

(19)



(10) **LT 5045 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **5045**

(51) Int. Cl. ⁷: **A61K 31/52**
A61K 9/16
A61K 9/50

(21) Paraiškos numeris: **2002 099**

(22) Paraiškos padavimo data: **2002 09 06**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2003 04 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2003 08 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US01/10078**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2001 03 29**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2002 09 06**

(30) Prioritetas: **60/193,588, 2000 03 30, US**

(72) Išradėjas:

Rober ABRAMOWITZ, US
Denise M. O'DONOGHUE, US
Nemichand B. JAIN, US

(73) Patent savininkas:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB „Metida“, Gedimino pr. 45-6, LT-2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Prolonguoto išsiskyrimo granulės, turinčios stavudino

(57) Referatas:

Išradime pateikiamos dozuotos stavudino formos, apimančios ekstruzijos-sferizacijos būdu pagamintas ir apsaugine danga padengtas granules. Šios granulės taip pat yra padengtos modifikuoto išsiskyrimo danga taip, kad tokias granules turinti lieta želatinos kapsulė užtikrins stavudino kiekį kraujyje maždaug 24 valandas. Granulės yra pagaminamos iš stavudino, sferizacijos agento, tinkamo skiediklio ir stabilizuojančio magnio stearato kiekio sauso mišinio. Buvo rasta, kad magnio stearatas, skirtingai nuo kitų panašių farmacinių priedų, stabilizuoja stavudiną nuo dėl hidrolizės atsirandančios degradacijos, esant ribotam kiekiui vandens, reikalingo ekstruzijos-sferizacijos procesui. Išradimas taip pat apima kietas želatinos kapsules, apart stavudino granulių, turinčių panašių granulių, kuriose yra kitų retrovirusinėms infekcijoms gydyti naudojamų terapinių agentų.

Išradimo kilmė

Stavudinas (3'-dezoksitimidin-2'-en-(3'-dezoksi-2'3'-didehidrotimidinas)) yra patvirtintas JAV Maisto ir Vaistų valdybos retrovirusais infekuotų pacientų gydymui. Šis junginys - nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius - ir jo gavimas yra aprašytas, pavyzdžiui, JAV patente 4978655, publikuotame 1990 m. gruodžio 18 d. Žinoma, kad stavudinas yra veiksmingas gydant retrovirusų, tokių kaip pelių leukemijos virusas ir žmogaus imunodeficito virusas, t.y. ŽIV; HTLV III/LAV virusas (AIDS virusas), sukeltas infekcijas. Nuo pateikimo vartojimui stavudinas patyrė pastebimą komercinę sėkmę.

Gydant ŽIV infekcijas priimta pacientui duoti vaistų derinį. Taigi, paprastai pacientai gauna labai didelį skaičių piliulių per dieną. Reikia pripažinti, kad dienos piliulių skaičiaus sumažinimas net ir viena piliule bus reikšmingas tokių pacientų grupei. Pagaliau, piliulių skaičiaus sumažinimas gali paskatinti pacientą laikytis ŽIV gydymo režimų, ypač priimant vaistus, kuriems gali būti taikomas vieno karto per dieną dozavimas. Vieno karto per dieną dozavimas yra svarbus tuo, kad pacientas geriau sutinka gydytis, gaunamas geresnis ilgalaikis vaisto kiekio kraujyje išlikimas, saugumas ir patogumas pacientui; taigi, jis yra labiau priimtinas pacientui.

Panaudojus gama-scintigrafijos tyrimus, buvo rasta, kad stavudinas yra gerai absorbuojamas viršutiniame žarnyne. Absorbcija gaubtinėje žarnoje sudaro maždaug pusę absorbcijos mažajame žarnyne. Optimali vaisto forma turėtų būti sukurta taip, kad apie 40 % stavudino būtų išskiriama per keturias valandas, o likęs kiekis per kitas 12-20 valandų. Todėl turėtų būti sukurta stavudino 100 mg prolanguota dozuota forma, kuri turėtų tą patį bioprieinamumą, kaip ir prekybinės 40 mg staigaus išsiskyrimo kapsulės, duodamos du kartus per dieną. Taigi, specialistai supras, kad stavudiną būtų galima dozuoti vieną kartą per dieną tada, jeigu būtų galima sukurti prolanguoto išsiskyrimo vaisto formą. Tinkamos stavudino prolanguoto išsiskyrimo formos sukūrimo problema yra jo jautrumas drėgmei, kuri sukelia

jo hidrolizę, pirmiausia į timiną. Šis jautrumas drėgmei nebuvo problema prekybinės neprolonguotos stavudino dozuotos formos atveju, nes jis sauso granulio pavidalu buvo supilstytas į kietas želatinos kapsules. Tačiau prolonguoto išsiskyrimo dozuotoms formoms paprastai yra reikalingos kitokios sukomponavimo procedūros, į kurias paprastai įeina granuliavimo stadija, kurioje reikalinga vandeninė terpė. Taigi, vaistai, kurie yra jautrūs drėgmei, tokie kaip stavudinas, bandant juos taip sukomponuoti, gali patirti žymias perturbacijas. Pagal šį išradimą, buvo rastas būdas, pagal kurį naudojant įprastas metodikas stavudinas gali būti sėkmingai sukomponuojamas į pailginto išsiskyrimo vaisto formą, negaunant pastebimo jo veiksmingumo sumažėjimo dėl hidrolizės.

