



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89684 (13) C2
(51) МПК (2009)
A61K 9/22
A61K 31/18
A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ДВОШАРОВА ФАРМАЦЕВТИЧНА ДОЗОВАНА ФОРМА З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ НІ-
МЕСУЛІДУ**

1

(21) a200802135
(22) 19.07.2006
(24) 25.02.2010
(86) PCT/IN2006/000258, 19.07.2006
(31) 1899/DEL/2005
(32) 20.07.2005
(33) IN
(46) 25.02.2010, Бюл.№ 4, 2010 р.
(72) ДЖАЙН РАДЖЕШ, IN, ДЖИНДАЛ КОУР
ЧАНД, IN, СІНГХ СУХДЖІТ, IN, ТАЛВАР МУНІШ,
IN
(73) ПАНАСЕА БІОТЕК ЛТД., IN
(56) WO 01/22791 A2, 05.04.2001
US 2002/012702 A1, 31.01.2002
US 6258816 B1, 10.07.2001
US 6187343 B1, 13.02.2001
NAGOJI K E V ET AL: "RELEASE STUDIES OF
NIMESULIDE FROM ETHYL CELLULOSE AND
ETHYL CELLULOSE AND HYDROXY PROPYL
METHYL CELLULOSE MATRICES" INDIAN
JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol.
62, no. 6, November 2000 (2000-11), pages 482-484
WO 01/22917 A2, 05.04.2001
EP 1002531 A1, 24.05.2000
(57) 1. Двошарова фармацевтична дозована фор-
ма з модифікованим вивільненням, яка включає
німесулід або його фармацевтично прийнятні солі,
естери, сольовати або гідрати як активний інгредіє-
нт, який розподілений між шаром негайного виві-
льнення та шаром тривалого вивільнення у спів-
відношенні 1:3, відповідно, у якій німесулід
оброблений принаймні одним контролюючим виві-
льнення полімером, таким як гідроксипропілмети-
лцелюлоза, де контролюючий вивільнення полі-
мер присутній у кількості від приблизно 10 %
мас./мас. до не більше, ніж приблизно 30 %
мас./мас. двошарової композиції, причому дозова-
на форма забезпечує вивільнення від приблизно
10 % до не більше, ніж приблизно 60 % німесуліду
протягом 1 години, і не менше, ніж приблизно 75 %
німесуліду через 12 годин при випробуванні відпо-
відно до способу розчинення (I), у якому застосо-
вують пристрій USP Apparatus Type II (Paddles)
при 100 об./хв, з використанням 1000 мл дисти-
льованої води з 2,0 % лаурилсульфату натрію,

2

приблизно при $37 \pm 0,5$ °C, або відповідно до спосо-
бу розчинення (II), у якому застосовують пристрій
USP Apparatus Type II (Paddles) при 100 об./хв, з
використанням 1000 мл фосфатного буфера з pH
7,0 з 2,0 % лаурилсульфату натрію, приблизно при
 $37 \pm 0,5$ °C, або відповідно до способу розчинення
(III), у якому застосовують пристрій USP Apparatus
Type II (Paddles) при 75 об./хв, з використанням
1000 мл 0,001 N хлористоводневої кислоти з 1,0 %
лаурилсульфату натрію, приблизно при $37 \pm 0,5$ °C.
2. Двошарова фармацевтична дозована форма за
п. 1, яка при випробуванні у групі здорових людей
досягає середнього піку концентрації у плазмі
(C_{max}) принаймні через 1 годину після введення
дозованої форми.
3. Двошарова фармацевтична дозована форма за
п. 1 або 2, середня пікова концентрація якої у пла-
змі (C_{max}) досягається приблизно через 2-13 годин
після введення дозованої форми.
4. Двошарова фармацевтична дозована форма за
п. 1 або 2, яка при випробуванні *in vivo* демонструє
середній показник C_{max} (пік концентрації у плазмі)
приблизно 0,5-30 мкг/мл та/або середній показник
 T_{max} (час до досягнення пікової концентрації у пла-
змі) приблизно 1-12 годин.
5. Двошарова фармацевтична дозована форма за
п. 1, яка включає від приблизно 5 до приблизно
400 мг німесуліду, причому дозована форма за-
безпечує середній показник C_{max} у межах приблиз-
но 3-24 мкг/мл, який досягається за середній час
(T_{max}) у межах приблизно 2-8 годин; та дозована
форма забезпечує терапевтичний ефект протягом
принаймні від приблизно 8 до приблизно 24 годин
після перорального введення.
6. Двошарова фармацевтична дозована форма за
п. 1, де дозована форма забезпечує *in vitro* розчи-
нення від приблизно 5 % до приблизно 50 % німе-
суліду, який вивільнюється через 1 годину; від
приблизно 40 % до приблизно 85 % німесуліду,
який вивільнюється через 6 годин; і не менше, ніж
приблизно 70 % німесуліду, який вивільнюється
через 12 годин при випробуванні за допомогою
пристрою USP Apparatus Type II (Paddles) при 100
об./хв при використанні 1000 мл дистильованої
води з 2,0 % лаурилсульфату натрію як засобу

(19) UA (11) 89684 (13) C2

розчинення, який тримають приблизно при температурі $37 \pm 0,5$ °C.

7. Двошарова фармацевтична дозована форма за п. 1, яка забезпечує вивільнення не більше, ніж приблизно 60 % інгібітора ферменту циклооксигенази приблизно за 1 годину при випробуванні за допомогою пристрою USP Apparatus Type II (Paddles) при 100 об./хв, з використанням 1000 мл середовища розчинення, який тримають приблизно при $37 \pm 0,5$ °C, причому середовище розчинення є будь-яким засобом, вибраним з-поміж фосфатного буфера, pH 7,4, USP або модельованого згідно з USP кишкового соку або модельованого згідно з USP шлункового соку або ацетатного буфера, pH 4,5, USP.

8. Двошарова фармацевтична дозована форма за будь-яким з пп. 1-7, яка призначена для введення раз на день, двічі на день або тричі на день, яка вивільнює німесулід у потрібний спосіб таким чином, щоб підтримувати профілактичний та/або терапевтичний рівень німесуліду у плазмі протягом тривалого періоду часу без будь-якої суттєвої пов'язаної з медикаментом токсичності.

