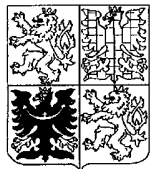


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 06.03.1998

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 11.04.1997

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1997/838900

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 12.01.2000
(Věstník č. 1/2000)

(86) PCT číslo: PCT/US98/04373

(87) PCT číslo zveřejnění: WO98/46239

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 3471

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/7036

A 61 K 9/22

A 61 P 1/00

(71) Přihlašovatel:

ABBOTT LABORATORIES, Abbot Park, IL,
US;

(72) Původce:

Al-Razzak Laman A., Highland Park, IL, US;
Crampton Sheri L., Gurnee, IL, US;
Gustavson Linda E., Evanston, IL, US;
Hui Ho-Wah, Libertyville, IL, US;
Milman Nelly, Skokie, IL, US;
Semla Susan J., Evanston, IL, US;

(74) Zástupce:

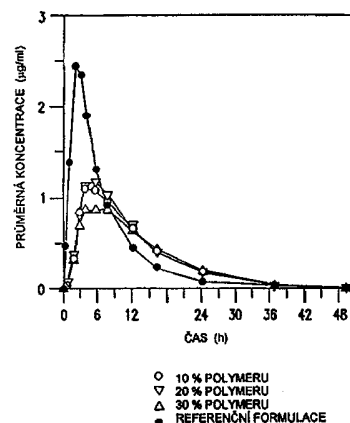
Jirotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,
170 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Formulace derivátů erythromycinu s
prodlouženým uvolňováním**

(57) Anotace:

Je popisována farmaceutická kompozice pro prodloužené uvolňování erythromycinového derivátu v gastrointestinálním prostředí. Kompozice obsahuje erythromycinový derivát a farmaceuticky přijatelný polymer tak, že po orálním podání a polknutí vyvolává kompozice statisticky významně nižší C_{max} v plasmě než kompozice erythromycinového derivátu s bezprostředním uvolněním, zatímco biovyužitelnost a minimální koncentrace zůstává po vícenásobném dávkování v podstatě ekvivalentní s kompozicí erythromycinového derivátu s bezprostředním uvolněním. Kompozice podle vynálezu má zlepšený chuťový profil a snížené gastrointestinální vedlejší účinky ve srovnání s kompozicí s bezprostředním uvolňováním.



FORMULACE DERIVÁTŮ ERYTHROMYCINU S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM

Oblast techniky

Předložený vynález se týká farmaceutických komposic derivátů erythromycinu s prodlouženým uvolňováním aktivní sloučeniny v gastrointestinálním prostředí. Zvláště pak se týká farmaceutických komposic clarithromycinu, které jsou denně polykány jako jednotlivé orální aplikace.

Dosavadní stav techniky

Erythromycin a jeho deriváty jsou známy pro svoji antibakteriální aktivitu proti řadě organismů nebo aktivitu při řadě indikací a typicky jsou podávány jako komposice s bezprostředním uvolňováním (IR), dvakrát až třikrát za den v režimu od 10 do 14 dní. Tyto sloučeniny mají hořkou chuť. Zejména 6-O-methoxyerythromycin A (clarithromycin) má hořkou kovovou chuť, která může vyústit ve špatné vyhovování režimu podávání nebo ve výběr jiného, možná méně účinného, terapeutického činidla.

Jeden z přístupů zlepšit nevyhovění režimu podávání bylo vyvinout tuhé preparáty s kontrolovaným uvolňováním, které mají tyto erythromycinové deriváty v alginátové matrici obsahující ve vodě rozpustný alginát a komplexní sůl alginové kyseliny mající jeden kation, který poskytuje rozpustnou alginátovou sůl a jiný kation, který sám poskytuje nerozpustnou alginátovou sůl. Tyto formulace jsou popsány v U.S. patentu 4,842,866, vydaném 27. června 1989. Avšak *in vivo* studie na zvířatech ukázaly, že reprodukovatelně biovyužitelné formulace s kontrolovaným uvolňováním nejsou možné za použití alginátů nebo jakýchkoliv jiných monolitických hydrogelových tablet.

K překonání některých problémů spojených s formulacemi popsány v U.S. patentu 4,842,866 byly pro špatně rozpustná základní léčiva jako jsou erythromycinové deriváty včetně clarithromycinu, vyvinuty zlepšené formulace s kontrolovaným uvolňováním a popsány ve společně vlastněné, současně projednávané U.S. patentové přihlášce pořadového čísla 08/574,877, podané 19. 12. 1995. Formulace popisované v patentové přihlášce zahrnují rozpustné základní

lécivo a citronovou kyselinu v alginátové matrici. Formulace se podávají jedenkrát za den a jsou zaměřeny na vzrůst biovyužitelnosti aktivní ingredience tak, že je bioekvivalentní dvakrát za den podávaným komposicím s běžným bezprostředním uvolňováním. Avšak tyto komposice s kontrolovaným uvolňováním nemají za cíl minimalisovat nepříznivé účinky spojené s gastrointestinálními (GI) potížemi včetně nausey a zvracení a fenoménů popisovaných jako zkažení chuti.

Jedním přístupem zaměřeným na špatnou chuť bylo vyvinout přijatelné, chutné, kapalně orální formy dávkování těchto léčiv, jak je popsáno v U.S. patentu 4,808,411, vydaném 28. února 1989. Tyto formulace se však podávají dvakrát za den v údobí od 10 do 14 dnů a nejsou zaměřeny na frekvenci a trvání režimu podávání nebo nepříznivé účinky spojené s GI potížemi. Proto stále ještě trvá potřeba vyvinout farmaceutickou komposici, která minimalisuje nepříznivé účinky popsané nahoře a zajišťuje takový stupeň kontroly koncentrace léčiva v plasmě, který je ekvivalentní nebo lepší než (IR) tablety nebo kapalně formulace běžně používané.

Podstata vynálezu

Bylo zjištěno, že formulace s prodlouženým uvolňováním (ER) podle tohoto vynálezu, které obsahují farmaceuticky přijatelný polymer, poskytují prodloužené uvolňování clarithromycinu *in vivo*, když jsou podávány jednou za den. Maximální koncentrace ($C_{\max}$) clarithromycinu v plasmě jsou statisticky významně nižší než IR formulace podávaná dvakrát za den a plocha pod časovou křivkou závislosti koncentrace na čase v plasmě (AUC) a minimum koncentrace v plasmě přetrvává přes 24 hodin. Na rozdíl od formulací pro kontrolované uvolňování popsaných v souběžně projednávané U.S. patentové přihlášce pořadového čísla 08/574,877, podané 19. prosince 1995, nejsou $C_{\max}$ hodnoty statisticky významně odlišné od hodnot pro IR formulace. A poněvadž je AUC_{0-24} uchováno, $C_{\min}$ je pro formulace s kontrolovaným uvolňováním vzhledem k IR formulacím statisticky významně nižší. Komposice podle vynálezu mají překvapivě dvojnásobné až trojnásobné snížení v počtech výskytu zkažení chutí ve srovnání s IR formulací.

