

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 65188 B1

(51) Int.Cl.

A 61 K 9/20 (2007.01)
A 61 K 9/22 (2007.01)
A 61 K 9/36 (2007.01)
A 61 K 31/7048 (2007.01)
A 61 K 47/30 (2007.01)
A 61 P 31/04 (2007.01)
A 61 K 9/30 (2007.01)
A 61 K 31/7042 (2007.01)
A 61 P 31/00 (2007.01)

(21) Регистров № 103862
(22) Заявено на 05.11.1999
(24) Начало на действие
на патента от: 06.03.1998

Приоритетни данни

(31) 08/838,900 (32) 11.04.1997 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 7 на 31.07.2000
(45) Отпечатано на 29.06.2007
(46) Публикувано в бюлетин № 6
на 29.06.2007
(56) Информационни източници:
US 4842866; US 4808411;
WO1995/030422; WO1993/017667;
WO1997/016174

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
ABBOTT LABORATORIES, 60064-35
ABBOTT PARK, CHAD-0377/AP66D-2, 100
ABBOTT PARK ROAD, ILLINOIS (US)

(72) Изобретател(и):
Laman A. Al-Razzak
60035 Highland Park, Illinois
Sheri L. Crampton
60031 Gurnee, Illinois
Linda E. Gustavson
60203 Evanston, Illinois
Ho-Wah Hui
60048 Libertyville, Illinois
Nelly Milman
60077 Skokie, Illinois
Susan J. Semla
60201 Evanston, Illinois (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Георги Цветанов Перев,
1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/US1998/004373, 06.03.1998

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO1998/046239, 22.10.1998

(54) СЪСТАВИ НА КЛАРИТРОМИЦИН С ПРОДЪЛЖИТЕЛНО ОСВОБОЖДАВАНЕ

(57) Съставите имат подобрен вкус и намалени странични гастроинтестинални ефекти в сравнение със съставите с незабавно освобождаване. Фармацевтичният състав е производно на еритромицин с продължително освобождаване в гастроинтестиналната среда. Той включва производно на еритромицин и фармацевтично приемлив полимер, като при орално приложение предизвиква статистически значително по-ниска плазмена концентрация C_{max} в сравнение със съставите на производно на еритромицин с незабавно освобождаване. Биологичната усвояемост и минималната концентрация се поддържат фактически еквивалентни на състав на производно на еритромицин с незабавно освобождаване при многократни дози.

4 претенции, 3 фигури

BG 65188 B1

(54) СЪСТАВИ НА КЛАРИТРОМИЦИН С ПРОДЪЛЖИТЕЛНО ОСВОБОЖДАВАНЕ

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до фармацевтични състави на кларитромицин с продължително освобождаване на активното съединение в стомашно-чревната среда. По-конкретно, то се отнася до фармацевтични състави на кларитромицин, които се прилагат като еднократна орална дневна доза.

Предшестващо състояние на техниката

Еритромицинът и неговите производни са познати с антибактериалната си активност срещу редица организми или с активност към много индикации и основно се прилагат като състави с незабавно освобождаване два или три пъти дневно при режим от 10 до 14 дни. Тези съединения имат горчив вкус. По-специално 6-О-метоксиритромицин А (кларитромицин) има горчиво метален вкус, който може да доведе до нарушаване на режима или избор на друго, възможно по-малко ефективно терапевтично средство.

Начин за подобряване на възможното спазване на режима е разработването на твърди препарати с контролирано освобождаване, съдържащи кларитромицин в алгинатна матрица, съдържаща водоразтворим алгинат и комплексна сол на алгинова киселина, притежаваща катион, който дава разтворима алгинатна сол и друг катион, който дава неразтворима алгинатна сол. Такива състави са описани в US 4,842,866, издаден на 27 юни 1989. Изследвания *in vivo* с животни обаче са показали, че възпроизводима биологична усвояемост на съставите с контролирано освобождаване е невъзможна при използване на таблетки, съдържащи алгинати или какъвто и да е друг монолитен хидрогел.

За преодоляване на някои от проблемите, свързани със съставите, описани в US 4,842,866, са разработени състави с подобро контролирано освобождаване на слабо разтворими основни лекарства като производни на еритромицин, включително кларитромицин, които са описани най-вече в съпътстващата, очакваща решение Американска патентна заявка, сериен № 08/574,877 подадена на 19 декември 1995. Съста-

вите, описани в патентната заявка, съдържат слабо разтворимо основно лекарство и лимонена киселина в алгинатна матрица. Съставите се прилагат един път на ден и са насочени към подобряване на биологичната усвояемост на активния ингредиент, така че да е биоеквивалентен на съставите с незабавно освобождаване, прилагани два пъти дневно. Съставите с контролирано освобождаване обаче не претендират за намаляване на страничните ефекти, свързани със стомашно-чревни нарушения, включително гадене и повръщане, и явление, описано като извратеност на вкуса.

Начин за реагиране на този извратен вкус усет е било разработването на приемливи вкусни течни орални дозирани форми на тези лекарства, описани в US 4,808,411, издаден на 28 февруари 1989. Все пак тези състави се прилагат два пъти дневно за период от 10 до 14 дни и не се засяга честотата и времетраенето на режима на прилагане или страничните ефекти, свързани със стомашно-чревните разстройства. Следователно все още съществува необходимост от разработване на фармацевтични състави, които да свеждат до минимум описаните по-горе странични ефекти и да предоставят такава степен на контрол на концентрацията на лекарството в плазмата, която да е еквивалентна или по-добра от тази на използваните понастоящем таблетки с незабавно освобождаване или течни състави.

Във WO 1995/030422 разкритието е насочено специално към азитромицин, който не е производно на еритромицин.

WO 1993/017667 не изглежда да разкрива състав с продължително освобождаване. Кларитромицинът е споменат като едно от възможните основни лекарства за използване на изобретението от WO 1993/017667.