9. Двошарова фармацевтична дозована форма за п. 8, яка призначена для введення один раз на день.

10. Двошарова фармацевтична дозована форма за будь-яким з пп. 1-9, у якій німесулід знаходиться в мікронізованій формі.

11. Двошарова фармацевтична дозована форма за будь-яким з пп. 1-10, яка додатково включає одну або кілька смол, принаймні одну поверхнево-активну речовину, принаймні один комплексоутво-

рювач, протимікробний консервант та/або антиоксидант.

12. Двошарова фармацевтична дозована форма за будь-яким з пп. 1-11, яка рецептована у дозовану форму, вибрану з групи, до якої належать тверді дозовані форми для перорального введення, мукоадгезивні композиції, композиції, які затримуються у шлунку, та ліофілізовані композиції.

13. Двошарова фармацевтична дозована форма за п. 12, яка має форму таблетки.

14. Застосування двошарової фармацевтичної дозованої форми за будь-яким з пп. 1-13, для лікування опосередкованих циклооксигеназою порушень та/або порушень, при яких показано інгібітор циклооксигенази, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, фармацевтично ефективної кількості німесуліду або його фармацевтично прийнятних солей, естерів, сольватів або гідратів.

15. Застосування за п. 14, для лікування від гострих болісних станів, вибраних з групи, до якої належать післяопераційна травма, біль, пов'язаний з раком, спортивні травми, мігрень, неврологічний біль або біль, пов'язаний з ішіасом та спондилітом, або артрит.

16. Застосування двошарової фармацевтичної дозованої форми за будь-яким з пп. 1-13, для одержання медикаменту для лікування опосередкованих циклооксигеназою порушень та/або порушень, при яких показано інгібітор циклооксигенази, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, фармацевтично ефективної кількості німесуліду або його фармацевтично прийнятних солей, естерів, сольватів або гідратів.

Даний винахід стосується фармацевтичної дозованої форми з модифікованим вивільненням, яка включає принаймні один інгібітор ферменту циклооксигенази або його фармацевтично прийнятні солі, естери, проліки, сольвати, гідрати або їх похідні як активний агент, з фармацевтично прийнятним носієм для регулювання вивільнення інгібітора ферменту циклооксигенази. Крім того, фармацевтична композиція згідно з даним винаходом забезпечує введення терапевтично та/або профілактично ефективної кількості активного агента. Крім того, дозована форма в оптимальному варіанті забезпечує вивільнення не більше, ніж приблизно 60% інгібітора ферменту циклооксигенази протягом 1 години і не менше, ніж приблизно 75% інгібітора ферменту циклооксигенази через 2 години при випробуванні згідно з описаним авторами способом розчинення (I) з застосуванням дистильованої води з 2,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення, або згідно з описаним авторами способом розчинення (II) з застосуванням фосфатного буфера з pH 7,0 з 2,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення, або згідно з описаним авторами способом розчинення (III) з застосуванням 0,001N хлористоводневої кислоти з 1,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення. Крім того, фармацевтична композиція згідно з даним винаходом при випробуванні у групі здорових людей в оптимальному варіанті досягає середнього піку концентрації у плазмі (C_{max}) принаймні че-

рез 1 годину після введення дозованої форми. Даний винахід також забезпечує спосіб одержання композицій такої дозованої форми та терапевтичні та/або профілактичні способи застосування такої дозованої форми.

Циклооксигеназа-1 (COX-1) є ферментом, який зазвичай є присутнім у різних ділянках організму, включаючи місця запалення та шлунок. Фермент COX-1 шлунка виробляє певні хімічні месенджери (які називаються простагландинами), які забезпечують природну слизову оболонку, яка захищає внутрішню частину шлунка. Традиційні протизапальні ліки, такі, як аспірин, блокують функцію ферменту COX-1 разом з іншим ферментом, COX-2 (див. нижче). Якщо фермент COX-1 є блокованим, запалення зменшується, але захисна слизова оболонка шлунка також зменшується, що може спричинити розлад шлунка, укривання виразками та кровотечу зі шлунка та кишечника.

Інгібітори циклооксигенази-2 (COX-2) є нещодавно розробленими медикаментами для лікування від запалення, які вибірково блокують фермент COX-2. Блокування цього фермента перешкоджає виробленню хімічних месенджерів (простагландинів), які викликають біль та набрякання запалення при артриті. Інгібітори COX-2 є новим класом нестероїдних протизапальних ліків (NSAID). Оскільки вони вибірково блокують фермент COX-2, але не фермент COX-1, ці медикаменти мають унікальну відмінність від традиційних NSAID. Ця вибіркова

дія забезпечує переваги зменшення запалення без подразнення шлунка. Ці медикаменти дають перевагу порівняно з існуючими протизапальними медикаментами, оскільки їх механізм дії ніяким чином не передбачає ризику викривання виразками та кровотечі. До інгібіторів COX-2 належать селекоксиб, рофекоксиб, еторикоксиб, вальдекоксиб, ітакоксиб, деракоксиб і т. ін. Нестероїдними протизапальними ліками (NSAID) є медикаментозні засоби, які зазвичай призначаються для лікування від запалення при артриті та запалень інших тканин організму, таких, як тендиніт та бурсит. Прикладами NSAID є аспірин, індометацин, німесулід, кеторолак, диклофенак, ібупрофен, напроксен, піроксикам, набуметон і т. ін. Німесулід є ефективним NSAID, який нині застосовують для лікування болісних запальних станів через ревматоїдний артрит, і який також має жарознижувальну дію. Порівняно з іншими NSAID, німесулід має кращий терапевтичний індекс, нижчу гастротоксичність і в цілому добру переносимість. Німесулід є високогідрофобною речовиною, яка є практично нерозчинною у воді (розчинність у воді при кімнатній температурі становить 0,01 мг/мл).