Z jednoho hlediska se předložený vynález týká farmaceutické komposice pro prodloužené uvolňování erythromycinového derivátu v gastrointestinálním prostředí, obsahující derivát erythromycinu a farmaceuticky přijatelný polymer, takže po

polknutí indukuje komposice statisticky významně nižší průměrný index fluktuace v plasmě než komposice erythromycinového derivátu s bezprostředním uvolňováním, zatímco biovyužitelnost zůstává v podstatě ekvivalentní s tou, kterou má komposice erythromycinového derivátu s bezprostředním uvolňováním.

Z jiného hlediska se předložený vynález týká farmaceutické komposice pro prodloužené uvolňování erythromycinového derivátu v gastrointestinálním prostředí, obsahující erythromycinový derivát a farmaceuticky přijatelný polymer, tak že po polknutí jsou maximální vrcholy koncentrací erythromycinového derivátu statisticky významně nižší než ty, které způsobuje farmaceutická komposice s bezprostředním uvolňováním, a plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase a minimální koncentrace plasmy jsou v podstatě ekvivalentní jako u farmaceutické komposice s bezprostředním uvolňováním.

Ještě dále z jiného hlediska se předložený vynález týká způsobu využití farmaceutické komposice s prodlouženým uvolňováním obsahující erythromycinový derivát a farmaceuticky přijatelný polymer, zahrnujícího podávání komposice v efektivním množství pro potírání bakteriální infekce u savců, jímž zůstává zachována plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase ekvivalentní té, kterou způsobuje komposice erythromycinového derivátu s bezprostředním uvolňováním.

Ještě z dalšího hlediska je předložený vynález farmaceutickou komposicí s prodlouženým uvolňováním obsahující erythromycinový derivát a farmaceuticky přijatelný polymer, kde komposice má zlepšený chuťový profil ve srovnání s formulací pro bezprostřední uvolňování.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 osvětluje profily závislosti střední koncentrace na čase, v plasmě *in vivo* po jednotlivé dávce tří 500 mg ER tablet obsahujících clarithromycin a 10 hm.%, 20 hm. % nebo respektive 30 hm.% hydroxypropylcelulosity K 100 LV ve srovnání s 500 mg tabletou IR clarithromycinu.

Obrázek 2 objasňuje profily závislosti střední koncentrace na čase v plasmě *in vivo* po násobných dávkách každé ze dvou ER tablet obsahujících 10 % nebo respektive 20 % hydroxypropylcelulosity K 100 LV ve srovnání s referenční tabletou. Dávkové formy zahrnovaly dvě 500 mg ER tablety podávané jednou denně nebo

respektive jednu IR 500 mg clarithromycinu podávanou každých 12 hodin, aplikované po tři dny s jídlem.

Obrázek 3 ilustruje profily závislosti střední koncentrace na čase v plasmě *in vivo* po násobných dávkách 1000 mg clarithromycinu jednou za den (není příklad vynálezu) a IR dávkách 500 mg dvakrát za den.

Podrobný popis vynálezu

"500 mg nebo 1000 mg" jak se zde používá, znamená vydatnost směsi v tabletě, která obsahuje 500 mg clarithromycinu nebo respektive dávku podávanou jako 2 x 500 mg clarithromycinu.

" $C_{\max}$ ", jak se zde používá, znamená maximální koncentraci derivátu erythromycinu v plasmě, způsobenou polknutím sloučeniny podle vynálezu nebo srovnáním s IR.

" $C_{\min}$ ", jak se zde používá, znamená minimální koncentraci derivátu erythromycinu v plasmě, způsobenou polknutím sloučeniny podle vynálezu nebo srovnávací IR formulace.

" C_{avg} ", jak se zde používá, znamená průměrnou koncentraci v intervalu 24 hodin.

" $T_{\max}$ ", jak se zde používá, znamená čas do maximální pozorované koncentrace v plasmě.

"AUC", jak se zde používá, znamená plochu pod křivkou závislosti koncentrace na čase v plasmě, jak byla vypočítána metodou lichoběžníků v celém 24-hodinovém intervalu pro všechny formulace.

"Stupeň fluktuace (DFL)", jak se zde používá, je vyjadřován jako $DFL = (C_{\max} - C_{\min})/C_{\text{avg}}$.

"Derivát erythromycinu" jak se zde používá, znamená erythromycin, který nemá skupiny substituentů, nebo má v organické syntéze obvyklé skupiny substituentů na místě vodíkového atomu hydroxyskupin a/nebo methylskupinu ve skupině 3'-dimethylamino, který byl připraven konvenčním způsobem.

"Farmaceuticky přijatelný", jak se zde používá, znamená sloučeniny, které jsou v rámci úsudku lékaře vhodné k použití ve styku s tkáněmi člověka a nižších živočichů, aniž by vyvolaly toxicitu, podráždění, alergickou odezvu a podobné, s přiměřeným poměrem prospěch/riziko, a účinné pro zamýšlené použití v chemoterapii a profylaxi antimikrobiálních infekcí.

"Nepříznivé účinky", jak se zde používá, znamenají ty fyziologické účinky na různé systémy v těle, jako jsou kardiovaskulární systémy, nervový systém, trávicí systém a tělo jako celek, které individuálnímu subjektu způsobují bolest a potíže.

"Zkažená chuť", jak se zde používá, znamená vnímání hořké kovové chuti obvykle spojené s deriváty erythromycinu, zejména s clarithromycinem.

Farmaceutická kompozice podle vynálezu zahrnuje farmaceuticky účinnou složku a farmaceuticky přijatelný polymer. Farmaceuticky účinnou složkou je derivát erythromycinu. Preferovaným derivátem erythromycinu je O-methoxyerythromycin A, známý jako clarithromycin. Množství derivátu erythromycinu v kompozici kolísá od kolem 45 hm.% do kolem 60 hm.%. Výhodnější je, když kompozice obsahuje kolem 50 hm.% erythromycinového derivátu.