Изобретението от WO 1997/016174 не разкрива форма на кларитромицина с продължително освобождаване, а осигурява метод за подобро свободно разтваряне с цел получаването на дозиращи форми с незабавно освобождаване.

Документът „Formulating for Controlled Release with Methocel™ Premium Cellulose Ethers” (Dow Chem. Co. 1989) не дава достатъчно информация, която може да бъде използвана от специалист в областта за получаване на състави, които да притежават специфични

свойства, в частност за получаване на състави с продължително освобождаване.

Резюме на изобретението

Настоящото изобретение предоставя състави с продължително освобождаване, които съдържат фармацевтично приемлив полимер и осигуряват продължително освобождаване на кларитромицин *in vivo*, когато се прилагат един път дневно. Максималната концентрация (C_{max}) на кларитромицин в плазмата е статистически значително по-ниска от тази на съставите с незабавно освобождаване, прилагани два пъти на ден, като площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) и минималната плазмена концентрация се поддържат в продължение на 24 h. За разлика от съставите с контролирано освобождаване, описани в съпътстващата Американска патентна заявка, сериен № 08/574,877, подадена на 19 декември 1995, стойностите на C_{max} статистически не се различават съществено от тези на съставите с незабавно освобождаване. И докато се поддържа AUC_{0-24} , то C_{min} на съставите с контролирано освобождаване е статистически значително по-ниска от тази на съставите с незабавно освобождаване. Изненадващо, съставите от изобретението имат двукратно до трикратно намаление на степента на извращение на вкуса в сравнение със съставите с незабавно освобождаване.

В един аспект настоящето изобретение се отнася до фармацевтичен състав с продължително освобождаване на кларитромицин в стомашно-чревната среда, включващ кларитромицин и фармацевтично приемлив полимер, така че при оралното му приемане съставът предизвиква статистически значително по-нисък среден флукуационен индекс в плазмата в сравнение със състав с незабавно освобождаване на кларитромицин, като се поддържа бионаличност, фактически еквивалентна на състав с незабавно освобождаване на кларитромицин.

В друг аспект настоящето изобретение се отнася до фармацевтичен състав с продължително освобождаване на производно на кларитромицин в стомашно-чревната среда, включващ кларитромицин и фармацевтично приемлив полимер, като при орално прилагане максималната концентрация на кларитромицин е статис-

тически значително по-ниска от тази на фармацевтичен състав с незабавно освобождаване. Площта под кривата концентрация/време и минималната плазмена концентрация са фактически еквивалентни на фармацевтичен състав с незабавно освобождаване.

В друг аспект настоящето изобретение се отнася до използване на кларитромицин и фармацевтично приемлив хидрофилен водоразтворим полимер за производство на фармацевтичен състав с продължително освобождаване в стомашно-чревната среда за лечение на бактериална инфекция у бозайник, при което площта под кривата концентрация/време се поддържа еквивалентна на фармацевтичен състав с незабавно освобождаване на кларитромицин.

В един друг аспект настоящето изобретение се отнася до фармацевтичен състав с продължително освобождаване, включващ кларитромицин и фармацевтично приемлив полимер, като съставът има подобрен вкусов профил в сравнение със състава с незабавно освобождаване.

Кратко описание на фигурите

Фигура 1 илюстрира сравнение на профилите на средна *in vivo* плазмена концентрация/време след еднократна доза от три таблетки по 500 mg с продължително освобождаване, съдържащи кларитромицин и съответно 10%, 20% или 30% тегл. хидроксипропилметилцелулоза K 100 LV и контролна таблетка 500 mg, съдържаща кларитромицин с незабавно освобождаване.

Фигура 2 илюстрира сравнение на профилите на средна *in vivo* плазмена концентрация/време при многократни дози от две таблетки с продължително освобождаване, съдържащи съответно 10% или 20% хидроксипропилметилцелулоза K100 LV и контролна таблетка с незабавно освобождаване. Дозираниите форми включват две таблетки по 500 mg с продължително освобождаване, прилагани един път дневно или една таблетка по 500 mg с незабавно освобождаване на кларитромицин на всеки 12 h, прилагани съответно в продължение на три дни заедно с храната.

Фигура 3 илюстрира профилите на средна *in vivo* плазмена концентрация/време при многократни дози кларитромицин един път дневно по 1000 mg (не е пример от изобретението) и 500 mg с незабавно освобождаване два пъти дневно.

Техническа същност на изобретението

Използването в текста на изобретението на "500 mg или 1000 mg" означава действието на таблетката със състав, съдържащ 500 mg кларитромицин или съответно прилагане на доза 2 x 500 mg кларитромицин.

"C_{max}" означава максимална плазмена концентрация на кларитромицин, която се получава при орално приемане на състава от изобретението или на контролата с незабавно освобождаване.

"C_{min}" означава минимална плазмена концентрация на кларитромицин, която се получава при орално приемане на състава от изобретението или на контрола с незабавно освобождаване.

"C_{avg}" означава средна концентрация за 24-часов интервал.

"T_{max}" означава време за наблюдаване на максимална плазмена концентрация.

"AUC" означава площта под кривата плазмена концентрация/време, изчислена по трапецоидното правило за 24-часов интервал за всички състави.

"Степен на флукуация" (DFL) се изразява като:

$$DFL = (C_{max} - C_{min}) / C_{avg}$$

Използваният термин "фармацевтично приемливи", означава такива съединения, които в медицинско отношение са подходящи за използване при контакт с тъкани на хора и низши животни без да предизвикват токсичност, дразнене, алергични реакции и подобни, поддържащи подходящо съотношение полза/риск и ефективни при предназначено използване в хемотерапията и профилактиката на антимикробни инфекции.

Под "странични ефекти" се има предвид физиологични ефекти в различни системи на тялото като сърдечносъдова система, нервна система, храносмилателна система и тялото като цяло, причиняващи болка и дискомфорт в отделния пациент.

