрерывное первичное всасывание API.

Первым необходимым условием для положительного эффекта лекарственной формы в соответствии с изобретением является присутствие адекватного количества газообразующего реагента в лекарственной форме, и другое условие - прием лекарства в процессе или после еды. Дозированная лекарственная форма в соответствии с изобретением предпочтительно должна быть принята, когда в желудке находятся сахара, углеводы, жиры и/или протеины.

В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения для пролонгирования или улучшения непрерывного (постоянного) эффекта высвобождения API, присутствующий в лекарственной форме, может быть полностью или частично в контролируемой или медленно высвобождаемой форме. Также подходят устойчивые в действие желудочного сока формы, где API должен быть защищен от низкого pH желудочного сока. Специалисты в данной области, в зависимости от API, примут во внимание препараты с эффектом непрерывного (постоянного) высвобождения и/или покрытия, устойчивые к действию желудочного сока.

В этом контексте подходящими являются, например, частицы, покрытые оболочкой, или частицы, состоящие из связанных наполнителей, такие как гранулированные частицы или гранулы, или также микрочастицы. Для вариантов осуществления, включающих API вместе с наполнителями в дисперсной форме, размер частицы должен быть менее 2 мм, предпочтительно менее 1 мм.

Введение дозированных лекарственных форм в соответствии с изобретением не зависит от приема пищи, это значит, что прием даже на голодный желудок не является опасным для пациента, в то время как API может быть эффективным, даже при применении таким образом.

В качестве газообразующих подходят вещества, высвобождающие диоксид углерода (CO₂). Предпочтительными являются гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат кальция и карбонат магния или их смеси. Можно смешивать два или более упомянутых газообразующих агента в любых соотношениях. Специалисты в данной области выберут соответствующий API или комбинацию API, подходящих к газообразующим агентам, в зависимости от агента или комбинации агентов. Как уже упоминалось, могут быть выбраны также дополнительные химические составляющие, при условии, что они высвобождают диоксид углерода.

Для дозированных лекарственных форм в соответствии с изобретением выбираются такие количества газообразующих агентов, чтобы в случае каждой единичной дозы образовывалась значительная однородная смесь API с возможным содержанием желудка. Например, в одной дозе может содержаться 50 мг газообразующего агента. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления применяется по крайней мере 100-150 мг газообразующего агента на одно применение, более предпочтительно по крайней мере 250 мг, еще более предпочтительно 300 мг и, если необходимо, 500 мг или даже до 1000 мг газообразующего агента на одно применение. Специалисты в данной области в зависимости от API и конкретного галенова состава выберут и определяют необходимое количество газообразующего агента так, чтобы достигался эффект гомогенного смешивания API с содержимым желудка в соответствии с изобретением.

Кислота, которая необходима для предпочтительных газообразующих агентов в соответствии с изобретением для высвобождения диоксида углерода, может исходить из содержимого желудка или в качестве альтернативы может присутствовать в пероральной дозированной лекарственной форме. Подходящими являются все физиологически допустимые кислоты, более предпочтительными являются лимонная кислота, винная кислота, аскорбиновая кислота или их смеси. В частности, предпочтительной является аскорбиновая кислота. Одна или более кислоты в соответствии с предпочтительными вариантами осуществления данного изобретения присутствуют в количествах от 100 до 300 мг, предпочтительно от 100 до 200 мг, особенно предпочтительно в количествах около 200 мг в пероральной дозированной лекарственной форме в соответствии с изобретением. Специалисты в данной области выберут подходящее количество кислоты в зависимости от пероральной дозированной лекарственной формы.

Пероральные дозированные лекарственные формы в соответствии с настоящим изобретением под-

ходят, в частности, для следующих системных эффективных APIs: трициклических антидепрессантов, например амитриптилин (amitryptiline), доксерин (doxerpin) и имипрамин (imipramine); нестероидных противовоспалительных препаратов, таких как, в частности, индометацин (indomethacin), диклофенак (diclofenac) и кетопрофен (ketoprofene); анальгетиков, таких как оксикодон (oxycodone), морфин (morphine), трамадол (tramadol) и тилидин (tilidin); противосудорожных средств, таких как карбамазепин (carbamazepine), окскарбазепин (oxcarbazepine), вальпроиновая кислота, фенитоин (phenytoin) и габапентин (gabapentin); антипаркинсонических агентов, таких как леводопа (levodopa) и энтакапон (entacapone); блокаторов альфа-рецепторов, таких как доксазозин (doxazosine); бета-блокаторов, таких как бисопролол (bisoprolol), атенолол (atenolol) и метопролол (metoprolol); спазмолитиков, таких как оксибутинин (oxybutynin); ноотропных агентов, таких как менантин (menantine) и донепизил (donepezil); стероидных гормонов, таких как левотироксин (levothyroxine) и лиотиронин (liothyronine); антагонистов кальция, таких как фелодипин (felodipine), нефедипин (nefedipine), нитрендипин (nitrendipine), амлодипин (amlodipine) и дилтиазем (diltiazem); ингибиторов протонной помпы (PPIs), таких как омепразол (omeprazole), пантопразол (pantoprazole) и лансопразол (lansoprazole); хинолонов, таких как норфлоксацин (norfloxacin), офлоксацин (ofloxacin), ципрофлоксацин (ciprofloxacin) и левофлоксацин (levofloxacin) и моксифлоксацин (moxifloxacin); петлевых диуретиков, таких как фуросемид (furosemide) и торасемид (torasemide); пероральных антидиабетических средств, таких как метформин (metformin), глибенкламид (glibenclamide), глимепидрид (glimepiride), репаглинид (repaglinide) и натеглинид (nateglinide), так же как и никотиновой кислоты и пентаэритритилтетранитрата.