Рівень медикаменту може підтримуватися вище нижнього рівня терапевтичної концентрації у плазмі протягом більш тривалих періодів часу шляхом введення більших доз традиційно рецептованих дозованих форм, але цей підхід може викликати токсичний ефект через високу концентрацію медикаменту у плазмі. В альтернативному варіанті інший підхід полягає у введенні медикаменту з певними інтервалами часу, що в результаті призводить до коливання рівня медикаменту, так званого ефекту піків та долин. Цей підхід, як правило, є пов'язаним з кількома потенційними проблемами, такими, як ефект великого піка (токсичний ефект) та долини (неактивний рівень медикаменту), та недотримання пацієнтом режиму, що призводить до неефективності або недостатності медикаментозної терапії. Для подолання цих проблем композиції з модифікованим вивільненням можуть бути рецептовані з метою уповільненого або контрольованого вивільнення медикаменту протягом тривалого періоду часу або вивільнення частини медикаменту з наступним безпосереднім уповільненим або контрольованим вивільненням медикаменту. У публікації PCT під номером WO 95/14460 описуються композиції, які можуть спочатку вивільнювати ударну дозу терапевтичного агента з наступним вивільненням агента з практично незмінною швидкістю протягом подовженого періоду часу. Пацієнти, які страждають від болю та/або запальних станів, насамперед, потребують високих денних доз NSAID. Для введення таких високих доз NSAID лише раз на день вивільнення з дозованої форми повинно бути безпечним, передбачуваним і надійним. Крім того, дозована форма має бути розрахована таким чином, щоб не відбувалося раптового небажаного підвищення концентрації у плазмі через скидання дози. Крім того, швидкість та кількість вивільнення, а також характер вивільнення медикаменту з композиції під час *in-vitro* оцінки має суттєвою мірою корелюватися з *in-vivo* характеристиками композиції.

У Патенті США №6,713,089 описується фармацевтична композиція швидкого вивільнення для перорального введення, яка включає терапевтично та/або фармацевтично активну речовину, такі, як німесулід, та принаймні один фармацевтично прийнятний наповнювач, причому вищезгадана активна речовина, яка визначається однією з особливостей, таким чином, що при випробуванні згідно зі способом розчинення USP XXIII, Apparatus 2, з застосуванням 0,07N хлористоводневої кислоти як засобу розчинення принаймні 50% (маса/маса) активної речовини розчиняється протягом перших 20 хвилин випробування. Патент США №6,638,535 стосується фармацевтичних гранул, які включають практично гомогенну кількість швидкодіючого снодійного засобу або його фармацевтично прийнятної солі та утворюючий гранулу носій мікрокристалічної целюлози, причому кількість вищезгаданого снодійного засобу та вищезгаданого утворюючого гранулу носія становить принаймні 90% від маси гранули, вищезгадана гранула має розмір частинок у межах від 0,85 до 2,0 мм, і вищезгадана гранула має профіль розчинення згідно з Фармакопеєю США XXIII, Apparatus 1, у кошиковому пристрої при 37°C, у середовищі 0,01N HCl і при 100 об./хв, таким чином, що через 5 хвилин після початку випробування з гранули вивільнюється менше, ніж 60% снодійного засобу.

В іншому Патенті США №6,599,529 описується багатокомпонентна фармацевтична композиція для перорального введення з модифікованим вивільненням в одиничній дозованій формі для введення терапевтично та/або профілактично ефектної кількості NSAID, вищезгадана одинична дозована форма включає принаймні дві NSAID-вмісні фракції: першу NSAID-вмісну фракцію багатокомпонентної композиції для швидкого вивільнення NSAID, причому вищезгадана фракція включає антацидний або лужний агент, і швидке *in-vitro* вивільнення є таким, що при піддаванні NSAID-вмісної фракції розчиненню в USP XXIII <711> Apparatus 2, засіб розчинення 900,0 мл, при 50 об./хв з застосуванням 0,07N HCl як засобу розчинення, принаймні 50% (маса/маса) NSAID вивільнюється протягом перших 20 хв випробування; та другу NSAID-вмісну фракцію багатокомпонентної композиції у формі вкритих багатодозових композицій уповільненого вивільнення для тривалого вивільнення NSAID, причому вищезгадані композиції є вкритими покриттям, яке є практично нерозчинним у воді, але піддається дифузії у воді і практично не залежить від pH, причому вищезгадана друга NSAID-вмісна фракція багатокомпонентної композиції вивільнює приблизно від 6% до 30% вищезгаданого NSAID протягом 0,5 години при випробуванні розчинення за допомогою USP XXIII <711> Apparatus 2, з застосуванням засобу розчинення, який включає 750 мл 0,1N HCl, протягом 1 години та наступним застосуванням 250 мл засобу розчинення, який включає тринатрійфосфат додекагідрат та 0,1N гідроксид натрію у дистильованій воді, при 50 об./хв, і вивільнення вищезгаданої другої NSAID-вмісної фракції не залежить від вивільнення вищезгаданої першої NSAID-вмісної фракції.

У Патенті США №6,086,920 описуються мікросфери, які піддаються дезінтеграції, які забезпечують 100% водний розчин менше, ніж за 30 хвилин, який складається з композиції, яка включає від приблизно 50% до приблизно 90% принаймні одного біологічно ефективного агента, такого, як німесулід; від приблизно 2% до приблизно 40% принаймні одного дезінтегратора; і від приблизно 5% до приблизно 15мас.% принаймні одного засобу сферонізації. Публікація США №20050020613 стосується дозованої форми уповільненого вивільнення для перорального введення, яка включає субодуниці, причому субодуниці включає опіоїдний анальгетик та матеріал уповільненого вивільнення, причому швидкість розчинення субодуниці *in-vitro*, при вимірюванні за допомогою тесту вивільнення медикаменту USP Вивільнення медикаменту згідно з Фармакопеєю США (2003) <724>, є меншою, ніж приблизно 10% протягом приблизно 6 годин і принаймні приблизно 60% протягом приблизно 24 годин; меншою, ніж приблизно 10% протягом приблизно 8 годин і принаймні приблизно 60% протягом приблизно 24 годин; меншою, ніж приблизно 10% протягом приблизно 10 годин і принаймні приблизно 60% протягом приблизно 24 годин; або меншою, ніж приблизно 10% протягом приблизно 12 годин і принаймні приблизно 60% протягом приблизно 24 годин; дозована форма забезпечує тривалість терапевтичного ефекту приблизно 24 години. У публікації США №20030170303 описується фармацевтична композиція для перорального введення, яка включає терапевтично ефективну кількість селективного інгібітора циклооксигенази-2 з низькою водорозчинністю і один або кілька фармацевтично прийнятних полімерів, причому композиція забезпечує профіль розчинення уповільненого вивільнення *in vitro* після поміщення у стандартний засіб розчинення, який демонструє вивільнення від приблизно 5% до приблизно 35% медикаменту через 2 години після вищезгаданого поміщення; вивільнення від приблизно 10% до приблизно 85% медикаменту через 8 годин після вищезгаданого поміщення; і вивільнення від приблизно 30% до приблизно 90% медикаменту через 18 годин після вищезгаданого поміщення.