Под "извратен усет за вкуса" се има предвид усещане за горчив метален вкус, нормално свързан с производните на еритромицин, по-конкретно кларитромицин.

Фармацевтичният състав на изобретението съдържа фармацевтично активно съединение и фармацевтично приемлив полимер. Фармацевтично активното съединение е производно на еритромицин. Предпочитано производно на еритромицина е 6-О-метокси еритромицин А, познат

като кларитромицин. Количеството на кларитромицина варира от около 45% до около 60% от теглото на състава. Предпочита се съставът да съдържа около 50% тегл. кларитромицин.

Фармацевтично приемливият полимер е водоразтворим хидрофилен полимер, избран от групата, включваща поливинилпиролидин, хидроксипропилцелулоза, хидроксипропилметилцелулоза, метилцелулоза, съполимери на винилацетат/ кротонова киселина, съполимери на метакрилова киселина, съполимери на малеинов анхидрид/метилвинилов етер и техни производни и смеси. Предпочита се полимерът да бъде избран от хидроксипропилцелулоза, хидроксипропилметилцелулоза и метилцелулоза. Повече предпочитан полимер е хидроксипропилметилцелулозата. Най-предпочитан полимер е нисковискозна хидроксипропилметилцелулоза с вискозитет от около 50 cps до около 200 cps. Най-предпочитан нисковискозен полимер е хидроксипропилметилцелулозата с вискозитет около 100 cps, търговска марка Methocel™ К 100 LV на Dow Chemical Company.

Количеството полимер в състава обикновено варира от около 5% до около 50% от теглото на състава. Предпочита се количеството полимер да варира от около 10% до около 35% от теглото на състава. Най-предпочитаното количество полимер е от около 10% до около 30% от теглото на състава.

Съставът от изобретението освен това включва фармацевтично приемливи ексципиенти и/или пълнители и инертни вещества, като лактоза, нишесте, глюкоза, захароза, манитол и силициева киселина, лубриканти като талк, калциев стеарат, магнезиев стеарат, твърди полиетиленгликоли, натриев лаурилсулфат и техни смеси.

Количеството лубриканти обикновено варира от около 0.5% до около 10% от теглото на състава. Предпочитани лубриканти са магнезиев стеарат и талк при общо количество от около 1.0% до около 4.0% спрямо теглото на състава. Количеството пълнители и инертни вещества варира от около 10% до около 40% от теглото на състава.

По-конкретно, предпочитан състав с продължително освобождаване на активното съединение включва:

около 500 nig кларитромицин; и
от 100 до 300 mg Methocel К 100 LV.

Съставите обикновено се получават при сухо смесване на полимер, пълнител, кларитромицин и други ексципиенти, последвано от гранулиране на сместа, като се използва вода за получаване на подходящ гранулат. Гранулирането се извършва по познати в областта методи. Мокрите гранули се изсушават в сушители с кипящ слой, пресяват се и се смилат до подходяща големина. Лубрикантите се смесват със сухите гранули до получаване на крайния състав.

Съставът на изобретението може да се прилага орално под форма на таблетки, прахове или суспензии. Таблетките могат да се получат по познати в областта методи и съдържат полезно-терапевтично количество кларитромицин и такива ексципиенти, каквито са необходими за получаване на таблетка по тези методи. Таблетките и праховете могат допълнително да се получат с ентросолвентни покрития и други контролиращи освобождаването покрития, с цел да се защитят от светлина и да се улесни поглъщането им. Покритието може да е оцветено с фармацевтично приемливо багрило. Количеството багрило и другите ексципиенти в течното покритие могат да варират и да не влияят върху характеристиката на таблетката с продължително освобождаване. Течността за покритието обикновено се състои от филомобразуващи полимери като хидроксипропилцелулоза, хидроксипропилметилцелулоза, целулозен естер или етер, акрилов полимер или смес от полимери. Разтворът за покритието обикновено е воден разтвор, съдържащ допълнително пропиленгликол, сорбитанмоноолеат, сорбинова киселина, пълнители като титанов диоксид, фармацевтично приемливо багрило.

Течните дозиращи форми за орално прилагане могат да включват фармацевтично приемливи емулсии, микроемулсии, разтвори, суспензии, сиропи и еликсири и да съдържат инертни разтворители, които обикновено се използват в областта, например като вода. Такива състави могат да съдържат помощни вещества като омекотящи средства, емулгатори, суспендиращи средства, подсладителни, променящи вкуса и ароматизиращи средства.

Дневната доза на състава от изобретението, прилагана като еднократна доза на реципиента, може да бъде в количество от 500 mg до 1000 mg един път на ден в продължение на пет до четиринадесет дни.

Фармакокинетично изследване

Изследване на биологичната усвояемост на съставите на изобретението може да се проведе чрез прилагане на здрави пациенти на състав с продължително освобождаване под формата на таблетки и измерване на концентрацията на кларитромицин в плазмата през различни интервали от време в продължение на интервал от двадесет и четири часа.

Кларитромицинът в плазмените проби е анализиран от BAS Analytics (West Lafayette, Indiana) чрез използване на високоефективна течна хроматография по утвърдена процедура, подобна на описаната в литературата, например, Chu S-Y, et al, "Едновременно определяне на кларитромицин и 14(R)-хидроксикларитромицин в плазма и урина чрез използване на високоефективна течна хроматография и електрохимичен детектор", J. Chromatog., 571, 199-208(1991).

Странични ефекти и вкусов профил

Страничните ефекти включително такива, свързани с храносмилателната система, нервната система, дихателната система и специални усещания, включително усет за извратен вкус, се определят чрез прилагане на пациентите на многократни дози таблетки по 1000 mg един път на ден, съответно с продължително и незабавно освобождаване. Страничните ефекти се отчитат съобразно спонтанния отговор на пациентите и се записват в протокол за база данни на изследването.