Farmaceuticky přijatelný polymer je ve vodě rozpustný hydrofilní polymer vybraný ze skupiny, kterou tvoří polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa, methylcelulosa, kopolymery vinyl acetát/kyselina krotonová, kopolymery kyseliny methakrylové, kopolymery maleinanhydrid/methylvinylether a jejich deriváty a jejich směsi. Výhodné je polymer vybrat mezi hydroxypropylcelulosou, hydroxypropylmethylcelulosou a methylcelulosou. Výhodnějším polymerem je hydroxypropylmethylcelulosa. Nejvhodnějším polymerem je hydroxypropylmethylcelulosa o nízké viskozitě, s viskositou v rozsahu od kolem 50 mPas do asi 200 mPas. Nejvíce preferovaným polymerem o nízké viskozitě je hydroxypropylmethylcelulosa s viskositou kolem 100 mPas, obchodně dostupná pod obchodním názvem Methocel™ K 100 LV od The Dow Chemical Company.

Množství polymeru v kompozici se obvykle různí od kolem 5 hm.% do kolem 30 hm.% kompozice. Výhodné množství polymeru bývá různé od kolem 10 hm.% do kolem 35 hm.% kompozice. Nejvýhodnější množství polymeru kolísá od kolem 10 hm.% do kolem 30 hm.% polymeru.

Kompozice podle vynálezu zahrnuje dále farmaceuticky přijatelné excipienty a/nebo plniva a nastavovadla jako laktosu, škroby, glukosu, sacharosu, mannitol a křemičitou kyselinu, lubrikanty jako mastek, stearát vápenatý, stearát hořečnatý, tuhé polyethylenglykoly, laurylsulfát sodný a jejich směsi.

Množství lubrikantů se obvykle různí od kolem 0,5 hm.% do kolem 10 hm.% kompozice. Vhodnými používanými lubrikanty jsou stearát hořečnatý a mastek v celkovém množství v rozmezí od kolem 1,0 % do kolem 4,0 % hmotnosti kompozice.

Množství plniv a nastavovadel je různé od kolem 10 % do kolem 40 % hmotnosti komposice.

Zvlášť preferovaná komposice pro prodloužené uvolňování účinné sloučeniny z ní obsahuje:

kolem 500 mg clarithromycinu a

od 100 do 300 mg Methocelu K 100 LV.

Formulace se obvykle připravují mísením polymeru, plniva, erythromycinového derivátu a dalších excipientů za sucha a následujícím granulováním směsi za použití vody dokud se nedosáhne správné granulace. Granulace se provádí metodami v oboru běžnými. Vlhké granule se suší v sušičce s fluidním ložem, prosejí a upraví na vhodnou velikost. Aby se získala finální formulace, smísí se se suchým granulátem lubrikační činidla.

Komposice podle vynálezu mohou být podávány orálně ve formě tablet, pilulek nebo suspensí. Tablety mohou být připravovány v oboru známými technikami a obsahují terapeuticky užitečné množství erythromycinového derivátu a takové excipienty, jež jsou nezbytné pro vytvoření tablety takovými technikami. Tablety a pilulky mohou být navíc připravovány s enterosolventními povlaky a jinými, uvolňování kontrolujícími povlaky za účelem ochrany proti světlu a polykatelnosti. Potah může být zbarven farmaceuticky akceptovaným barvivem. Množství barviva a dalších excipientů v potahovací kapalině se může různit a nebude ovlivňovat chování tablet s prodlouženým účinkem. Potahovací kapalina obvykle obsahuje filmotvorné polymery jako hydroxypropylcelulosu, hydroxypropylmethylcelulosu, estery nebo ethery celulosy, akrylový polymer nebo směs polymerů. Potahovací roztok je zpravidla vodný roztok obsahující dále propylenglykol, sorbitan monooleát, kyselinu sorbovou, plniva jako oxid titaničitý, farmaceuticky přijatelné barvivo.

Kapalné formy dávek pro orální podávání mohou zahrnovat farmaceuticky přijatelné emulze, mikroemulze, roztoky, suspense, sirupy a tinktury obsahující inertní, v oboru obecně používaná ředidla jako je voda. Takové komposice mohou také obsahovat adjuvanty jako zvlhčovadla, emulsifikační a suspendační činidla a sladidla, ochucovací a parfémační činidla.

Denní dávka komposice podle tohoto vynálezu, podávaná pacientovi v jednotlivé dávce, může být v množství od 500 mg do 1000 mg jednou za den po pět až čtrnáct dní.

Farmakokinetická studie

Studie biovyužitelnosti pro formulace podle vynálezu může být provedena podáváním ER formulace ve formě tablet zdravým subjektům a měřením úrovně erythromycinového derivátu v plasmě v různých časových intervalech během dvacetičtyřhodinové periody.

Vzorky plasmy byly analyzovány na erythromycinový derivát u BAS Analytics (West Lafayette, Indiana) za použití ověřené, vysoce výkonné metody kapalinové chromatografie podobné té, která je popsána v literatuře. Viz na příklad Chu S-Y a spol., "Simultaneous determination of clarithromycin and 14(R)-hydroxycarithromycin in plasma and urine using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection", *J. Chromatog.*, **571**, 199-208 (1991).

Nepříznivé účinky a chuťový profil

Nepříznivé účinky včetně oněch, které se vztahují k trávicímu systému, nervovému systému, dýchacímu ústrojí a zvláštním smyslům včetně špatné chuti byly stanovovány u subjektů po vícenásobných dávkách 1000 mg ER a respektive IR tablet za den. Nepříznivé účinky byly monitorovány, subjekty je spontánně vylíčily a byly zaznamenávány ve formě zápisu jednotlivých případů pro databasi studie.

Vynález bude jasněji pochopen z následujících příkladů provedení vynálezu, které jsou uvedeny pouze pro ilustraci a slouží k poskytnutí jasného pochopení vynálezu a osvětlení jeho různých provedení, právě tak jako jeho různých výhod.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava formulace

Methocel™ (K 100 LV) dostupný od The Dow Chemical Company byl vložen do mixeru a za sucha smísen s clarithromycinem. Za použití vody byla směs granulována dokud se nedosáhlo vlastní granulace. Granulát byl pak vysušen, prosát a upraven na vhodnou velikost.

Mastek a stearat hořečnatý byly prosáty a smíchány se suchým granulátem. Potom byl granulát vložen do násypky a stlačen do tablet. Potom byly tablety potaženy vodným potahem.

Byly připraveny různé formulace A, B a C podle nahoře popsané obecné metody. Kompozice tří různých formulací tablet jsou udány níže v Tabulce 1.