Так как после приема дозированных лекарственных форм, включающих активные ингредиенты, эффективные большей частью пресистематически в кишечнике или при первом переносе через стенку кишечника или печени, полезными являются предпочтительно гомогенные смеси API с содержимым желудка. На этом основании дозированная лекарственная форма в соответствии с изобретением также подходит для приема APIs: акарбоза (acarbose), миглитол (miglitol), панкреатических энзимов, эзетемиба (ezetemibe), статинов, таких как аторвастатин (atorvastatin), флувастатин (fluvastatin), ловастатин (lovastatin), правастатин (pravastatin), симвастатин (simvastatin), также как орлистат (orlistat). В частности, подходит для применения API акарбозы (acarbose).

Дозированные лекарственные формы в соответствии с изобретением могут быть таблетками, покрытыми оболочкой или без оболочки, жевательными таблетками, капсулами, гранулами, покрытыми оболочкой или без оболочки, порошками, покрытыми оболочкой или без оболочки, или суспензиями. Необходимая доза активного компонента на единичную дозу может быть разделена на более чем одну лекарственную форму, т.е. может быть разделена на несколько индивидуально разделенных лекарственных форм как, например, на две или три таблетки или капсулы. Необходимое количество газообразующего агента относится, таким образом, к общему количеству применяемого фармацевтически активного ингредиента.

Иллюстративные примеры

Пример 1.

Таблетка, состоящая из 500 мг гидрокарбоната натрия, 100 мг акарбозы (acarbose), 100 мг микрокристаллической целлюлозы и 10 мг стеарата магния. Гидрокарбонат натрия, acarbose, микрокристаллическую целлюлозу смешивают в гравитационном смесителе, прибавляют стеарат магния и повторно перемешивают в течение короткого времени. Полученный порошок прессуют в таблетки, используя пресс для таблеток.

Пример 2.

Капсула, состоящая из 250 мг гидрокарбоната натрия, 25 мг акарбозы (acarbose), 5 мг стеарата магния. Гидрокарбонат натрия и acarbose смешивают в гравитационном смесителе, прибавляют стеарат магния и повторно перемешивают в течение короткого времени. Полученный порошок помещают в твердые желатиновые капсулы.

Следующие примеры описывают дозированные формы в соответствии с изобретением без ограничений.

Пример 3.

Таблетка, состоящая из 400 мг гидрокарбоната натрия, 100 мг лимонной кислоты, 50 мг акарбозы (acarbose), 100 мг микрокристаллической целлюлозы, 10 мг стеарата магния. Гидрокарбонат натрия, лимонную кислоту, acarbose и микрокристаллическую целлюлозу смешивают в гравитационном смесителе, прибавляют стеарат магния и повторно перемешивают в течение короткого времени. Полученный порошок прессуют в таблетки, используя пресс для таблеток.

Пример 4.

Капсула, состоящая из 250 мг гидрокарбоната натрия, 50 мг лимонной кислоты, 25 мг акарбозы (acarbose), 5 мг стеарата магния. Гидрокарбонат натрия, лимонную кислоту и acarbose смешивают в гравитационном смесителе, прибавляют стеарат магния и повторно перемешивают в течение короткого времени. Полученный порошок помещают в твердые желатиновые капсулы.

Пример 5.

Капсула, состоящая из 10 мг омепразола (omeprazol) в форме гранул, в форме, устойчивой к дейст-

вию желудочного сока (omeprazol, Stada), 300 мг гидрокарбоната натрия, 50 мг аскорбиновой кислоты, 5 мг стеарата магния. Гидрокарбонат натрия и кислоту смешивают в гравитационном смесителе, прибавляют стеарат магния и устойчивые к действию желудочного сока гранулы (omeprazol, Stada), повторно перемешивают. Полученный порошок помещают в твердые желатиновые капсулы.