Изобретението се изяснява със следните примери, приведени единствено да илюстрират и пояснят изобретението и да покажат неговите различни изпълнения и редица преимущества.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1.

Получаване на състава

Methocel™ (K 100 LV) на фирмата The Dow Chemical Company се зарежда в миксер и се смесва на сухо с кларитромицин. Сместа се гранулира, като се използва вода за получаване на подходящ гранулат. Гранулатът се суши, пресява и смилат до подходящи размери.

Талк и магнезиев стеарат се пресяват и смесват със сухия гранулат. Гранулатът се зарежда в хопер и се компресираща до таблетки. Таблетките се покриват с водно покритие.

Три различни състава А, В и С се получа-

ват по описания по-долу общ метод. Съставите

на три различни таблетни състава са дадени на Таблица 1.

Таблица 1

Ингредиент	A mg/таблетка	B mg/таблетка	C mg/таблетка
Вода (USP ^{**} , пречистена)	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Кларитромицин	500.00	500.00	500.00
Метоцел К 100 LV с високо качество CR*	200.00	100.00	300.00
Лактоза, монохидрат	260.00	360.00	160.00
Талк, USP	30.00	30.00	30.00
Моагнезиев стеарат	10.00	10.00	10.00

*The Dow Chemical Company

**Американска фармакопея

Пример 2.

Фармакокинетично изследване на състав с продължително освобождаване

Изследването на биологичната усвояемост за определяне на плазмения профил концентрация/време е извършено със здрави пациенти. Изследването, описано по долу е проведено като Фаза I с еднократна доза, по отворена, произволна, състояща се от 4 периода, балансирана, комбинирана схема.

Изследване на еднократна доза

Включени са двадесет и четири (24) здрави възрастни пациенти, 23 от които завършват всички фази на изследването (12 мъже и 11 жени), със средна възраст 29 години (от 19 до 49 години), средно тегло 69.0 kg (от 51.5 до 85 kg) и средна височина 172 cm (от 157 до 192 cm).

Към 23 здрави пациенти са приложени таблетки с кларитромицин по 500 mg с продължително освобождаване, отговарящи на състави А, В и С от Пример 1 и таблетки по 500 mg кларит-

ромицин с незабавно освобождаване (контролен състав), търговски продукт BIAxin™ на Abbot Laboratories.

Изследването е проведено по отворена, произволна, състояща се от 4 периода, комбинирана схема при еднократна доза, при което всеки пациент получава еднократна доза от 500 mg кларитромицин 30 min след закуска. Прекъсвания по една седмица за пречистване на организма разделят отделните дози.

Проби по седем (7) ml са събирани преди дозите (0 часа) и след 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 12.0, 16.0, 24.0, 36.0 и 48.0 h след всяка доза. Плазмените проби са анализирани за кларитромицин в BAS Analytics (West Lafayette, Indiana) по утвърдена методика с високоефективна течна хроматография.

Фармакокинетични анализи

Стойностите на фармакокинетичните параметри на кларитромицин, включително C_{max} , T_{max} и $AUC_{0-\infty}$ са изчислени по универсални методи.

Средни профили плазмена концентрация/ време при изследване на еднократна доза са илюстрирани на фигура 1.

Фигура 1 илюстрира, че и трите състава на изобретението са фактически еквивалентни

при продължително освобождаване на кларитромицин за период от 24 h.

Таблица II обхваща фармакокинетичните резултати, получени след приложение на еднократна доза, в горното изследване.

Таблица 2

Състав	$C_{\max}(\mu\text{g/ml})$	$T_{\max}(\text{h})$	$AUC_{0-\infty}(\mu\text{g.h/ml})$
A	$1.19 \pm 0.60^*$	$5.0 \pm 1.7^*$	$15.0 \pm 6.5^*$
B	$1.33 \pm 0.70^{*\#}$	$5.5 \pm 2.4^*$	$15.1 \pm 6.5^*$
C	$1.01 \pm 0.48^*$	$5.5 \pm 2.2^*$	$14.8 \pm 7.5^*$
Контролна таблетка	2.57 ± 0.70	2.2 ± 0.5	17.7 ± 5.6

*Статистически значително по-различна стойност спрямо таблетка с незабавно освобождаване

#Статистически значително по-различна стойност спрямо състави A и C при логаритмичен анализ

Статистически анализ

За $C_{\max}$, AUC_{0-24} , $T_{\max}$ и логаритмите на $C_{\max}$ и AUC_{0-24} е проведен вариационен анализ (ANOVA) с последователност на пациентите в серията, период и състав като източници на вариация. Ефектите за пациентите са произволни, а всички останали ефекти са фиксирани. В рамките на ANOVA съставите са сравнени по двойки, за всеки тест при концентрация 0.05. Също в рамките на ANOVA е определен логаритъма на AUC_{0-24} био- 30 еквивалент на съставите с продължително освобождаване спрямо контролните състави с не-

забавно освобождаване, при използване на методика с две едностранни теста при 90% интервал на доверие. Интервалите на доверие са получени при експониране на крайните точки на интервалите на доверие за разликата на средните логаритми.

На Таблица III са дадени определените точки относителна биологична усвояемост при 90% интервал на доверие за процедура с два едностранни теста от анализ на логаритмично трансформирана AUC_{0-24} . 35

Таблица III

Сравнение на съставите	Относителна биологична усвояемост	
	Определена точка	90% интервал на доверие
A / контрола	0.815	0.737-0.902
B / контрола	0.835	0.755-0.925
C / контрола	0.787	0.711-0.871

Централните стойности на AUC_{0-4} са по-ниски за трите състава с продължително освобождаване спрямо тези на контролната таблетка с незабавно освобождаване. По-ниските стойности и последната T_{max} стойност показват, че всички състави с продължително освобождаване и вариращ тегловен процент на полимера, осигуряват продължително освобождаване на кларитромицин *ин vivo*.