Tabulka 1

Ingredience	A mg/tableta	B mg/tableta	C mg/tableta
Voda (USP, čistěná)	Q.S.	Q.S.	Q.S.
Clarithromycin	500,00	500,00	500,00
Methocel K 100 LV Premium CR Grade*	200,00	100,00	300,00
Laktosa, monohydrát	260,00	360,00	160,00
Mastek, USP	30,00	30,00	30,00
Stearát hořečnatý	10,00	10,00	10,00

*Dostupný od The Dow Chemical Company

Příklad 2

Farmakokinetická studie formulace s prodlouženým uvolňováním

Studie biovyužitelnosti pro určení časového koncentračního profilu v plasmě byla provedena na zdravých subjektech. Studie byla vedena jako fáze I, jednodávková, otevřená, namátková, čtyřdobá, vyvážená křížová studie popsaná níže.

Jednodávková studie

Bylo zaregistrováno dvacet čtyři (24) zdravých dospělých subjektů a 23 splnilo všechny fáze studie. U 23 subjektů, které dokončily všechny fáze studie (12 mužů, 11 žen), byl průměrný věk 29 let (rozmezí: 19 až 49 let), průměrná hmotnost byla 69,0 kg (rozmezí: 51,5 až 85 kg) a průměrná výška byla 172 cm (157 až 192 cm).

500 mg tablety clarithromycinu s prodlouženým uvolňováním odpovídající formulacím A, B a C z příkladu 1 a 500 mg IR tableta clarithromycinu (referenční formulace), kterou běžně prodávají Abbott Laboratories pod obchodní značkou BIAxin™, byly podávány 23 zdravým subjektům.

Studie byla vedena podle jednodávkového, otevřeného, namátkového, čtyřdobého, křížového projektu, ve kterém každý subjekt obdržel jednotlivou 500 mg dávku clarithromycinu v údobí každých 30 minut po začátku snídane. Dávky oddělovaly vymývací periody v délce jednoho týdne.

Byly sbírány sedmi (7) ml vzorky krve před dávkováním (0 hodin) a po 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0, 16,0, 24,0, 36,0 a 48 hodinách po každé dávce. Vzorky plasmy byly analyzovány na clarithromycin u BAS Analytics (West Lafayette, Indiana) za použití ověřené, vysoce výkonné metody kapalinové chromatografie.

Farmakokinetické analýzy

Hodnoty pro farmakokinetické parametry clarithromycinu, včetně zjištěných $C_{\max}$, $T_{\max}$ a $AUC_{0-\infty}$ byly vypočteny pomocí standardních nekompartmentálních metod.

Průměrné časové profily koncentrace v plasmě pro jednodávkovou studii jsou uvedeny na obr. 1.

Obr. 1 ukazuje, že všechny tři formulace podle vynálezu jsou v podstatě ekvivalentní při prodlouženém uvolňování clarithromycinu ve 24 hodinové periodě.

Tabulka II shrnuje farmakokinetické výsledky získané po jednodávkové aplikaci v hořejší studii.

Tabulka II

Formulace	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{\max}$ (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	$1,01 \pm 0,48^*$	$5,5 \pm 2,2^*$	$14,8 \pm 7,5^*$
Referenční tableta	$2,57 \pm 0,70$	$2,2 \pm 0,5$	$17,7 \pm 5,6$

* Statisticky významně rozdílné od IR referenční tablety

Statisticky významně rozdílné od formulací A a C v analýze logaritmů

Statistické analýzy

Pro $C_{\max}$, $AUC_{0-\infty}$, $T_{\max}$ a logaritmy $C_{\max}$ a $AUC_{0-\infty}$ byla provedena analýza čtverců směrodatné odchylky (ANOVA) s posloupností, subjekt umístěný v posloupnosti, časový úsek a formulace jako zdroje variace. Účinky pro subjekty byly

náhodné a všechny ostatní účinky byly ustálené. V rámci ANOVA byly formulace srovnávány v páru, u každého testu při úrovni významnosti 0,05. V rámci ANOVA byla pro logaritmus $AUC_{0-\infty}$, stanovena také bioekvivalence ER formulace k referenční IR formulaci za použití postupu dvou jednostranných testů s intervaly 90 %-ní spolehlivosti. Intervaly spolehlivosti byly získány exponenciací konečných výsledků intervalů spolehlivosti pro rozdíl logaritmických hodnot.

Odhady výsledků relativní biovyužitelnosti a 90 %-ních intervalů spolehlivosti pro postup dvou jednostranných testů z analýzy logaritmicky transformovaného $AUC_{0-\infty}$ jsou uvedeny níže v Tabulce III.

Tabulka III

Srovnávání formulace	Relativní biovyužitelnost	
	Odhad výsledku	Interval 90 %-ní spolehlivosti
A versus reference	0,815	0,737 - 0,902
B versus reference	0,835	0,755 - 0,925
C versus reference	0,787	0,711 - 0,871

Střední hodnoty $AUC_{0-\infty}$ byly pro tři ER formulace nižší než pro IR referenční tablety. Nižší hodnoty $C_{\max}$ a zpožděnější hodnoty $T_{\max}$ naznačují, že všechny ER formulace s různými hmotnostními procenty polymeru poskytují prodloužené uvolňování clarithromycinu *in vivo*.

Nižší hodnoty $AUC_{0-\infty}$ pro ER formulace mohou naznačovat, že u jednotlivé 500 mg dávky podávané za podmínek bez půstu, byl snížen rozsah absorpce clarithromycinu proti tomu, který měla referenční IR tableta.

Vícedávková studie

Bylo zaregistrováno dvacet čtyři (24) zdravých dospělých subjektů a 23 splnilo všechny fáze studie. U 23 subjektů, které dokončily všechny fáze studie (19 mužů, 4 ženy), byl průměrný věk 30 let (rozmezí: 20 až 47 let), průměrná hmotnost byla 72 kg (rozmezí: 51 až 87 kg) a průměrná výška byla 176 cm (rozmezí: 159 až 189,5 cm).

Dávkové formy clarithromycinu představovaly 500 mg ER tablety z příkladu 1, obsahující 10 hm.% nebo respektive 20 hm.% K 100 LV a referenční 500 mg IR tabletu (BIAXIN).

Studie byla vedena podle jednodávkového a vícedávkového otevřeného randomizovaného třídobého zkříženého projektu.

Režim A

Ráno 1. dne byla podána jednotlivá 1000 mg dávka tablet ER formulace A (dvě 500 mg tablety). Počínaje 3. dnem byl každé ráno po tři dny (3. - 5. den) aplikován vícedávkový režim 1000 mg clarithromycinu (dvě 500 mg tablety).

Režim B

Ráno 1. dne byla podána jednotlivá 1000 mg dávka tablet ER formulace B (dvě 500 mg tablety). Počínaje 3. dnem byl každé ráno po tři dny (3. - 5. den) aplikován vícedávkový režim 1000 mg clarithromycinu (dvě 500 mg tablety).