Однак досі існує потреба у розробці пероральних фармацевтичних композицій з модифікованим вивільненням, які містять NSAID, для профілактичного та/або терапевтичного застосування, які можуть вивільнювати медикамент у потрібний спосіб для підтримання терапевтичного рівня медикаменту у плазмі протягом тривалого періоду часу, але без викликання пов'язаної з медикаментом токсичності, і які можуть бути одержані легко і без зайвих витрат.

Автори даного винаходу провели широке дослідження і здійснили кілька експериментів для зменшення недоліків існуючого рівня техніки з метою розробки дозованої форми шляхом застосування інших наповнювачів та способів рецептування для зміни швидкості вивільнення інгібітора ферменту циклооксигенази, в оптимальному варіанті - NSAID, для досягнення потрібних характеристик вивільнення *in vitro* та/або *in vivo* з метою забезпечення вивільнення активного агента

протягом тривалого періоду часу без суттєвої токсичності, який, таким чином, демонструє суттєву перевагу над існуючим рівнем техніки.

Метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичної дозованої форми з модифікованим вивільненням, яка включає принаймні один інгібітор ферменту циклооксигенази, в оптимальному варіанті - NSAID, або його фармацевтично прийнятні солі, естери, проліки, сольвати, гідрати або їх похідні як активний агент, вищезгаданий інгібітор ферменту циклооксигенази є обробленим принаймні одним контролюючим вивільнення полімером, причому дозована форма забезпечує вивільнення не більше, ніж приблизно 60% інгібітора ферменту циклооксигенази протягом 1 години і не менше, ніж приблизно 75% інгібітора ферменту циклооксигенази через 2 години при випробуванні згідно з описаним авторами способом розчинення (I) з застосуванням дистильованої води з 2,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення, або згідно з описаним авторами способом розчинення (II) з застосуванням фосфатного буфера з pH 7,0 з 2,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення, або згідно з описаним авторами способом розчинення (III) з застосуванням 0,001N хлористоводневої кислоти з 1,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення.

Метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичної дозованої форми з модифікованим вивільненням, яка включає принаймні один інгібітор ферменту циклооксигенази, в оптимальному варіанті - NSAID, або його фармацевтично прийнятні солі, естери, проліки, сольвати, гідрати або їх похідні як активний агент, в оптимальному варіанті - такий, що має розчинність у воді принаймні 0,001мг/мл води при 25°C, вищезгаданий інгібітор ферменту циклооксигенази є обробленим принаймні одним контролюючим вивільнення полімером, причому дозована форма забезпечує вивільнення не більше, ніж приблизно 60% інгібітора ферменту циклооксигенази протягом 1 години і не менше, ніж приблизно 75% інгібітора ферменту циклооксигенази через 2 години при випробуванні згідно з описаним авторами способом розчинення (I) з застосуванням дистильованої води з 2,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення, або згідно з описаним авторами способом розчинення (II) з застосуванням фосфатного буфера з pH 7,0 з 2,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення, або згідно з описаним авторами способом розчинення (III) з застосуванням 0,001N хлористоводневої кислоти з 1,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення.

Метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичної дозованої форми з модифікованим вивільненням, яка включає німесулід або його фармацевтично прийнятні солі, естери, проліки, сольвати, гідрати або їх похідні як активний агент, оброблений принаймні одним контролюючим вивільнення полімером, причому дозована форма забезпечує вивільнення не більше, ніж приблизно 60% інгібітора ферменту циклооксигенази протягом 1 години і не менше, ніж приблизно 75% інгібітора ферменту циклооксигенази через 2 години при випробуванні згідно з описаним авторами способом розчинення (I) з застосуванням дистильо-

ваної води з 2,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення, або згідно з описаним авторами способом розчинення (II) з застосуванням фосфатного буфера з рН 7,0 з 2,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення, або згідно з описаним авторами способом розчинення (III) з застосуванням 0,001N хлористоводневої кислоти з 1,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення.

Метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичної дозованої форми з модифікованим вивільненням, яка включає принаймні один інгібітор ферменту циклооксигенази, в оптимальному варіанті - NSAID, у ще кращому варіанті - німесулід або його фармацевтично прийнятні солі, естери, проліки, сольвати, гідрати або їх похідні як активний агент, вищезгаданий інгібітор ферменту циклооксигенази є обробленим принаймні одним контролюючим вивільнення полімером, причому дозована форма забезпечує вивільнення не більше, ніж приблизно 60% інгібітора ферменту циклооксигенази протягом 1 години і не менше, ніж приблизно 75% інгібітора ферменту циклооксигенази через 2 години при випробуванні згідно з описаним авторами способом розчинення (I) з застосуванням дистильованої води з 2,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення, або згідно з описаним авторами способом розчинення (II) з застосуванням фосфатного буфера з рН 7,0 з 2,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення, або згідно з описаним авторами способом розчинення (III) з застосуванням 0,001N хлористоводневої кислоти з 1,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення; причому вищезгадана дозована форма при випробуванні у групі здорових людей досягає середнього піку концентрації у плазмі (C_{max}) принаймні через 1 годину після введення дозованої форми, в оптимальному варіанті - через 2-13 години, у найкращому варіанті - через 2-8 годин після введення.

Ще однією метою даного винаходу є забезпечення способу одержання дозованої форми, який включає обробку інгібітора ферменту циклооксигенази, в оптимальному варіанті - NSAID, у ще кращому варіанті - німесуліду або його фармацевтично прийнятних солей, естерів, проліків, сольватів, гідратів або їх похідних принаймні одним контролюючим вивільнення полімером, необов'язково - одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями, та рецептування у потрібну дозовану форму.