Išradimo santrauka

Išradime pateikiamos stabilios stavudino turinčios granulės, pagamintos pagal įprastas ekstruzijos/sferizacijos metodikas. Šios granulės yra tinkamos prolonguoto veikimo vaisto formų, galinčių duoti 24 valandų trukmės stavudino išsilaikymą kraujyje, naudojant tik vieną dozę, gamyboje. Šio išradimo granulių kompozicija yra nauja tuo, kad į sausą mišinį įeina toks magnio stearato kiekis, kad jo pakanka stavudinui stabilizuoti, apsaugant jį nuo hidrolizės tolimesnio apdorojimo metu granulių gamyboje. Stavudino hidrolizė kompozicijoje pasireiškia tuo, kad jis praranda veiksmingumą ir iš jo padarytos granulės įgauna spalvą, t.y. granulės pagal šį išradimą išlieka baltos, o granulės, pagamintos su kitomis panašiomis įprastomis papildomomis medžiagomis, pasidaro nuo geltonos iki rudos spalvos. Granulės iš pradžių yra padengiamos apsaugančia danga, o po to yra padengiamos modifikuoto išsiskyrimo polimerinės barjerinės medžiagos, tokios kaip etilceliuliozė, ir tinkamo plastifikatoriaus danga, kuri užtikrina stavudino išsiskyrimą laikui bėgant taip, kad būtų gaunami tam tikri stavudino kiekiai kraujyje maždaug 24 valandas. Reikiami tokių granulių kiekiai yra supilstomi į įprastas kietas želatinos kapsules. Į kapsules taip pat gali būti įdedama panašių kitų, prieš retrovirusus veikiančių veikliųjų medžiagų granulių, tokiu būdu gaunant išplėstą kombinuotą gydymą maždaug 24 valandoms.

Smulkus išradimo aprašymas

[vairių įprastų prolonguoto išsiskyrimo dozuotų formų tyrimai parodė, kad stavudinui labiausiai tinkama vaisto forma yra granulės. Viena iš svarbiausių tokio pasirinkimo priežasčių yra tai, kad, kaip aukščiau minėta, norint gauti maksimalų priešretrovirusinį poveikį, yra įpasta AIDS vaistus duoti deriniuose. Naudojant granules, galima sukomponuoti atskirai du arba daugiau vaistų į granules, kurios po to supilstomos į įprastas kietas želatinos kapsules. Toks atskiras sukomponavimas leidžia išvengti bet kokių potencialių sukomponavimo problemų, su kuriomis gali būti susiduriama bandant sudėti kartu tokius vaistus į tą pačią vaisto formą. Kita priežastis, teikianti pirmenybę granulėms, yra ta, kad kaip buvo rasta, stavudinas yra paprastai absorbuojamas skrandžio-žarnyno trakte (SŽT), kaip aprašyta aukščiau. Taigi, jis idealiai tiks prolonguoto išsiskyrimo formai, tokiai kaip granulės, kuri lėtai eis per sistemą. Be to, buvo parodyta, kad iš priimtų prolonguoto arba pailginto išsiskyrimo formų, granulės turi labiau reprodukuojamą perėjimo per SŽT laiką nei didesnės dozuotos formos, tokios kaip tabletės.

Svarbus stavudino prolonguoto išsiskyrimo dozuotos formos privalumas yra tas, kad naudojant vieną dozę per dieną siekiama padidinti paciento sutikimą gydytis, kadangi praleidžiama mažiau dozių. Tai yra ypatingai svarbu AIDS vaistų atveju, nes svarbiausias šios terapijos tikslas yra išlaikyti mažus arba neaptinkamus viruso kiekius. Kitas vaistų, tokių kaip stavudinas, prolonguoto išsiskyrimo dozuotų formų privalumas yra sumažinimas šalutinių poveikių, atsirandančių dėl padidintų vaisto kiekių kraujyje, kurie gali atsirasti dėl per arti viena prie kitos prarytų atskirų dozių. Dar kitas šio išradimo granulių privalumas, lyginant su kitomis prolonguoto išsiskyrimo formomis, yra tas, kad yra mažesnis dozės šokinėjimo pasireiškimų kiekis, kuris gali atsirasti, pavyzdžiui, dėl nerūpestingai sukramtytos matricinės tabletės. Pagaliau, kadangi daugeliui AIDS pacientų dažnai pasireiškia virškinimo trakto suerzinimas arba diarėja, granulės yra tinkamiausia dozuota forma, nes jos lėčiau pereina per mažąjį žarnyną ir gaubtinę žarną ir todėl duoda pastovesnius vaisto kiekius kraujyje. Pavyzdžiui, *Int. J. Pharm.* Vol. 140 (AUG.30), psl. 229-235 (1996) buvo

aprašyta, kad granulės turi ilgesnį išbuvimo laiką gaubtinėje žarnoje, lyginant su tabletėmis.