Režim C

Ráno 1. dne byla podána jednotlivá 500 mg dávka IR tablet (BIAXIN). Počínaje 3. dnem byl každých dvanáct hodin po tři dny aplikován vícedávkový režim 500 mg referenčních tablet BIAXINu.

Nejméně jednotýdenní vymývací periody oddělovaly poslední dávku v jedné periodě od první dávky v následující periodě.

Byly sbírány sedmi (7) ml vzorky krve před dávkováním 1. den (0 hodin) a po 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0, 16,0, 24,0, 36,0 a 48 hodinách po každé dávce. Při režimu C byl 5. dne vzorek po 12 hodinách sebrán v 5 minutách před večerní dávkou. Plasma získaná z každého vzorku krve byla rozdělena na dvě části: přibližně 5 ml pro bioessay a zbytek vzorku pro analýzu kapalinovou chromatografií (HPLC) o vysoké účinnosti. Vzorky plasmy byly analyzovány na clarithromycin u BAS Analytics (West Lafayette, Indiana) za použití ověřené, vysoce výkonné metody kapalinové chromatografie.

Farmakokinetické analýzy

Odhady farmakokinetických parametrů byly vypočteny nekompartmentálními metodami. Pro data 1. dne odhadnuté parametry zahrnují $C_{\max}$, $T_{\max}$, $AUC_{0-\infty}$ nebo AUC_{0-48} a $t_{1/2}$. Pro data 5. dne zahrnují odhadnuté parametry $C_{\max}$, $T_{\max}$, $C_{\min}$, AUC_{0-24} a DFL.

Statistické analýzy

U dat bioessayů nebyly statistické analýzy provedeny. Analýzy čtverců směřodatné odchylky (ANOVA) byly provedeny pro farmakokinetické proměnné 1. dne a 5. dne s účinky pro režim, časový úsek, posloupnost a subjekt umístěný v posloupnosti. Hodnoty $C_{\max}$ a $AUC_{0-\infty}$ pro režim byly normalisovány na 1000 mg dávku. Pro hodnoty AUC a $C_{\max}$ 1. dne a 5. dne a pro hodnoty DFL 5. dne byla u obou analysovaných vzorků použita logaritmická transformace. Každý z režimů A a B byl srovnáván s referenčním režimem C s úrovní významnosti 0,05. V rámci ANOVA pro AUC hodnoty 5. dne byla stanovována ekvivalence ER formulace k referenční IR tabletě za použití postupu dvou jednostranných testů s intervaly 90 %-ní spolehlivosti.

Profily závislosti střední koncentrace v plasmě na čase pro studii vícenásobné dávky jsou ukázány na obr. 2.

Tabulka IV sumarizuje (průměr $\pm$ SD) odhady farmakokinetických parametrů 5. dne pro clarithromycin v ER a IR formulacích.

Tabulka IV

Formulace	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{\max}$ (h)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g.h/ml}$)	Index fluktuaace
A	$2,45 \pm 0,69^*$	$0,70 \pm 0,37$	$8,6 \pm 4,4^*$	$39,6 \pm 12,8$	$1,11 \pm 0,31^{*†}$
B	$2,66 \pm 0,87^*$	$0,67 \pm 0,39$	$6,9 \pm 3,3^*$	$40,2 \pm 13,8$	$1,24 \pm 0,37^*$
IR reference	$3,21 \pm 0,78$	$0,78 \pm 0,29$	$1,9 \pm 0,6$	$40,8 \pm 11,8$	$1,47 \pm 0,26$

• Statisticky významně rozdílné od referenční formulace

† Statisticky významně rozdílné od režimu B

Odhady výsledků relativní biovyužitelnosti a 90 %-ních intervalů spolehlivosti pro postup dvou jednostranných testů z AUC_{0-24} 5. dne jsou uvedeny níže v Tabulce V. Uvedené výsledky jsou pro logaritmicky transformované hodnoty AUC_{0-24} .

Tabulka V

Srovnávání formulace	Relativní biovyužitelnost	
	Odhad výsledku	Interval 90 %-ní spolehlivosti
A versus reference	0,964	0,893 - 1,039
B versus reference	0,970	0,899 - 1,046

Pro tuto vícedávkovou studii za podmínek nehladovění byly vzhledem k AUC_{0-24} obě ER formulace, s 10 % polymeru i 20 % polymeru, bioekvivalentní referenční IR tabletě. Významně nižší střední hodnoty C_{max} a zpožděnější hodnoty T_{max} naznačují, že obě formulace poskytují prodloužené uvolňování clarithromycinu *in vivo*. Významně nižší DFL naznačují, že koncentrace plasmy fluktuují méně pro režimy s ER tabletami než pro režim s IR tabletou. Navíc významně nižší DFL u režimu A ve srovnání s režimem B indikuje, že koncentrace plasmy z tablet s 20 % polymeru fluktuují méně než u tablet s 10 % polymeru.

Nepříznivé účinky

U vícedávkových režimů popisovaných nahoře byly studovány nepříznivé účinky včetně špatné chuti (chuťový profil).

Vícedávková studie

Formulace A a B z příkladu 1 (500 mg tablety) a IR BIAXIN (reference) 500 mg tableta byly podávány zdravým subjektům ve vícedávkovém režimu jak je nahoře popsáno.

Formulace podle vynálezu

Jednotlivá dávka (2 x 500 mg) formulací A a B z příkladu 1 byla podávána subjektům a následována vymývací periodou 48 hodin. Vícenásobné dávkování ráno při režimu 2 x 500 mg jednou za den, bylo následováno vymýváním po tři dny.

Reference

Jednotlivá dávka 500 mg IR BIAXINU byla podána subjektům a následovala 48 hodinová vymývací perioda. Vícenásobné dávkování 500 mg tabletami dvakrát za den bylo následováno vymýváním po tři dny.

Nepříznivé účinky na tělo jako celek, kardiovaskulární systém, trávicí systém, nervový systém, dýchací ústrojí, kůže a příslušenství a speciální smysly byly zjišťovány monitorováním subjektů v pravidelných časových intervalech. Subjekty, které hlásily tytéž COSTART termíny více než jedenkrát byly pro tyto COSTART termíny započítávány jen jednou.

Výsledky nepříznivých efektů jsou uvedeny v Tabulce VI níže.