Ще однією метою даного винаходу є забезпечення способу застосування дозованої форми для лікування опосередкованих циклооксигеназою порушень та/або порушень, при яких показано інгібітор циклооксигенази, який включає введення суб'єктові, який цього потребує, фармацевтично ефективної кількості інгібітора ферменту циклооксигенази, в оптимальному варіанті - NSAID, у ще кращому варіанті - німесуліду, як активного інгредієнта або його фармацевтично прийнятних солей, естерів, проліків, сольватів, гідратів або їх похідних.

Ще однією метою даного винаходу є забезпечення застосування фармацевтичної композиції для одержання медикаменту для лікування опосередкованих циклооксигеназою порушень та/або

порушень, при яких показано інгібітор циклооксигенази, яке включає введення суб'єктові, який цього потребує, фармацевтично ефективної кількості інгібітора ферменту циклооксигенази, в оптимальному варіанті - NSAID, у ще кращому варіанті - німесуліду, як активного інгредієнта або його фармацевтично прийнятних солей, естерів, проліків, сольватів, гідратів або їх похідних.

Фармацевтичні композиції з модифікованим вивільненням згідно з даним винаходом, призначені для введення раз на день, двічі на день або тричі на день, в оптимальному варіанті - для введення раз на день, вивільняють медикамент у потрібний спосіб таким чином, щоб підтримувати профілактичний та/або терапевтичний рівень активного агента у плазмі протягом тривалого періоду часу без будь-якої суттєвої пов'язаної з медикаментом токсичності, а також можуть бути одержані легко і без зайвих витрат.

Даний винахід забезпечує фармацевтичну дозовану форму з модифікованим вивільненням, яка включає принаймні один інгібітор ферменту циклооксигенази, в оптимальному варіанті - NSAID, або його фармацевтично прийнятні солі, естери, проліки, сольвати, гідрати або їх похідні як активний агент, вищезгаданий інгібітор ферменту циклооксигенази є обробленим принаймні одним контролюючим вивільнення полімером, причому дозована форма забезпечує вивільнення не більше, ніж приблизно 60% інгібітора ферменту циклооксигенази протягом 1 години і не менше, ніж приблизно 75% інгібітора ферменту циклооксигенази через 2 години при випробуванні згідно з описаним авторами способом розчинення (I) з застосуванням дистильованої води з 2,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення, або згідно з описаним авторами способом розчинення (II) з застосуванням фосфатного буфера з рН 7,0 з 2,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення, або згідно з описаним авторами способом розчинення (III) з застосуванням 0,001N хлористоводневої кислоти з 1,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує фармацевтичну дозовану форму з модифікованим вивільненням, яка включає принаймні один інгібітор ферменту циклооксигенази, в оптимальному варіанті - NSAID, або його фармацевтично прийнятні солі, естери, проліки, сольвати, гідрати або їх похідні як активний агент, в оптимальному варіанті - такий, що має розчинність у воді принаймні 0,001мг/мл води при 25°C, вищезгаданий інгібітор ферменту циклооксигенази є обробленим принаймні одним контролюючим вивільнення полімером, причому дозована форма забезпечує вивільнення не більше, ніж приблизно 60% інгібітора ферменту циклооксигенази протягом 1 години і не менше, ніж приблизно 75% інгібітора ферменту циклооксигенази через 2 години при випробуванні згідно з описаним авторами способом розчинення (I) з застосуванням дистильованої води з 2,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення, або згідно з описаним авторами способом розчинення (II) з застосуванням фосфатного буфера з рН 7,0 з 2,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення, або згідно з описаним

авторами способом розчинення (III) з застосуванням 0,001N хлористоводневої кислоти з 1,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення. В оптимальному варіанті NSAID, який застосовують як активний агент, являє собою німесулід або його фармацевтично прийнятні солі, естери, проліки, сольвати, гідрати або їх похідні.

В одному варіанті втілення композиція згідно з даним винаходом забезпечує вивільнення не більше, ніж приблизно 60% інгібітора ферменту циклооксигенази приблизно за 1 годину і не менше, ніж приблизно 75% інгібітора ферменту циклооксигенази приблизно через 12 годин при випробуванні за допомогою пристрою USP Apparatus Type II (Paddles) при 100об./хв при застосуванні 1000мл дистильованої води з 2,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення, який тримають приблизно при $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. В іншому варіанті втілення композиція згідно з даним винаходом забезпечує вивільнення не більше, ніж приблизно 60% інгібітора ферменту циклооксигенази приблизно за 1 годину і не менше, ніж приблизно 75% інгібітора ферменту циклооксигенази приблизно через 12 годин при випробуванні за допомогою пристрою USP Apparatus Type II (Paddles) при 75об./хв з застосуванням 2000мл 0,001N хлористоводневої кислоти з 1,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення, який тримають приблизно при $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. У ще одному варіанті втілення композиція згідно з даним винаходом забезпечує вивільнення не більше, ніж приблизно 60% інгібітора ферменту циклооксигенази приблизно за 1 годину і не менше, ніж приблизно 75% інгібітора ферменту циклооксигенази приблизно через 12 годин при випробуванні за допомогою пристрою USP Apparatus Type II (Paddles) при 100об./хв з застосуванням 1000мл фосфатного буфера, pH 7,0, з 2,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення, який тримають приблизно при $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

У ще одному варіанті втілення даного винаходу композиція згідно з даним винаходом забезпечує вивільнення не більше, ніж приблизно 60% інгібітора ферменту циклооксигенази приблизно за 1 годину при випробуванні за допомогою пристрою USP Apparatus Type II (Paddles) при 100об./хв, з застосуванням 1000мл засобу розчинення, який тримають приблизно при $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, причому засіб розчинення є будь-яким засобом, вибраним з-поміж фосфатного буфера, pH 7,4, (згідно з USP) або модельованого згідно з USP кишкового соку або модельованого згідно з USP шлункового соку або ацетатного буфера, pH 4,5, (згідно з USP). Вжитий у цьому описі термін "USP" стосується "Фармакопії США".