Specialistai turėtų suprasti, kad yra keletas metodų vaisto turinčioms granulėms suformuoti, kurios gali būti padengtos taip, kad būtų gaunamas prailgintas išsiskyrimas. Du tokie įprasti metodai yra cukraus dalelių padengimas vaistu arba jo sluoksnio uždėjimas ir tiesioginis rotorinis granuliavimas. Tačiau abu šie metodai reikalauja esminio kontakto su vandeniu, kuris sukels vaisto, tokio kaip stavudinas, kuris kontaktuojamas su drėgme ir šilumoje palyginus greitai hidrolizuojasi, degradaciją. Gali būti naudojamos kitos metodologijos, naudojant nevandeninius tirpiklius, bet jos turės trūkumų dėl saugumo ir aplinkosaugos problemų. Todėl atrodo, kad pasirinktinis metodas yra ekstruzija ir sferizacija, kadangi jis leidžia pagaminti didelę vaisto įkrovą turinčias granules per palyginus trumpą laiką ir, kas yra svarbiausia stavudinui, esant kuo mažiausiam kontaktui su vandeniu.

Ekstruzinė sferizacija yra gerai žinomas vaisto granulių suformavimo metodas. Procesas iš esmės susideda iš specialistų pripažinto sferizacijos agento ir kitų tinkamų sausų pagalbinių medžiagų mišinio su vaistu pagaminimo, šio mišinio drėgno granuliavimo su ribotu kiekiu vandens, gaunant drėgną miltelių masę, kuri leidžiama per įprastą ekstruderį, turintį tinkamą rėtį, gaunant atskiras išspaudas. Tada šios išspaudos perkeliama į sferizatorių, kur jos apipjaustomos ir paverčiamos atskiromis apvaliomis granulėmis, kurios po to džiovinamos. Sferizatoriai yra specialistams gerai žinomi prekybiniai įrenginiai. Gauti sferoidai gali būti įvairaus dydžio ir skirtingo apvalumo laipsnio priklausomai nuo daugelio faktorių, tokių kaip vandens kiekis sudrėkintuose milteliuose, sferizatoriaus plokščių konfigūracija, sferizatoriaus greičio ir operacijos trukmė ir panašūs. Paprastai šiuo būdu pagaminti sferoidai yra nuo 0,5 iki daugiausiai 1,5 milimetro. Tokie sferoidai dėl jų dydžio ir formos idealiai tinka padengimui, gaunant prailginto išsiskyrimo dozuotą formą. Dėl tos pačios priežasties juos nesunku supilstyti į įprastas tuščias želatinos kapsules. Turėtų būti suprantama, kad su tokiu drėgmei jautriu vaistu kaip stavudinas, ekstruzijos ir sferizacijos stadijos turi būti vykdomos greitai viena po kitos, kad būtų sumažintas kontaktas su vandeniu.

Nepaisant to, kad yra daug specialistams žinomų sferizacijos agentų, kurie tinka naudoti gaminant granules ekstruzijos/sferizacijos metodu, labiausiai įprastas yra mikrokristalinė celiuliozė. Kitais agentais, tinkamais naudoti ekstruzijos/sferizacijos metode, yra natrio kaboksimetilceliuliozė ir kukurūzų krakmolas, tačiau iš jų pagamintų granulių kokykė nėra tokia gera, kaip granulių, gautų naudojant mikrokristalinę celiuliozę. Sferizacijos agento funkcija yra suteikti kompozicijai plastiškumą, kuri skatina sferinių granulių susidarymą ir taip pat suteikia rišančių savybių, kurios duoda granulėms stiprumą ir vientisumą. Mikrokristalinė celiuliozė yra paprastai naudojama kaip vienintelė pagalbinė medžiaga sferizacijos metodikose arba ji gali būti sumaišyta su tinkamu skiedikliu, paprastai laktoze, geriau Lactose Hydrous NF. Mikrokristalinės celiuliozės galima gauti iš daugelio prekybinių šaltinių ir jos yra įvairių rūšių ir fizikinių charakteristikų arba specifikacijų. Pavyzdžiui, įvairių mikrokristalinės celiuliozės rūšių ir tipų galima gauti pagal prekės ženklą Avicel iš FMC korporacijos. Paprastai mikrokristalinė celiuliozė, su skiedikliu arba be skiediklio, tokio kaip laktozė, yra naudojama sukomponavimui sferizacijai skirtu granuliato be kitų įprastų priedų, tokių kaip įprasti tabletavimo tepalai, slydimo agentai ir panašūs. Iš tiesų, gamintojo aprašomoje literatūroje apie Avicel konstatuojama, kad produkto privalumas yra tas, kad jis gali būti naudojamas be tokių įprastų agentų. Mikrokristalinės celiuliozės naudojimo ekstruzijoje ir sferizacijoje aprašymą bei mikrokristalinės celiuliozės turinčią kompoziciją ir hidrokoloidą galima rasti JAV patente Nr. 5725886, prisklausančiame FMC korporacijai.