Tabulka VI

TĚLOVÝ SYSTÉM TERMÍNY COSTART	REŽIM DÁVKOVÁNÍ		
	A (N _m 24)	B (N _m 23)	Reference (N _m 23)
	Procenta ze všech subjektů		
Celkem	9 (37,5 %)	10 (43,5 %)	11 (47,8 %)
Tělo jako celek	6 (25,0 %)	3 (13,0 %)	1 (4,3 %)
Asthenie	2 (8,3 %)	1 (4,3 %)	0 (0,0 %)
Mrazení	0 (0,0 %)	1 (4,3 %)	0 (0,0 %)
Bolest hlavy	2 (8,3 %)	2 (8,7 %)	0 (0,0 %)
Strnulá šije	1 (4,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Bolest	2 (8,3 %)	0 (0,0 %)	1 (4,3 %)
Kardiovaskulární systém	1 (4,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Hypertense	1 (4,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Trávicí systém	4 (16,7 %)	4 (17,4 %)	4 (17,4 %)
Bolest břicha	1 (4,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zácpa	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (8,7 %)
Průjem	2 (8,3 %)	3 (13,0 %)	1 (4,3 %)
Dyspepsie	2 (8,3 %)	2 (8,7 %)	1 (4,3 %)
Nadýmání	0 (0,0 %)	1 (4,3 %)	0 (0,0 %)
Nausea	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (4,3 %)
Nervový systém	0 (0,0 %)	1 (4,3 %)	2 (8,7 %)
Odosobnění	0 (0,0 %)	1 (4,3 %)	0 (0,0 %)
Hypesthesie	0 (0,0 %)	1 (4,3 %)	1 (4,3 %)
Nespavost	0 (0,0 %)	1 (4,3 %)	0 (0,0 %)
Spavost	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (4,3 %)

Pokračování Tabulky VI

Dýchací ústrojí	1 (4,2 %)	1 (4,3 %)	3 (13,0 %)
Zvětšený kašel	1 (4,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Škytavka	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (4,3 %)
Faringitida	0 (0,0 %)	1 (4,3 %)	2 (8,7 %)
Rýma	1 (4,2 %)	1 (4,3 %)	0 (0,0 %)
Kůže a příslušenství	0 (0,0 %)	2 (8,7 %)	2 (8,7 %)
Vyrážka	0 (0,0 %)	1 (4,3 %)	1 (4,3 %)
Kožní potíže	0 (0,0 %)	1 (4,3 %)	2 (8,7 %)
Speciální smysly	3 (12,5 %)	3 (13,0 %)	6 (26,1 %)
Oční potíže	0 (0,0 %)	1 (4,3 %)	0 (0,0 %)
Špatná chuť	3 (12,5 %)	2 (8,7 %)	6 (26,1 %)

Z hořejší Tabulky VI je zřejmé, že nepříznivé účinky na trávicí, nervový a dýchací systém, spojené normálně s BIAXINem, jsou sníženy u ER tablet. Formulacemi podle vynálezu je významně snižována špatná chuť. Je logické věřit, že snížení nepříznivých účinků, zejména špatné chuti, by mohlo vést k lepšímu dodržování a vyššímu výskytu vyplnění předepsaného režimu ošetřování.

Komparativní příklad 3

Výsledky komparativní farmakokinetické studie formulace A s kontrolovaným uvolňováním spoluvlastněné, projednávané U.S. patentové přihlášky pořadového čísla 08/574,877 podané 19. prosince 1995, ve srovnání s IR (BIAXIN) jsou uvedeny dále v Tabulce VII níže.

Tabulka VII

PK-parametr		Clarithromycin 1000 mg jednou denně (formulace A)		Clarithromycin 500 mg BID reference (BIAXIN)		Odhad výsledku ^c	Interval 90 %-ní spolehlivosti
	Jednotka	Střed ^a	S.D. ^b	Střed ^a	S.D. ^b		
AUC ₀₋₂₄	(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	2,701	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	0,295	0,597	0,241	71,7	60,0-85,7
DFL		1,800	0,572	1,900	0,616		

^a aritmetický průměr^b standardní odchylka^c definováno jako poměr geometrického průměru testu versus referenční formulace

Střední DFL hodnoty pro formulaci s kontrolovaným uvolňováním a pro IR formulaci mají v podstatě stejnou hodnotu, jak lze vidět v hořejší tabulce. Srovnej $1,800 \pm 0,572$ (pro kontrolované uvolňování) s $1,900 \pm 0,6016$ (IR).

Průměrný DFL pro komposici podle vynálezu je v profilu *in vivo* statisticky nižší než pro IR. Nižší DFL naznačuje, že ER formulace podle vynálezu poskytují během dne méně se různící koncentrace clarithromycinu než IR formulace a než komposice s udržovaným uvolňováním.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická kompozice pro prodloužené uvolňování erythromycinového derivátu v gastrointestinálním prostředí **v y z n a č e n á t í m, ž e** obsahuje erythromycinový derivát a farmaceuticky přijatelný polymer tak, že po orálním požití vyvolává kompozice statisticky významně nižší průměrný fluktuační index v plasmě než kompozice erythromycinového derivátu s bezprostředním uvolňováním, zatímco biovyužitelnost zůstává v podstatě ekvivalentní s kompozicí erythromycinového derivátu s bezprostředním uvolňováním.

2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1 **v y z n a č e n á t í m, ž e** polymer v ní je hydrofilním, ve vodě rozpustným polymerem.

3. Farmaceutická kompozice podle nároku 2 **v y z n a č e n á t í m, ž e** polymer je vybrán ze skupiny, kterou tvoří polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa, methylcelulosa, kopolymery vinyl acetát/kyselina krotonová, kopolymery kyseliny methakrylové, kopolymery maleinanhydrid/methylvinylether a jejich deriváty a jejich směsi.

4. Farmaceutická kompozice pro prodloužené uvolňování erythromycinového derivátu v gastrointestinálním prostředí **v y z n a č e n á t í m, ž e** obsahuje erythromycinový derivát a farmaceuticky přijatelný polymer tak, že po orálním požití jsou maximální vrcholy koncentrace erythromycinového derivátu nižší než ty, které vyvolává farmaceutická kompozice s bezprostředním uvolňováním, a plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase a minimální koncentrace v plasmě jsou v podstatě ekvivalentní s těmi, které vyvolává farmaceutická kompozice s bezprostředním uvolňováním.

5. Způsob použití farmaceutické kompozice s prodlouženým uvolňováním obsahující derivát erythromycinu a farmaceuticky přijatelný polymer, **v y z n a č e n ý t í m, ž e** zahrnuje podávání kompozice v množství účinném pro léčení bakteriální infekce u savců, při čemž plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase zůstává

ekvivalentní s tou, kterou vyvolává farmaceutická kompozice s bezprostředním uvolňováním.

6. Farmaceutická kompozice s prodlouženým uvolňováním obsahující derivát erythromycinu a farmaceuticky přijatelný polymer, **v y z n a ě n á t í m, ž e** kompozice má zlepšený chuťový profil ve srovnání s formulací s bezprostředním uvolňováním.