У ще одному варіанті втілення даного винаходу композиція з модифікованим вивільненням при випробуванні у групі здорових людей досягає середнього піку концентрації у плазмі (C_{max}) принаймні через 1 годину після введення дозованої форми, в оптимальному варіанті - протягом приблизно 2-13 годин, у найкращому варіанті - протягом приблизно 2-8 годин після введення дозованої форми. In vivo дослідження, якому піддавали здорових людей, можуть здійснюватися натщесерце або після приймання їжі.

У ще одному варіанті втілення даного винаходу фармацевтична дозована форма включає кілька частинок, причому кожна частинка включає інгібітор ферменту циклооксигенази або його фармацевтично прийнятні солі, естери, проліки, сольвати, гідрати або їх похідні, принаймні один контролюючий вивільнення полімер та, необов'язково, один або кілька фармацевтично прийнятних носіїв.

В оптимальному варіанті інгібітором ферменту циклооксигенази згідно з даним винаходом є NSAID. У найкращому варіанті втілення NSAID є німесулідом або його фармацевтично прийнятними солями, естерами, проліками, сольватами, гідратами або їх похідними. У ще одному варіанті втілення дозована форма згідно з даним винаходом додатково включає принаймні один інший активний інгредієнт. Ще один активний агент, який може бути застосований згідно з даним винаходом, може бути будь-яким відомим спеціалістам агентом, який може вводитись у комбінації з інгібітором ферменту циклооксигенази, таким, як активний (активні) агент(и), вибрані, крім інших, з групи, яка включає антипіретики, такі, як ацетамінофен, протиалергічні засоби, такі, як цетиризин або лоратидин або фексофенадин, антагоністи рецептора альдостерону, антибіотики, різні ферменти, антимускаринові агенти, протівірусні агенти, інгібітори протеїнази, $\alpha 2$ -адренергічний агоніст, інгібітори ACE, опіоїдні анальгетики, стероїди, антагоністи рецептора лейкотриєну B_4 (LTB₄), інгібітори лейкотриєну A_4 (LTA₄) гідролази, агоністи 5-HT, інгібітори HMG Co A, антагоністи H_2 , протипухлинні засоби, антитромбоцитарні засоби, інгібітори тромбіну, засоби проти набряків, діуретики, седативні або неседативні антигістаміни, інгібітори індукцйбельної синтази азотної кислоти, опіоїди, анальгетики, інгібітори *Helicobacter pylori*, бронхорозширювачі, спазмолітичні засоби, такі, як скополамін або глюкагон, м'язові релаксанти, інгібітори протонного насоса, інгібітори ізопростану, інгібітори PDE4, інші NSAID, селективні або преференційні інгібітори COX-2, інгібітори COX-1, відхаркувальні засоби, такі, як бромгексин та псевдоефедрин, анальгетики, такі, як кодеїн та хлорзоксазон і мефенамова кислота та трамадол, протиблювотні засоби, підкислювачі сечі, такі, як рацеметіонін, хондроїтин, глюкозамін, метилсульфоніл метан (MSM), аспірин, антидепресанти, антипсихотичні засоби, засоби проти мігрені і т. ін., або їх суміші.

У ще одному варіанті втілення даного винаходу дозована форма забезпечує відносно швидка підвищення концентрації у плазмі активного агента спочатку до первинного раннього середнього піка концентрації у плазмі (C_{max1}) приблизно за 0,2-6 годин після перорального введення дозованої форми з наступним другим середнім піком концентрації у плазмі (C_{max2}), який відбувається приблизно за 7-20 годин після перорального введення дозованої форми, причому вищезгадана дозована форма забезпечує ефективну концентрацію у плазмі активного агента для профілактичного або терапевтичного застосування проти порушень, опосередкованих ферментом циклооксигеназою, протягом принаймні приблизно 8 годин, в оптимальному

варіанті - протягом принаймні приблизно 12 годин, у ще кращому варіанті - протягом принаймні приблизно 16-24 годин після введення суб'єктові, в оптимальному варіанті - ссавцеві, у ще кращому варіанті - людині, яка цього потребує.

Композицію згідно з даним винаходом одержують, застосовуючи способи рецептування, призначені для модифікованого вивільнення інгібітора ферменту циклооксигенази таким чином, щоб досягнута таким чином біодоступність дозованої форми була принаймні порівнянною з показником традиційної дозованої форми негайного вивільнення, яку в оптимальному варіанті вводять після приймання їжі. Вивільнення інгібітора ферменту циклооксигенази з дозованої форми згідно з даним винаходом контролюють шляхом застосування фармацевтично прийняттого носія таким чином, щоб терапевтично ефективна концентрація медикаменту у плазмі досягалася без будь-яких небажаних побічних ефектів протягом тривалого періоду часу, таким чином, забезпечуючи поліпшення дотримання режиму пацієнтом. В одному варіанті втілення композиція дозованої форми в оптимальному варіанті розпадається на кілька частинок після введення *in-vivo* і розподіляється практично по всьому шлунково-кишковому тракту (GIT) незалежно від часу спорожнення шлунка і/або швидкості та/або рухливості, таким чином, запобігаючи високій концентрації медикаменту в GIT. В одному варіанті втілення дозована форма включає німесулід як активний інгредієнт у кількості принаймні 10мас.% дозованої форми. В іншому варіанті втілення дозована форма з модифікованим вивільненням згідно з даним винаходом передбачається у формі тривалого вивільнення, формі уповільненого вивільнення, вивільнення з затримкою у часі, формі пульсуючого вивільнення, формі подовженого вивільнення, формі з витримкою вивільнення, або у комбінації будь-яких форм вивільнення. В оптимальному варіанті форма з модифікованим вивільненням є комбінацією форм негайного вивільнення та тривалого вивільнення.