Net ir minimalų kontaktą su vandeniu turinčių ekstruzijos ir sferizacijos metodų naudojimas nėra idealus pailginto veikimo dozuotoms stavudino formoms dėl jo polinkio hidrolizuotis esant drėgmės. Tačiau šiame išradime buvo rasta, kad stavudinas gali būti sukomponuotas į ekstruzijai ir sferizacijai tinkantį granuliata, kuris nepatiria degradacijos, įterpiant į kompoziciją magnio stearato. Šis rezultatas yra laikomas nelauktu dėl dviejų priežasčių. Pirma, dėl tokiems granuliatams gauti naudojamų pagalbinių medžiagų, konkrečiau mikrokristalinės celiuliozės, savybių ir pačio metodo prigimties, paprastai specialistams neturėtų atrodyti pagrįsta pridėti įprasto tabletavimo tepalo į šią kompoziciją. Antra, magnio stearatas efektyviai stabilizuoja stavudiną granuliate, tuo tarpu kai kiti panašūs tabletavimo tepalai arba apdorojimą

palengvinančios medžiagos, tokios kaip talkas ir koloidinis amorfinis silicis, neduoda stabilizuojančio efekto. Paprastai stabilizuojančiam efektui pagal šį išradimą pasiekti pakanka nuo maždaug 0,5 iki 3,0 procentų pagal masę, geriau nuo maždaug 1,4 iki 1,7 procentų pagal masę, skaičiuojant pagal stavudiną, magnio stearato. Magnio stearatas turi netikėtą dar ir tokį privalumą, kad jis apsaugo granules nuo pageltonavimo/parudavimo, t.y. granulės, pagamintos iš magnio stearato turinčios kompozicijos, yra žymiai baltesnės, nei granulės, pagamintos iš jo neturinčių kompozicijų arba kompozicijų su kitais įprastais tabletavimo tepalais.

Bendrai imant, pagal šį išradimą stavudino yra nuo maždaug 33 iki maždaug 67 procentų, imant nuo granulių, gautų ekstruzijos ir sferizacijos metu, masę. Būdas turi tokį privalumą, kad jis suteikia galimybę gauti didelę vaisto įkrovą granulėse. Galutinėse dozuotose formose bus įvairios stavudino dozės priklausomai nuo numatomo terapinio režimo. Paprastai numatoma gaminti atitinkamai 37,5 mg, 50 mg, 75 mg ir 100 mg stavudino dozes turinčias granules vienoje kietoje želatinos kapsulėje. Reikiamas stavudino kiekis yra sumaišomas su mikrokristaline celiulioze, kruopščiai sumaišoma su tinkamu skiedikliu, tokiu kaip laktozė, geriau Lactose Hydrous NF, ir stabilizuojančiu magnio stearato kiekiu ir drėgnai granuliuojama su minimaliu kiekiu vandens, gaunant reikiamą granuliata. Skiediklis yra reikalingas tam, kad būtų gaunama priimtina granulių masė taip, kad jos būtų supilstomos į įprastas želatinos kapsules, naudojant įprastus užpildymo aparatus. Farmacinio komponavimo specialistai turėtų suprasti, kad tinkamiausia kompozicijoje esanti laktozė gali būti pakeista kitais panašiais ingredientais. Tokiais kitais skiedikliais yra, pavyzdžiui, dikalcio fosfatas, manitolis ir kukurūzų krakmolai. Granuliatas yra paruošiamas įprastame maišytuve ir po to išspaudžiamas naudojant Nica, Luwa arba kitą įprastą ekstruzijos įrangą, gaunant išspaudas, kurios po to apdorojamos įprastoje sferizacijos įrangoje, tokioje kaip Caleva, Nica, Luwa arba kitokio tipo, paverčiant išspaudas norimų dydžių granulėmis. Pagal šį išradimą numatoma, kad granulės turėtų būti, pavyzdžiui, nuo maždaug 0,7 iki maždaug 1 mm skersmens.

Taip gautos granulės gali būti džiovinamos lėkštiniu būdu tinkamoje krosnyje arba pseudoverdančio sluoksnio būdu. Pagamintos granulės yra dengiamos apsaugine danga, naudojant įprastas plėveles sudarančias

medžiagas, tokias kaip hidroksipropilmetilceliuliozė (HPMC), hidroksipropilceliuliozė (HPC) ir panašios, derinyje su agentu nuo sukibimo, kad būtų sumažinta granulių aglomeracijos problema padengimo operacijos metu. Nors tinkamiausias yra talkas, agentais nuo sukibimo gali tarnauti ir mikrokristalinė celiuliozė bei magnio stearatas. Bendru atveju plėvelę sudarančio agento santykis su agentu nuo sukibimo dengimo kompozicijoje bus nuo maždaug 4:1 iki 2:1. Apsauganti danga padeda suapvalinti granules ir izoliuoja granulėse esantį stavudiną nuo kontakto su modifikuoto išsiskyrimo danga. Tada granulės yra dengiamos barjerine arba modifikuoto išsiskyrimo danga, kad būtų gaunamas pailgintas ištirpimas ir absorbcija per tokį laiką, kad reikiami stavudino kiekiai kraujyje būtų pateikiami 24 valandas. Paprastai modifikuoto išsiskyrimo dangos sudaro nuo maždaug 4 iki maždaug 6 procentų galutinai apdorotų granulių masės. Į modifikuoto išsiskyrimo dangą įeina polimerinė barjerinė medžiaga ir tinkamas plastifikatorius. Polimerinė barjerinė medžiaga gali būti tinkamas polimetakrilatas, bet tinkamiausias yra prekyboje esanti etilceliuliozės vandeninio latekso dispersija. Tinkamais prekybiniais etilceliuliozės preparatais yra, pvz., Surelease, gaunama iš Colorcon, kuri yra gaunama derinyje su plastifikatoriumi, ir Aquacoat®, gaunama iš FMC korporacijos, kuri paprastai yra sumaišyta su tinkamu plastifikatoriumi. Tinkamiausiais plastifikatoriais yra acetilintų monogliceridų mišinys, dibutylsebacatas, trietilcitratas ir panašūs. Tada tam tikri kiekiai modifikuoto išsiskyrimo danga padengtų granulių supilstomi į atitinkamo dydžio kietas želatinos kapsules. Paprastai padengtose granulėse bus nuo maždaug 50 iki maždaug 67 procentų pagal masę, geriau apie 55 procentai pagal masę, stavudino.