По-ниските стойности за съставите с продължително освобождаване показват, че прилагането на еднократна доза от 500 mg при условия без диета води до намаляване на степента на адсорбция на кларитромицин спрямо контролна таблетка с незабавно освобождаване.

Изследване на многократни дози

Включени са двадесет и четири (24) възрастни пациенти, като 23 от тях завършват всички фази на изследването. За 23-те, завършили изследването пациенти (19 мъже, 4 жени), средната възраст е 30 години (от 20 до 47 години), средното тегло 72 kg (от 51 до 87 kg) и средната височина 176 cm (от 159 до 189.5 cm).

Дозираните форми с кларитромицин включват таблетки по 500 mg с продължително освобождаване от Пример 1, съответно съдържащи 10% или 20% тегл. К 100 LV и контролна таблетка от 500 mg с незабавно освобождаване (BIAXIN).

Изследването е проведено при еднократна и многократни дози по отворена, произволна, състояща се от три периода комбинирана схема.

Режим А

Еднократна доза таблетки по 1000 mg със състав А с продължително освобождаване (две таблетки по 500 mg) се прилага сутринта на първия ден. От третия ден се прилага режим при многократна доза кларитромицин 1000 mg (две таблетки по 500 mg) всяка сутрин в продължение на три дни (дни 3-5).

Режим В

Еднократна доза от 1000 mg на таблетки със състав В с продължително освобождаване (две таблетки по 500 mg) се прилага сутринта на първия ден. От третия ден се прилага режим при многократна доза от 1000 mg кларитромицин (две таблетки по 500 mg) всяка сутрин в продължение на три дни (дни 3-5).

Режим С

Еднократна доза от 500 mg таблетки (BIAXIN) с незабавно освобождаване се прилага сутринта

на първия ден. От третия ден се прилага режим при многократна доза контролна таблетка BIAXIN 500 mg на всеки дванадесет часа в продължение на три дни.

Сутрешната доза се прилага 30 min след закуска. Вечерната доза се прилага 30 min след вечеря.

Използвани са периоди за пречистване най-малко от една седмица, разделящи последната доза от първата доза на следващия период.

Седем (7) ml кръвни проби се събират преди дозата от първия ден (0 часа) и 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0, 16.0, 24.0, 36.0 и 48.0 h след дозата. За режим С 12-часовата проба се събира 5 min преди вечерната доза на 5-ия ден. Плазмата от всяка кръвна проба се разделя на две части: приблизително по 5 ml за теста и оставащата проба за високоефективния течнороматографски (BETX) анализ. Плазмените проби са анализирани за кларитромицин от BAS Analytics (West Lafayette, Indiana) по утвърдена BETX методика.

Фармакокинетичен анализ

Определеният фармакокинетичен параметър е изчислен по универсална методика. За данните от първия ден, определените параметри включват C_{max} , T_{max} , AUC_{0-2} или AUC_{0-48} и $t_{1/2}$. За данните от 5-ия ден, определените параметри включват C_{max} , T_{max} , AUC_{0-24} и DFL.

Статистически анализ

Статистически анализ на данните от биологичния тест не е проведен. Вариационен анализ (ANOVA) е проведен за първия ден и за 5-ия ден на фармакокинетичните променливи, повлияни от режима, периода, серията и последователността на пациентите в серията. Стойностите на C_{max} и AUC_{0-2} за режим С са нормализирани спрямо 1000 mg доза. За стойностите на AUC и T_{max} за първия ден и 5-ия ден и DFL стойностите за 5-ия ден за двата анализа са използвани логаритмични трансформации. Всеки от режимите А и В е сравнен с контролния режим С при концентрация 0.05. В рамките на ANOVA AUC стойностите за 5-ия ден, еквивалентен на съставите на изобретението с продължително освобождаване към контролната таблетка с незабавно освобождаване са оценени по методика, използваща два едностранни теста при 90% интервал на доверие.

Профилите на средна плазмена концент-

рация/време при изследването на многократни дози е илюстрирано на фиг. 2.

Таблица IV обобщава фармакокинетични-

те параметри (ср. $\pm$ SD) за 5-ия ден, определени за състави с кларитромицин с продължително и незабавно освобождаване.

Таблица IV

Състав	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (h)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g/ml}$)	Флуктацио-нен индекс
A	$2.45 \pm 0.69^*$	0.70 ± 0.37	$8.6 \pm 4.4^*$	39.6 ± 12.8	$1.11 \pm 0.31^{*†}$
B	$2.66 \pm 0.87^*$	0.67 ± 0.39	$6.9 \pm 3.3^*$	40.2 ± 13.8	$1.24 \pm 0.37^*$
Контрола (незабавно освобождаване)	3.21 ± 0.78	0.78 ± 0.29	1.9 ± 0.6	40.8 ± 11.8	1.47 ± 0.26

*Статистически значителна разлика спрямо контролата (състав с незабавно освобождаване).
Статистически значителна разлика спрямо режим B.

На Таблица V са дадени изчислените точки AUC_{0-24} на относителната биологична усвояемост при 90% интервал на доверие за процедури

с два едностранни теста за 5-ия ден. Представените резултати се отнасят за логаритмично трансформирани AUC_{0-24} стойности на кларитромицин.

Таблица V

Сравнение на съставите	Относителна биологична усвояемост	
	Изчислена точка	90% Интервал на доверие
A / контрола	0.964	0.893 – 1.039
B / контрола	0.970	0.899 – 1.046

Изследването е показало, че многократни дози в условия без диета и на 10% и 20% полимерни състави с продължително освобождаване, са биоеквивалент на контролната таблетка с незабавно освобождаване по отношение на AUC_{0-24} . Значително по-ниските централни най-важни стойности на C_{max} и стойности за T_{max} предполагат, че и двата състава осигуряват продължително освобождаване на кларитромицин ин vivo. Значително по-ниската DFLs показва, че флуктоацията на плазмената концентрация е по-малка за режимите, включващи таблетките с продължително освобождаване спрямо режим с таблетка с незабавно освобождаване. Освен това, значително по-ниската DFL за режим A в сравнение с режим B показва, че плазмената концентрация от таблетката с 20% полимер има по-

ниска флуктоация от тази с 10% полимер.