7. Farmaceutická kompozice s prodlouženým uvolňováním podle nároku 3 **v y z n a ě n á t í m, ž e** polymerem je hydroxypropylmethylcelulosa.

8. Farmaceutická kompozice s prodlouženým uvolňováním podle nároku 7 **v y z n a ě n á t í m, ž e** hydroxypropylmethylcelulosa je celulosa o nízké viskozitě, s viskositou v rozmezí od kolem 50 do kolem 200 mPa.s.

9. Farmaceutická kompozice s prodlouženým uvolňováním podle nároku 8 **v y z n a ě n á t í m, ž e** viskozita polymeru je kolem 100 mPa.s.

10. Farmaceutická kompozice s prodlouženým uvolňováním podle nároku 2 **v y z n a ě n á t í m, ž e** kompozice obsahuje od kolem 5 % do kolem 45 % hmotnostních polymeru.

11. Farmaceutická kompozice s prodlouženým uvolňováním podle nároku 2 **v y z n a ě n á t í m, ž e** kompozice obsahuje od kolem 45 % do kolem 60 % hmotnostních erythromycinového derivátu..

12. Farmaceutická kompozice s prodlouženým uvolňováním podle nároku 11 **v y z n a ě n á t í m, ž e** kompozice obsahuje kolem 50 % hmotnostních erythromycinového derivátu.

13. Farmaceutická kompozice s prodlouženým uvolňováním podle nároku 10 **v y z n a ě n á t í m, ž e** kompozice obsahuje od kolem 10 % do kolem 30 % hmotnostních polymeru.

14. Farmaceutická komposice s prodlouženým uvolňováním podle nároku 13
v y z n a ě n á t í m, ž e komposice obsahuje od kolem 10 % do kolem 30 %
hmotnostních hydroxypropylmethylcelulosy o viskozitě kolem 100 mPa.s.

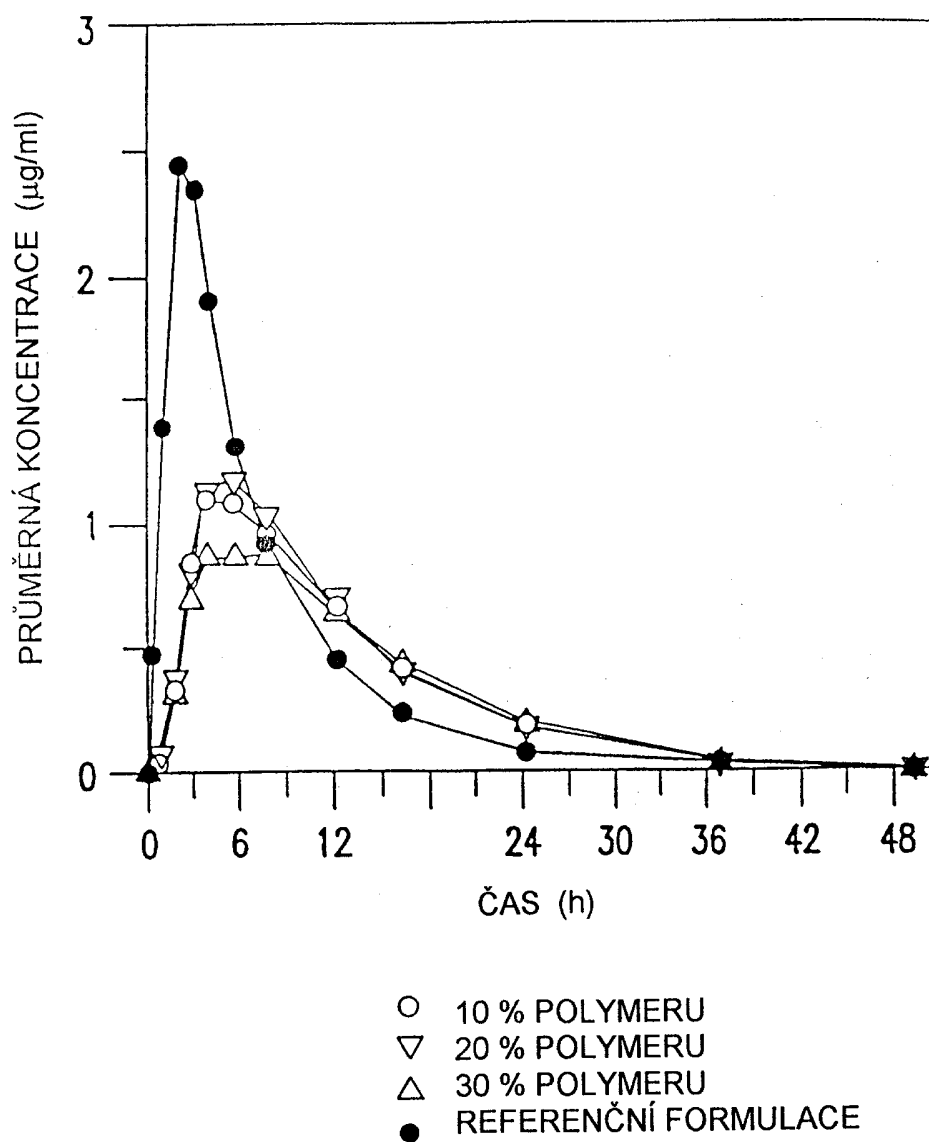
15. Farmaceutická komposice s prodlouženým uvolňováním podle nároku 14
v y z n a ě n á t í m, ž e erythromycinový derivát v ní je clarithromycin.

16. Farmaceutická komposice s prodlouženým uvolňováním podle nároku 15
v y z n a ě n á t í m, ž e komposice obsahuje kolem 50 % hmotnostních
clarithromycinu.