Kitas šio išradimo granulių pranašumas yra tas, kad jos gali būti sumaišomos aprašytose kietose želatinos kapsulėse su kitais vaistais, tinkančiais retrovirusinėms infekcijoms gydyti tokiu būdu, kad reikiami jų kiekiai kraujyje bus gaunami 24 valandų laikotarpyje iš vienos dozės. Tokia kombinuota terapija yra laikoma geriausia AIDS gydyti. Tokiais terapiniais agentais yra, pavyzdžiui, didanozinas (2',3'-dioksiinozinas), [3S-(3R*,8R*,9R*,12R*)]-3,12-bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroksi-4,11-diokso-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,3,6,10,13-pentaazartetradekandioinės rūgšties dimetilo esteris, indinaviras, lodenozinas ir kiti, kurie yra arba bus

vėliau gauti retrovirusinių infekcijų gydymui. Tokie agentai bus naudojami deriniuose po du arba tris, kaip terapiškai tinkami, ir jie gali būti komponuojami atitinkamo dydžio kietose želatinos kapsulėse. Į šį išradimą įeina tokių priešretrovirusinių tinkamų dozių sukomponavimas taip, kad derinio efektyvių dozių sudarymui reikės dviejų kapsulių vieną kartą per dieną geriamą dozę sujungti į efektyvią derinio dozę. Galimybė sukurti stabilią stavudino vaisto formą pagal šį išradimą padaro galimą tokią kombinuotą terapiją, kad derinio efektyvūs kiekiai kraujyje bus gaunami panaudojant vienkartinę dozę.

Suprantama, kad specialistams bus suprantami ir jie galės nesunkiai padaryti kitus įgyvendinimo variantus ir modifikacijas, nenukrypstant nuo šio išradimo sferos ir prasmės, kaip aprašyta aukščiau. Taigi, nelaikoma, kad pridėamos apibrėžties apimtį apriboja aukščiau duotas aprašymas, bet laikoma, kad apibrėžtis apima visus patentuojamo naujumo bruožus, kurie yra šiame išradime, įskaitant visas ypatybes ir įgyvendinimo variantus, kuriuos šios srities specialistai turėtų laikyti jo ekvivalentais. Toliau išradimas aprašomas remiantis tokiu eksperimentiniu darbu.

1 pavyzdys

Prolonguoto išsiskyrimo granulės buvo pagamintos iš tokios kompozicijos:

<u>Ingredientas</u>	<u>mg/kapsulei</u>
Šerdies granulės	
Stavudinas	37,5
Laktozė Hydrous, NF	8,8
Mikrokristalinė celiuliozė, NF	5,6
Magnio stearatas	0,6
Apsauginė danga	
Hidroksipropilmetilceliuliozė, USP	1,9
Talkas, USP	0,9
Modifikuoto išsiskyrimo danga	
Etilceliuliozės vandeninė dispersija, NF (sausas masė)	2,2
Distiliuoti acetilinti monogliceridai	0,9
Įkapsuliavimas	
Kietos želatinos kapsulės – užpildyta masė	68,4

Etilceliuliozės vandenine dispersija, NF, naudojama kaip Aquacoat ECD iš PMC korporacijos, susideda iš etilceliuliozės, cetilo alkoholio, natrio laurilsulfato ir vandens. Distiliuotus acetilintus monogliceridus gamina Eastman chemijos kompanija ir jie susideda iš distiliuotų acetilintų monogliceridų, propilenglikolio, propilgalato ir citrinų rūgšties.

Šerdis ingredientai kruopščiai sumaišomi ir po to suminkomi planetiniame maišytuve su pakankamu kiekiu drėgmės, kad būtų gaunama drėgna masė. Ši drėgna masė perleidžiama per Nica E140 ekstruderį, gaunant maždaug 0,8 mm skersmens išspaudas. Tada šios išspaudos perleidžiamos per Caleva sferizatorių, gaunant granules, kurios džiovinamos 65 °C temperatūroje džiovykloje su pseudoverdančiu sluoksniu. Po to išdžiovintos granulės dengiamos apsaugine danga apipurškiant vandeniniu hidroksipropilmetilceliuliozės tirpalu, į kurį pridėta talko, kad būtų suspensija. Suspensiją būtina maišyti, kad talkas nenusėstų. Tada granulės dengiamos barjerine danga, susidedančia iš vandeninės etilceliuliozės dispersijos su plastifikatoriumi, susidedančiu iš aukščiau aprašytų distiliuotų acetilintų monogliceridų, ir džiovinama dvi valandas krosnyje. Išdžiovintos granulės supilstomos į želatinos kapsules. Granulių analizė parodė, kad nėra pastebimų stavudino veikliosios medžiagos kiekio nuostolių dėl gamybos metu atsiradusios hidrolizės.