Пример 6.

Капсула, состоящая из 10 мг омепразола (omeprazol) в форме гранул, в форме, устойчивой к действию желудочного сока (omeprazol, Stada), 300 мг гидрокарбоната натрия, 50 мг аскорбиновой кислоты, 50 мг микрокристаллической целлюлозы, 5 мг стеарата магния. Гидрокарбонат натрия, кислоту и микрокристаллическую целлюлозу смешивают в гравитационном смесителе. После прибавления стеарата магния порошок спрессовывают и затем разрушают на гранулы. Гранулят и гранулы омепразола (Stada) в форме, устойчивой к действию желудочного сока, смешивают. Смесь помещают в твердые желатиновые капсулы.

Пример 7.

50 мг акарбозы (acarbose), 406 мг аскорбиновой кислоты и 194 г гидрокарбоната натрия смешивают в ступке и помещают в твердые желатиновые капсулы.

В процессе рандомизированного клинического изучения 5 здоровых тестируемых субъектов получили утром на голодный желудок через час после описанного завтрака (100 г овсяных хлопьев, молоко (100 мл, 1,5% жирности) и сахарозы (50 г) твердую желатиновую капсулу в соответствии с изобретением или альтернативно для сравнения определенную таблетку быстрого выделения (действия), содержащую 50 мг Acarbose (доступна в продаже под торговой маркой Glucobay®). Между двумя альтернативными применениями выдерживают по крайней мере 7 дней элютриации. Образцы крови (1,5 мл каждый) получают в следующие моменты времени: 5 мин перед началом завтрака и затем через 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 мин, 1 ч 10 мин, 1 ч 20 мин, 1 ч 30 мин, 1 ч 40 мин, 1 ч 50 мин, 2 ч, 2 ч 15 мин, 2 ч 30 мин, 2 ч 45 мин, 3 ч, 3 ч 15 мин, 3 ч 30 мин, 3 ч 45 мин, 4 ч, 4 ч 20 мин, 4 ч 40 мин, 5 ч, 5 ч 20 мин, 5 ч 40 мин, 6 ч, 6 ч 20 мин, 6 ч 40 мин, 7 ч 20 мин, 7 ч 40 мин, 8 ч после начала завтрака. В образцах крови определяют содержание глюкозы. Полученные количества глюкозы в крови показаны на чертеже. Как можно увидеть, при применении лекарственной формы в соответствии с изобретением (здесь - твердые желатиновые капсулы), уровень глюкозы в плазме является благоприятным, а именно, акарбоза (acarbose) показывает продолжительный и длительный эффект, несмотря на то, что удается избежать пиковых концентраций.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Препарат с непрерывным (постоянным) высвобождением для перорального применения вместе с пищей, содержащий по крайней мере один фармацевтически активный ингредиент (API) и, при необходимости, один или более фармацевтически допустимый наполнитель, характеризующийся тем, что он дополнительно содержит по меньшей мере один карбонат в качестве газообразующего агента и по меньшей мере одну кислоту.

2. Препарат по п.1, включающий дозу газообразующего агента по крайней мере 50 мг на один прием.

3. Препарат по п.1 и/или 2, включающий дозу газообразующего агента по крайней мере 150 мг на один прием.

4. Препарат по любому из пп.1-3, в котором газообразующий агент выбирают из гидрокарбоната натрия, карбоната натрия, карбоната кальция и карбоната магния или их смеси.

5. Препарат по любому из пп.1-4, в котором один или более APIs выбирают из группы трициклических антидепрессантов, нестероидных противовоспалительных средств, анальгетиков, антиэпилептиков, блокаторов α -рецепторов, блокаторов β -рецепторов, спазмолитиков, ноотропных препаратов, гормонов щитовидной железы, ингибиторов протонного насоса (PPIs), хинолонов, петлевых диуретиков или оральных антидиабетических препаратов.

6. Препарат по любому из пп.1-5, в котором API выбирают из акарбозы (acarbose), миглитола (miglitol), панкреатических энзимов, эзетембы (ezetemibe), статинов, таких как аторвастатин (atorvastatin), флувастатин (fluvastatin), ловастатин (lovastatin), правастатин (pravastatin), симвастатин (simvastatin) или орлистат (orlistat).

7. Препарат по любому из предшествующих пунктов, который представляет собой таблетку в оболочке, таблетку без оболочки, жевательную таблетку, капсулу, гранулы в оболочке, гранулы без оболочки, порошок в оболочке, порошок без оболочки или суспензию.

8. Применение по меньшей мере одного карбоната в качестве газообразующего агента и по меньшей мере одной кислоты для получения препарата с непрерывным (постоянным) высвобождением для перорального введения вместе с пищей.