Інгібітор ферменту циклооксигенази, який застосовують у композиції згідно з даним винаходом, вибирають, крім іншого, з групи, яка включає лорноксикам, диклофенак, німесулід, ібупрофен, піроксикам, напроксен, кетопрофен, теноксикам, флосулід, ібупрофен, індометацин, ацеклофенак, індометацин, набуметон, ацетметацин, морніфлумат, мелоксикам, флурбіпрофен, тіапрофенову кислоту, проглуметацин, мефенамову кислоту, фенбуфен, етодолак, толфенамову кислоту, суліндак, фенілбутазон, тенопрофен, толметин, ацетилсаліцилову кислоту, дексипрофен, парацетамол, та їх фармацевтично прийнятні солі, комплекси та/або проліки та їх суміші. В одному варіанті втілення активний агент, який застосовують у даному винаході, є інгібітором COX-II, вибраним, крім інших, з групи, яка включає селекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, еторикоксиб, парекоксиб, ітакоксиб, деракоксиб і т. ін.; їхні таутомерні форми, аналоги, ізомери, поліморфи, солвати, проліки або солі. В одному варіанті втілення інгібітор ферменту циклооксигенази, який застосовують у даному винаході як активний агент, також діє як інгібітор ліпооксигенази, напри-

клад лікофелон. Активним(и) агентом(ами) є один або кілька NSAID, один або кілька інгібіторів COX-II або їх суміші. У варіанті втілення даного винаходу активний агент має тонко подрібнену форму.

Контролюючий вивільнення полімер згідно з даним винаходом включає полімерний матеріал, вибраний, крім іншого, з групи, яка включає залежні від pH полімери, такі, як альгірати або полімери метакрилової кислоти; незалежні від pH полімери, такі, як карбомери; розчинні або нерозчинні полімери; набухаючі полімери; гідрофільні полімери; гідрофобні полімери; іонні полімери, такі, як альгірат натрію, карбомер, кальцій карбоксиметилцелюлоза або натрій карбоксиметилцелюлоза; неіонні полімери, такі, як гідроксипропілметилцелюлоза; синтетичний або природний полісахарид, вибраний з групи, до якої належать алкілцелюлози, гідроксипропілцелюлози, етери целюлози, естери целюлози, нітроцелюлози, декстрин, агар, каррагінан, пектин, фуцеларан, крохмаль та похідні крохмалю та їх суміші; целюлозний полімер, метакрилатний полімер, полівінілпіролідон (PVP), альгірат, співполімер полівінілпіролідону-полівінілацетатного полімеру (PVP-PVA), етилцелюлоза, целюлоза ацетат, целюлоза пропіонат (низької, середньої або високої молекулярної маси), ацетат-пропіонат целюлози, ацетатбутират целюлози, ацетатфталат целюлози, триацетат целюлози, полі(алкіл метакрилат), полі(ізодецилметакрилат), полі(лаурилметакрилат), полі(фенілметакрилат), полі(алкілакрилат), полі(октадецилакрилат), полі(етилен), полі(алкілен), полі(алкіленоксид), полі(алкілентерифталат), полі(вінілізобутиловий етер), полі(вінілацетат), полі(вінілхлорид) та поліуретан або їх суміші, які застосовують окремо або у комбінації. У ще одному варіанті втілення дозована форма згідно з даним винаходом додатково включає смолу, вибрану, крім інших, з групи, яка включає ксантанову смолу, гуарову смолу, гуміарабік, каррагінан, камедь карайї, смола річкового дерева, аравійська камедь, трагакант, агар і т. ін., або їх суміші. В іншому варіанті втілення дозована форма згідно з даним винаходом додатково включає принаймні одну поверхнево-активну речовину, вибрану з групи, до якої належать аніонні поверхнево-активні речовини, катіонні поверхнево-активні речовини, неіонні поверхнево-активні речовини, цвѣтеріонні поверхнево-активні речовини або їх суміші. У ще одному варіанті втілення дозована форма згідно з даним винаходом додатково включає принаймні один комплексоутворювач, такий, як циклодекстрин, вибраний з групи, до якої, крім інших, належать альфа-циклодекстрин, бета-циклодекстрин, бета-гідрокси-циклодекстрин, гамма-циклодекстрин та гідроксипропіл бета-циклодекстрин і т. ін.

Фармацевтично прийнятний(і) носій(і), які застосовують у композиції згідно з даним винаходом, вибирають, крім іншого, з групи наповнювачів, загальновідомих серед спеціалістів у даній галузі, наприклад, розріджувачів, таких, як лактоза, маніт, сорбіт, крохмаль, мікрокристалічна целюлоза, ксиліт, фруктоза, цукроза, декстроза, дифосфат кальцію, сульфат кальцію; дезінтегратори; зв'язувальні речовини; заповнювачі; наповнювач; органічна(і) кислота(и); барвники; стабілізатори;

консерванти; мастила; суперпластифікатори; хелатоутворюючі агенти; індиферентні носії; наповнювачі; стабілізатори; консерванти; гідрофільні полімери; агенти, які підвищують розчинність, такі, як гліцерин, різні сорти поліетиленоксидів, транскутол та глікофутол; агенти, які регулюють тонічність; місцеві анестетики; агенти, які регулюють рівень pH; антиоксиданти; осмотичні агенти; хелатоутворюючі агенти; загусники; зволожуючі агенти; емульгатори; кислоти; цукровий спирт; відновні цукри; невідновні цукри і т. ін., які застосовують окремо або в їх комбінації. До дезінтеграторів, які застосовують згідно з даним винаходом, крім інших, належать крохмаль або його похідні, частково попередньо желатинізований кукурудзяний крохмаль (Starch 1500®), кроскармелоза-натрій, натрій крохмаль гліколят і т. ін., які застосовують окремо або в їх комбінації. До мастил, які застосовують згідно з даним винаходом, крім інших, належать тальк, стеарат магнію, стеарат кальцію, стеаринова кислота, гідрогенізована рослинна олія і т. ін., які застосовують окремо або в їх комбінації. Індиферентні носії, придатні для застосування згідно з даним винаходом, вибирають, крім іншого, з групи, яка включає диметилацетамід, диметилформамід та диметилсульфоксид N-метилпіролідону, бензилбензоат, бензиловий спирт, етилолеат, поліоксіетилен-гліколізовані рицинові олії (реалізуються на ринку як Cremophor® EL), поліетиленгліколь з молекулярною масою від 200 до 6000, пропіленгліколь, гексилгліколі, бутилгліколі та похідні гліколів, такі, як поліетиленгліколь 660 гідроксистеарат (реалізуються на ринку як Solutrol® HS15). У ще одному варіанті втілення даного винаходу композиції можуть додатково включати протимікробний консервант, такий, як бензиловий спирт, в оптимальному варіанті - у концентрації 2,0% (об'єм/об'єм) композиції. У варіанті втілення даного винаходу композиція може додатково включати традиційний антиоксидант, такий, як аскорбілпальмітат, бутилгідроксіанізол, бутилгідрокситолуол, пропілгалат та α -токоферол.