2 pavyzdys

Prolonguoto išsiskyrimo granulės buvo pagamintos pagal 1 pavyzdį iš tokios kompozicijos:

<u>Ingredientas</u>	<u>mg/kapsulei</u>
Šerdis granulės	
Stavudinas	100,0
Laktozė Hydrous, NF	23,3
Mikrokristalinė celiuliozė, NF	41,7
Magnio stearatas	1,7
Apsauginė danga	
Hidroksipropilmetilceliuliozė, USP	5,0
Talkas, USP	2,5

Modifikuoto išsiskyrimo danga

Etilceliuliozės vandeninė dispersija, NF (sausą masę)	5,8
Distiliuoti acetilinti monogliceridai	2,3

[kapsuliavimas

Kietos želatinos kapsulės – užpildya masę	182,3
---	-------

Analizė parodė, kad nėra pastebimų stavudino veikliosios medžiagos kiekio nuostolių dėl gamybos.

3 pavyzdys

Stavudino granulių, pagamintų pagal 1 ir 2 pavyzdžiuose aprašytas metodikas, ir panašių granulių, turinčių priešretrovirusinių vaistų didanozino (2',3'-dioksiinozino) ir [3S-(3R*,8R*,9R*,12R*)]-3,12-bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroksi-4,11-diokso-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,3,6,10,13-pentaazartetradekandioinės rūgšties dimetilo esterio, mišiniai buvo supilstyti į kietas želatinos kapsules. Pastarųjų granulių kompozicija ir jų pagaminimo būdas buvo pagrindinai toks, kaip aprašyta 1 ir 2 pavyzdžiuose. Granulės ir jų kiekis yra duotas 1 lentelėje. Kiekvienos kolonėlės reikšmės reiškia atitinkamų granulių užpildo masę, o skliausteliuose duotas vaisto veikliosios medžiagos kiekis. Taigi, pirmoji stavudino granulėms duota reikšmė 61 mg yra užpildo masė, kurioje stavudino yra 33 mg, o likęs kiekis yra pagalbinės medžiagos. Bendra užpildo masė, duota dešiniojoje kolonėlėje, reiškia vaistą plius pagalbinės medžiagas.

1 lentelė

Kapsulės dydis	Stavudino granulės (veikliosios medžiagos kiekis)	Didanozino granulės (veikliosios medžiagos kiekis)	3 pavyzdžio granulės (veikliosios medžiagos kiekis)	Bendra užpildo masė, mg
0	61 (33)	178 (133)	249 (133)	488
00	61 (33)	178 (133)	360 (133)	599
1	91 (50)	267 (200)	-	358
0	137 (75)	334 (250)	-	471
0	91 (50)	-	360 (200)	451

4 pavyzdys

Pagal 1 ir 2 pavyzdžiuose aprašytas metodikas buvo pagamintos granulės, turinčios kiekvienu atveju 67 % pagal masę stavudino ir 10 % pagal masę mikrokristalinės celiuliozės. Naudojant pripažintus "geltonumo" (ASTM D1925) ir "baltumo" (Berger 59) standartus, buvo ištirtos toliau duotos kompozicijos. Rezultatai pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė

Pagalbinės medžiagos (pagal masę)	Geltonumas	Baltumas
Laktozė 22 % Talkas 1 %	17,2	6,5
Laktozė 21 % Silicio dioksidas 2 %	17,3	5,9
Laktozė 20 % Silicio dioksidas 1 % Talkas 2 %	23,5	3,8
Laktozė 22 % Silicio dioksidas 1 %	12,7	8,2
Laktozė 23 %	15,6	6,50
Laktozė 22 % Magnio stearatas 1 %	8,5	11,5

2 lentelės duomenys aiškiai rodo, kad iš šio išradimo kompozicijos pagamintos granulės turi geriausią spalvą tiek pagal baltumą, tiek ir pagal geltonumo nebuvimą.

5 pavyzdys

Pagal 1 ir 2 pavyzdžiuose aprašytą metodiką buvo pagamintos granulės, turinčios 60 % pagal masę stavudino, 25 % pagal masę mikrokristalinės celiuliozės ir 15 % pagal masę laktozės. Panašios granulės buvo pagamintos pagal šį išradimą, kuriose 1 % pagal masę laktozės buvo pakeistas magnio stearatu. Apsauginė danga buvo Opadry (Colorcon), kuri susidėjo iš hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietilenglikolio. Modifikuoto išsiskyrimo danga buvo tokia, kaip aprašyta 1 ir 2 pavyzdžiuose. Granulės buvo laikomos kontroliuojamomis 40 °C ir 75 % santykinės drėgmės

sąlygomis. Vienodais intervalais granulių mėginiuose buvo analizuojamas timinas. Pripažinta, kad stavudino degradacijos mechanizmas yra β -glikozidinio ryšio tarp N-1 pirimidino bazės azoto ir nesočiosios pentozės liekanos anglies hidrolizė, susidarant timinui ir nesočiajam cukrui. Todėl timino nustatymas HPLC metodu yra patikimas būdas stavudino degradacijai laikui bėgant susekti, nes aptikto timidino kiekis tiesiogiai koreliuojasi su degraduoto stavudino kiekiu. Rezultatai parodyti 3 lentelėje.