Странични ефекти

Страничните ефекти, включващи вкусово извращение (профил на вкуса), са изследвани в режим на многократни дози, описан по-горе.

Изследване на многократни дози

Състави A и B (Пример 1, таблетки по 500 mg) и контролна таблетка BIAxin по 500 mg са приложени към здрави пациенти в режим на многократни дози, както е описано по-горе.

Състави на изобретението

Еднократна доза (2 x 500 mg) на състави A и B от Пример 1 е приложена към пациенти, последвано от 48 период за пречистване. Многократни дози са приложени сутрин при режим 2 x 500 mg, веднаж дневно, последвано от тридневен период за пречистване.

Справка

Еднократна доза на таблетка BIAxin 500 mg е приложена към пациенти, последвано от 48-часов период на пречистване. Многократни дози таблетки по 500 mg са приложени два пъти на 5 ден, последвано от тридневен пречистване.

Страничните ефекти върху организма като цяло, кардиоваскуларната система, храносмилателната система, нервната система, дихателната система, кожата и принадлежностите и особените усещания са измерени чрез мониторинг на пациентите през еднакви интервали. Пациентите, съобщили еднакви оплаквания за периода повече от един път са броени еднократно за периода.

Резултатите от страничните ефекти са дадени на Таблица VI.

От Таблица VI е очевидно, че страничните ефекти по отношение на храносмилателната, нервната и дихателната система, обикновено свързани с BIAxin, се намаляват при таблетки с продължително освобождаване. Вкусовото извращение е значително по-малко за съставите на изобретението. Логично е да се предполага, че намалените странични ефекти, по конкретно вкусовото извращение, ще доведат до по-добра поносимост и по-голям брой завършили предписания режим на лечение.

Таблица VI

Система на тялото COSTART TERM	Режим на дозиране		
	A (N _m 24)	B (N _m 23)	Контрола (N _m 23)
	% тотален брой пациенти		
Общо	9 (37.5%)	10 (43.5%)	11 (47.8%)
Тяло като цяло	6 (25.0%)	3 (13.0%)	1 (4.3%)
Безсилие	2 (8.3%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
Тръпки	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
Главоболис	2 (8.3%)	2 (8.7%)	0 (0.0%)
Ригидност на врата	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Болка	2 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
Кардиоваскуларна система	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Хипертензия	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Храносмилателна система	4 (16.7%)	4 (17.4%)	4 (17.4%)
Абдоминална болка	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Констипация	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)
Диария	2 (8.3%)	3 (13.0%)	1 (4.3%)
Диспепсия	2 (8.3%)	2 (8.7%)	1 (4.3%)
Флатуленция	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
Гадене	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
Нервна система	0 (0.0%)	1 (4.3%)	2 (8.7%)
Деперсонализация	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
Хиперстезия	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (4.3%)
Безсъние	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
Сомноленция	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)

Дихателна система	1 (4.2%)	1 (4.3%)	3 (13.0%)
Увеличена кашлица	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Хълцане	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)
Фарингит	0 (0.0%)	1 (4.3%)	2 (8.7%)
Ринит	1 (4.2%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
Кожа	0 (0.0%)	2 (8.7%)	2 (8.7%)
Кожен обрив	0 (0.0%)	1 (4.3%)	1 (4.3%)
Кожни смущения	0 (0.0%)	1 (4.3%)	2 (8.7%)
Особени усещания	3 (12.5)	3 (13.0%)	6 (26.1)
Смущения в очите	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0 (0.0%)
Вкусово извращение	3 (12.5)	2 (8.7%)	6 (26.1)

Сравнителен пример 3

Резултатите от сравнителното фармакокинетично изследване на състав А с контролирано освобождаване и съпътстваща заявка на U.S. Patent Application S. No. 08/574,877, подадена на 19 декември 1995, сравнени с BIAXIN с незабавно освобождаване, са дадени на Таблица VII.

Средните DFL стойности за състав с контролирано освобождаване и незабавно освобождаване са значително близки, както може да се види от Таблицата с.f. 1.800 ± 0.572 (контроли-

рано освобождаване) и 1.900 ± 0.616 (незабавно освобождаване).

Средната DFL стойност на състава на изобретението е статистически по-ниска от тази за ин виво профила с незабавно освобождаване. По-ниската стойност на DFL показва, че съставите на изобретението с продължително освобождаване осигуряват по-малко променливи концентрации на кларитромицин през деня спрямо тези с незабавно освобождаване и съставите с поддържащо освобождаване.

Таблица VII

PK-параметър		Кларитромицин 1000 mg веднаж дневно (Състав А)		Кларитромицин 500 mg Контрола (BIAXIN)		Изчисл. точка	90% Интервал на доверие
		Ср. ^a	S.D. ^b	Ср. ^a	S.D. ^b		
AUC ₀₋₂₄	Мерна единица (µg·h/ml)	27.298	10.086	28.256	10.770	97.4	86.9-109.2
C _{max}	(µg/ml)	2.432	0.905	21.701	0.785	89.0	78.2-101.3
T _{max}	(h)	5.217	1.858	2.043	0.706		
C _{min}	(µg/ml)	0.469	0/292	0.597	0.241	71.7	60.0-85.7
DFL		1.800	0.572	1.900	0.616		

a ср. аритметично

b стандартно отклонение

c дефинирано като отношение на ср.геометрично на опита спрямо контролата

Патентни претенции

1. Фармацевтичен състав с продължително освобождаване на кларитромицин в гастроинтестиналния тракт, за орално приложение, характеризиращ се с това, че съдържа:

- 50 тегл. % кларитромицин
- 10 тегл. % хидроксипропилметилцелулоза
- 36 тегл. % лактозен монохидрат
- 3 тегл. % талк USP
- 1 тегл. % магнезиев стеарат

2. Фармацевтичен състав с продължително освобождаване на кларитромицин в гастроинтестиналния тракт, за орално приложение, характеризиращ се с това, че съдържа:

- 50 тегл. % кларитромицин
- 20 тегл. % хидроксипропилметилцелулоза
- 26 тегл. % лактозен монохидрат

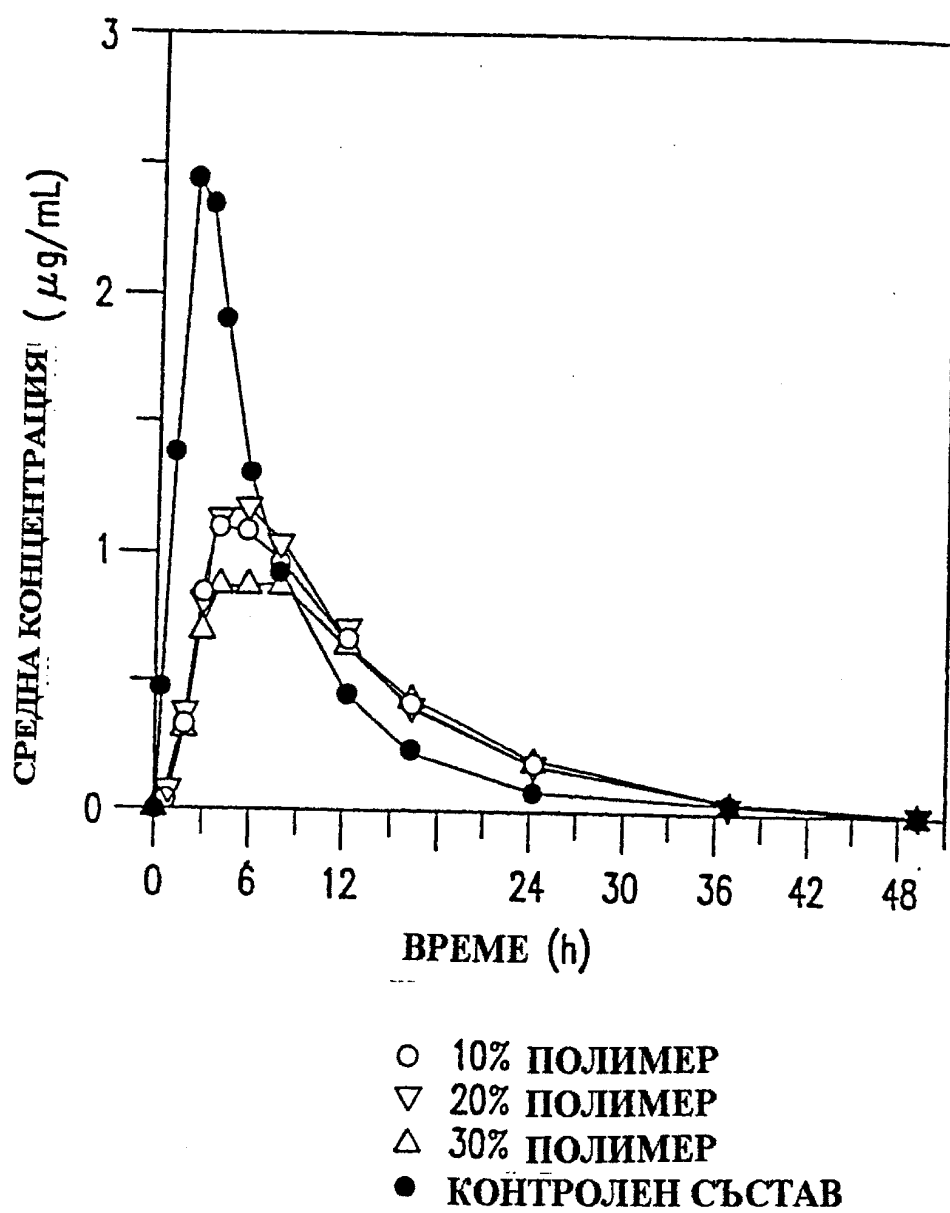
3 тегл. % талк USP

1 тегл. % магнезиев стеарат

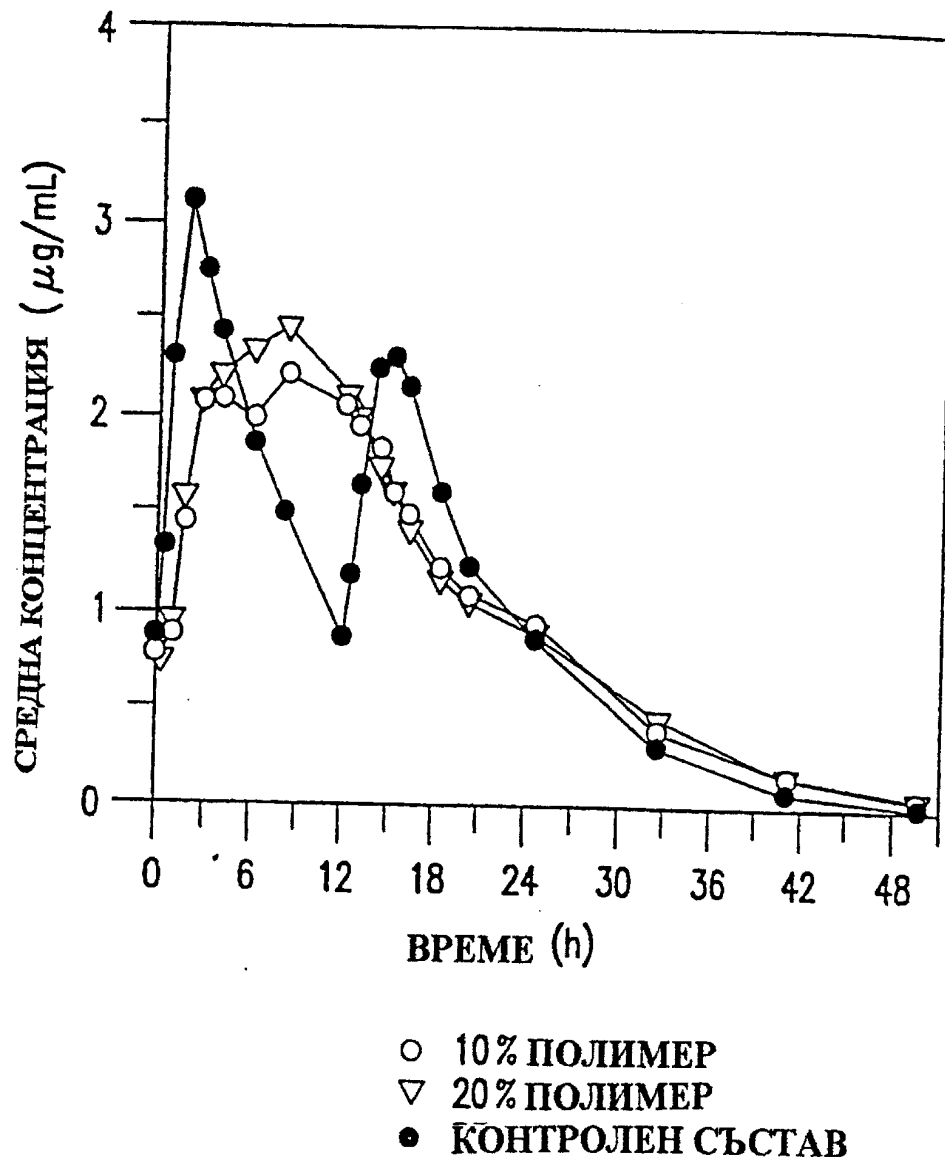
3. Използване на кларитромицин и фармацевтично приемлив хидрофилен водноразтворим полимер за производство