30.09.99

PV 3471-99

113

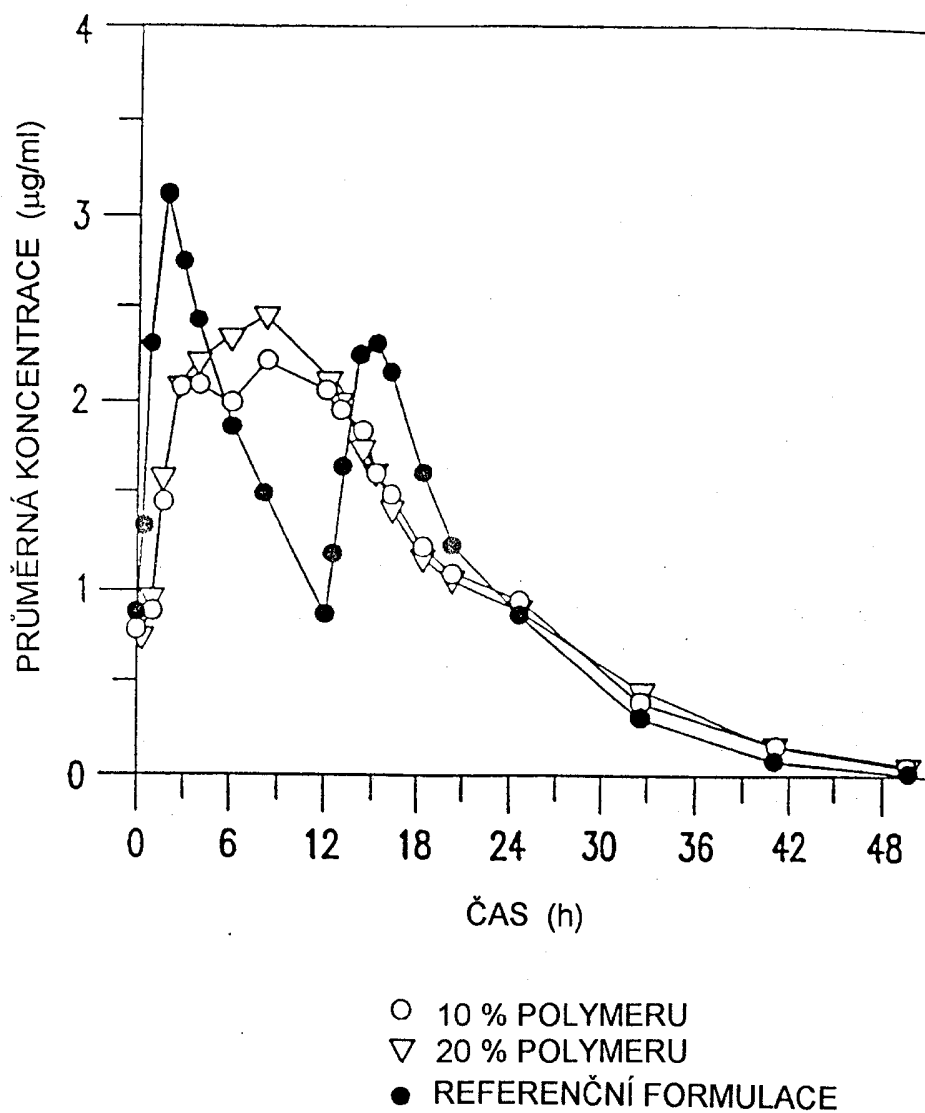


OBR. 1

30.09.99

PV 3441-99

2/3

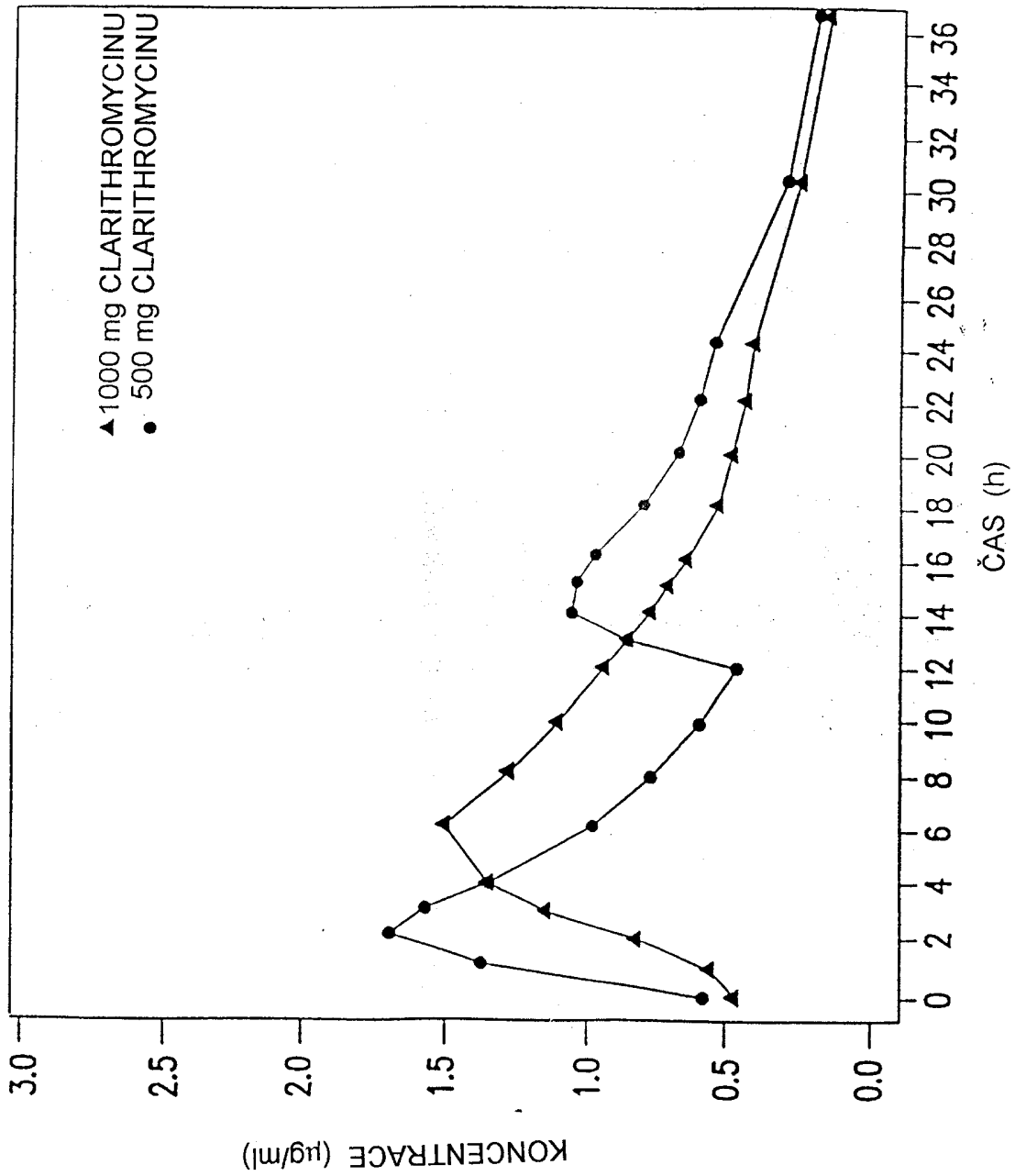


OBR. 2

30.09.99

3/3

PV 3441-99



OBR. 3