3 lentelė

	Kompozicija be magnio stearato	Kompozicija su magnio stearatu
Laikas, esant 40 °C ir 75 % santykinei drėgmei	Aptikto timino procentai	Aptikto timino procentai
Pradinis	0,24	0,14
1 mėn.	0,37	0,20
2 mėn.	0,43	0,31
3 mėn.	0,52	0,27
6 mėn.	0,88	0,38

3 lentelės duomenys aiškiai rodo nelauktą stabilizuojantį magnio stearato poveikį šio išradimo kompozicijose apsaugant nuo stavudino degradacijos.

Išradimo apibrėžtis

1. Išspaustos-suapvalintos granulės, besiskiriančios tuo, kad į jas įeina stavudinas, sferizacijos agentas ir toks magnio stearato kiekis, kad jo pakaktų stavudinui stabilizuoti nuo degradacijos ekstruzijos-sferizacijos proceso metu.
2. Granulės pagal 1 punktą, besiskiriančios tuo, kad turi maždaug nuo 0,5 iki 3,0 procentų pagal masę magnio stearato, skaičiuojant pagal jose esančio stavudino masę.
3. Granulės pagal 1 punktą, besiskiriančios tuo, kad turi maždaug nuo 1,4 iki 1,7 procentų pagal masę magnio stearato, skaičiuojant pagal jose esančio stavudino masę.
4. Granulės pagal 1 punktą, besiskiriančios tuo, kad sferizacijos agentas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš mikrokristalinės celiuliozės, natrio karboksimetilceliuliozės ir kukurūzų krakmolo.
5. Granulės pagal 4 punktą, besiskiriančios tuo, kad sferizacijos agentas yra mikrokristalinė celiuliozė.
6. Granulės pagal 1 punktą, besiskiriančios tuo, kad į jas įeina dar ir skiediklis.
7. Granulės pagal 6 punktą, besiskiriančios tuo, kad minėtas skiediklis yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš laktozės, dikalcio fosfato, manitolio ir kukurūzų krakmolo.
8. Granulės pagal 1 punktą, besiskiriančios tuo, kad turi dar ir apsauginę dangą bei modifikuoto išsiskyrimo dangą.
9. Granulės pagal 8 punktą, besiskiriančios tuo, kad minėta apsauginė dangą susideda iš plėvelę sudarančios medžiagos ir sukibimą sumažinančios medžiagos, o modifikuoto išsiskyrimo dangą susideda iš polimerinės barjerinės medžiagos ir jos plastifikatoriaus.
10. Granulės pagal 9 punktą, besiskiriančios tuo, kad plėvelę sudaranti medžiaga yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš hidroksipropilmetilceliuliozės ir hidroksipropilceliuliozės.

11. Granulės pagal 9 punktą, besiskiriančios tuo, kad sukibimą sumažinanti medžiaga yra pasirinkta iš grupės, susidedančios iš talko, mikrokristalinės celiuliozės ir magnio stearato.
12. Granulės pagal 9 punktą, besiskiriančios tuo, kad polimerinė barjerinė medžiaga yra polimetakrilatas.
13. Granulės pagal 9 punktą, besiskiriančios tuo, kad polimerinė barjerinė medžiaga yra etilceliuliozė.
14. Granulės pagal 9 punktą, besiskiriančios tuo, kad plastifikatorius yra acetilinti monogliceridai.
15. Prolonguotos-suapvalintos granulės, besiskiriančios tuo, kad susideda iš:
 - a) stavudino;
 - b) sferizacijos agento;
 - c) skiediklio;
 - d) magnio stearato, kurio kiekis yra toks, kad jo pakaktų stavudinui stabilizuoti nuo degradacijos ekstruzijos-sferizacijos proceso metu;
 - e) apsauginės dangos; ir
 - f) modifikuoto išsiskyrimo dangos.
16. Granulės pagal 15 punktą, besiskiriančios tuo, kad turi maždaug nuo 33 iki 67 procentų pagal masę stavudino.
17. Granulės pagal 15 punktą, besiskiriančios tuo, kad sferizacijos agentas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš mikrokristalinės celiuliozės, natrio karboksimetilceliuliozės ir kururūzų krakmolo.
18. Granulės pagal 15 punktą, besiskiriančios tuo, kad skiediklis yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš laktozės, dikalcio fosfato, manitolio ir kukurūzų krakmolo.
19. Granulės pagal 15 punktą, besiskiriančios tuo, kad:
 - a) sferizacijos agentas yra mikrokristalinė celiuliozė;
 - b) skiediklis yra laktozė;
 - c) apsauginė danga susideda iš plėvelę sudarančios medžiagos ir sukibimą sumažinančios medžiagos; ir
 - d) modifikuoto išsiskyrimo danga susideda iš polimerinės barjerinės medžiagos ir plastifikatoriaus.