на фармацевтичен състав за орално приложение, съгласно претенция 1, за продължително освобождаване в гастроинтестинална среда за лечението на бактериална инфекция при бозайници.

4. Използване на кларитромицин и фармацевтично приемлив хидрофилен водноразтворим полимер за производство на фармацевтичен състав за орално приложение, съгласно претенция 2, за продължително освобождаване в гастроинтестинална среда за лечението на бактериална инфекция при бозайници.

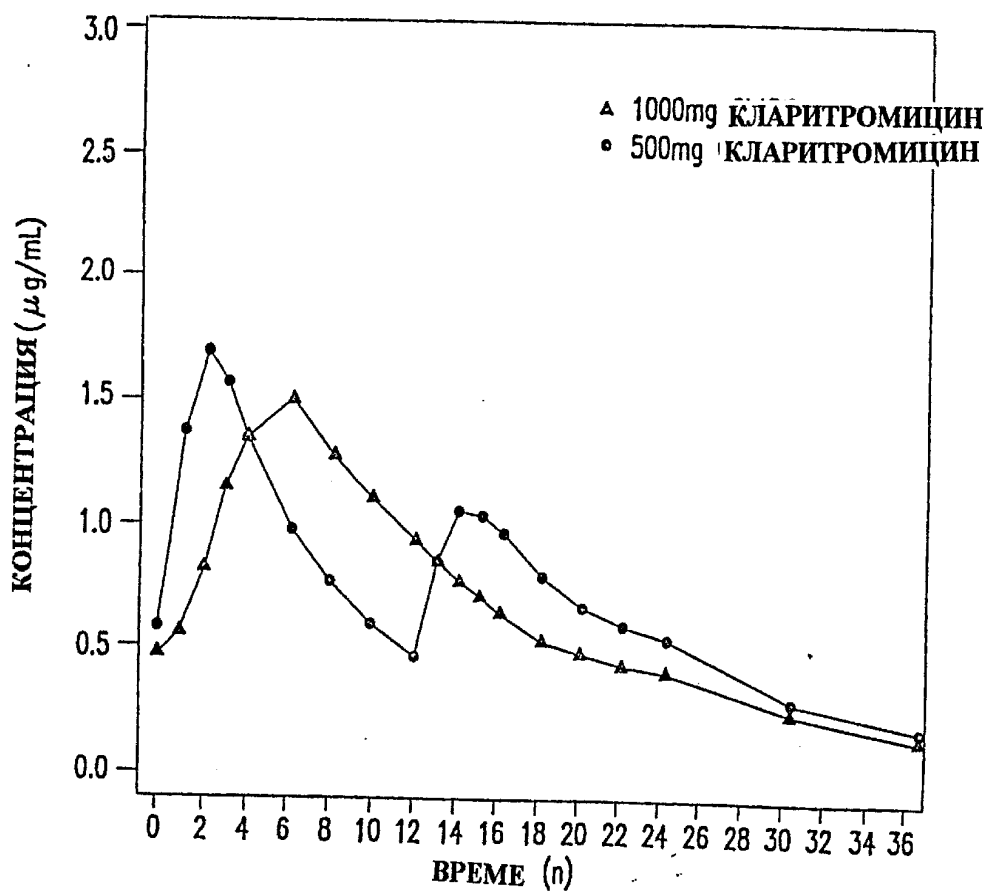
Приложение: 3 фигури



ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р. Йовович

Редактор: Р. Георгиева

Пор. № 63657

Тираж: 40 ЮР