20. Granulės pagal 19 punktą, besiskiriančios tuo, kad minėta plėvelė sudaranti medžiaga yra hidroksipropilmetilceliuliozė, minėta sukibimą sumažinanti medžiaga yra talkas, minėta polimerinė barjerinė medžiaga yra etilceliuliozė ir minėtas plastifikatorius yra distiliuoti acetilinti monogliceridai.
21. Farmacinė dozuota forma, besiskirianti tuo, kad apima kietą želatinos kapsulę, turinčią pakankamą kiekį granulių pagal 1, 15 arba 19 punktą, galinti pateikti veiksmingą stavudino dozę maždaug 24 valandas.
22. Farmacinė dozuota forma pagal 21 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtoje kapsulėje yra dar ir granulių, turinčių bent vieno kito vaisto, tinkančio retrovirusinėms infekcijoms gydyti, taip, kad minėto bent vieno kito vaisto kiekiai kraujyje yra pateikiami maždaug 24 valandas.
23. Farmacinė dozuota forma pagal 22 punktą, besiskirianti tuo, kad minėti kiti vaistai yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš didanozino, [3S-(3R*,8R*,9R*,12R*)]-3,12-bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroksi-4,11-diokso-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,3,6,10,13-pentaazartetradekandioinės rūgšties dimetilo esterio, indinaviro ir lodenozino.
24. Farmacinė dozuota forma pagal 23 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas bent vienas kitas vaistas yra didanozinas.
25. Farmacinė dozuota forma pagal 24 punktą, besiskirianti tuo, kad minėti kiti vaistai apima
- a) [3S-(3R*,8R*,9R*,12R*)]-3,12-bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroksi-4,11-diokso-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,3,6,10,13-pentaazartetradekandioinės rūgšties dimetilo esterį; ir
 - b) esant reikalui, kitą vaistą, pasirinktą iš grupės, susidedančios iš didanozino ir [3S-(3R*,8R*,9R*,12R*)]-3,12-bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroksi-4,11-diokso-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,3,6,10,13-pentaazartetradekandioinės rūgšties dimetilo esterio.
26. Farmacinė dozuota forma, susidedanti iš kietos želatinos kapsulės, turinčios pakankamą kiekį granulių pagal 1, 15 arba 19 punktą, pateikiančių efektyvią stavudino dozę ir tokiu būdu užtikrinančių minėtą gydymą maždaug 24 valandas, skirta panaudoti paciento, kuriam yra reikalinga gydyti retrovirusinę infekciją, gydymui.

27. Farmacinė dozuota forma pagal 26 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtoje kapsulėje yra dar ir granulių, turinčių bent vieno kito vaisto, tinkančio retrovirusinei infekcijai gydyti, taip, kad gydymas minėtu bent vienu kitu vaistu yra užtikrinamas maždaug 24 valandas.
28. Farmacinė dozuota forma pagal 27 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas bent vienas kitas vaistas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš didanozino, [3S-(3R*,8R*,9R*,12R*)]-3,12-bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroksi-4,11-diokso-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,3,6,10,13-pentaazartetra-dekandioinės rūgšties dimetilo esterio, indinaviro ir lodenozino.
29. Farmacinė dozuota forma pagal 28 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas kitas vaistas yra bent vienas iš didanozino ir [3S-(3R*,8R*,9R*,12R*)]-3,12-bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroksi-4,11-diokso-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-piridinil)fenil]metil]-2,3,6,10,13-pentaazartetradekandioinės rūgšties dimetilo esterio.
30. Farmacinė dozuota forma pagal 29 punktą, besiskirianti tuo, kad minėtas kitas vaistas yra didanozinas.
31. Stavudino turinčių granulių pagaminimo būdas, besiskiriantis tuo, kad apima:
- (a) sudarymą drėgnos masės iš stavudino, sferizacijos agento, esant reikalui, skiediklio, tokio magnio stearato kiekio, kad jo pakaktų stavudinui stabilizuoti nuo degradacijos minėto proceso metu, ir vandens, kad jo pakaktų ekstruzijai tinkamai masei sudaryti;
 - (b) minėtos masės ekstruziją, gaunant išspaudas;
 - (c) minėtų išspaudų sferizaciją, gaunant granules ir minėtų granulių džiovinimą.
32. Būdas pagal 31 punktą, besiskiriantis tuo, kad į jį įeina dar ir apsauginės dangos ant minėtų granulių uždėjimo ir modifikuoto išsiskyrimo dangos uždėjimo ant minėtos apsauginės dangos stadijos.
33. Būdas pagal 32 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas sferizacijos agentas yra mikrokristalinė celiuliozė, minėtas skiediklis yra laktozė, minėta apsauginė danga susideda iš plėvelę sudarančios medžiagos ir sukibimą sumažinančios medžiagos, o minėta modifikuoto išsiskyrimo danga susideda iš polimerinės barjerinės medžiagos ir jos plastifikatoriaus.

34. Būdas pagal 31 punktą, besiskiriantis tuo, kad į jį įeina dar ir stavudino, sferizacijos agento, esant reikalui, skiediklio ir magnio stearato sumaišymo prieš drėgnos masės suformavimą stadija.