Ще однією метою даного винаходу є забезпечення способу одержання дозованої форми, який включає обробку інгібітора ферменту циклооксигенази, в оптимальному варіанті - NSAID, у ще кращому варіанті - німесуліді або його фармацевтично прийнятних солей, естерів, проліків, сольватів, гідратів або їх похідних, принаймні одним контролюючим вивільнення полімером, необов'язково - одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями, та рецептування у потрібну дозовану форму.

Композицію фармацевтичної дозованої форми згідно з даним винаходом в оптимальному варіанті рецептують як дозовану форму для перорального введення, таку, як таблетки, капсули, пластирі і т. ін. В одному варіанті втілення композицію згідно з даним винаходом передбачається у формі таблеток. Таблетки виготовляють шляхом прямого пресування, мокрого пресування (slugging) або шляхом гранулювання. Спосіб гранулювання може бути водним або безводним. Безводний розчинник, який може бути застосований, вибирають з групи, до якої належать етанол, ізопропіловий спирт або метиленхлорид. В одному варіанті вті-

лення композиції згідно з даним винаходом передбачаються у формі пресованих таблеток, формованих таблеток або продуктів, одержаних шляхом екструзії або плівкового лиття і т. ін.

У ще одному варіанті втілення даного винаходу забезпечується спосіб застосування дозованої форми для лікування опосередкованих циклооксигеназою порушень та/або порушень, при яких показано інгібітор циклооксигенази, включаючи введення суб'єктові, в оптимальному варіанті - ссавцям, у ще кращому варіанті - людям, які цього потребують, фармацевтично ефективної кількості інгібітора ферменту циклооксигенази, в оптимальному варіанті - NSAID, у ще кращому варіанті - німесуліді, як активного інгредієнта або його фармацевтично прийнятних солей, естерів, проліків, сольватів, гідратів або їх похідних. У ще одному варіанті втілення даний винахід забезпечує застосування фармацевтичної композиції для одержання медикаменту для лікування опосередкованих циклооксигеназою порушень та/або порушень, при яких показано інгібітор циклооксигенази, включаючи введення суб'єктові, в оптимальному варіанті - ссавцям, у ще кращому варіанті - людям, які цього потребують, фармацевтично ефективної кількості інгібітора ферменту циклооксигенази, в оптимальному варіанті - NSAID, у ще кращому варіанті - німесуліді, як активного інгредієнта або його фармацевтично прийнятних солей, естерів, проліків, сольватів, гідратів або їх похідних.

У ще одному варіанті втілення даного винаходу забезпечується застосування дозованої форми для лікування опосередкованих циклооксигеназою порушень та/або порушень, при яких показано інгібітор циклооксигенази, який включає введення суб'єктові, в оптимальному варіанті - ссавцям, у ще кращому варіанті - людям, які цього потребують, фармацевтично ефективної кількості німесуліді. У ще одному варіанті втілення даного винаходу забезпечується застосування дозованої форми для терапії або лікування від конкретних больових станів та/або запалення, пов'язаних з остеоартритом; видаленням зубів або стоматологічними хірургічними операціями; сафенектомією або паховою герніопластиком; гемороїдектомією; гострим скелетно-м'язовим пошкодженням; порушеннями, вуха, горла або носа; гінекологічними порушеннями; раковим болем; хворобою Альцгеймера; тромбоблебітом; сечостатевиими порушеннями; бурситом або тендинітом; ранковою скутістю, пов'язаною з ревматоїдним артритом, і т. ін. Анальгетична та протизапальна композиція згідно з даним винаходом є дуже корисною для ссавців, зокрема, для людей, для лікування від гострих болісних станів, таких, як післяопераційна травма, біль, пов'язаний з раком, спортивні травми, мігрень, неврологічний біль або біль, пов'язаний з ішіасом та спондилітом, артрит і т. ін.

У ще одному варіанті втілення даного винаходу забезпечується застосування композиції дозованої форми, яка включає інгібітор ферменту циклооксигенази, такого, як NSAID, зокрема, німесуліді для терапії, профілактики та лікування опосередкованих ферментом циклооксигеназою порушень та/або порушень, при яких показано інгібітор циклооксигенази, зокрема, болю та/або запалення, пов'яз-

заних з остеоартритом, болю у зв'язках, бурситу, тендиніту, болю у попереку, післяопераційного болю, болю, пов'язаного з видаленням зубів або стоматологічними хірургічними операціями; сафенектомією або паховою герніопластикою; гемороїдектомією; гострим скелетно-м'язовим пошкодженням; порушеннями, вуха, горла або носа; гінекологічних порушень; ракового болю; хвороби Альцгеймера; тромбофлебиту; сечостатевих порушень; бурситу або тендиніту; ранкової скутості, пов'язаної з ревматоїдним артритом, ідіопатичного болю, міофасціального болю, остеоартриту, невропатичного болю, фіброміалгії та запальних болісних станів, таких, як ревматоїдний артрит та остеоартрит. Невропатичний біль включає вторинний біль від ураження нервів і включає постгерпетичну невралгію, діабетичну невропатію, післяампутаційний біль, моно- та поліневропатію, радикулопатію, центральний біль, оперізувальний лишай, тригемінальну невралгію, порушення скроньово-нижньощелепного суглоба; раковий біль; хронічний біль; гострий біль; раптовий неконтрольований біль, симпатично опосередкований біль, хворобу Рейно, CPS (синдром хронічного болю); напруження та мігрень, фантомний біль, нодозний артеріт, остеомієліт, біль, пов'язаний з пошкодженням нерва, пов'язані зі СНІД больові синдроми та порушення сполучної тканини, такі, як системний червоний вовчак, системний склероз, поліміозит та дерматоміозит, інші дегенеративні порушення суглобів і т. ін.

У варіанті втілення даного винаходу композиції дозованих форм, які включають німесулід як активний агент, при випробуванні у групі з принаймні дванадцяти здорових людей досягає середнього піку концентрації німесуліду у плазмі (C_{max}) у межах приблизно 3-24мкг/мл, в оптимальному варіанті - у межах приблизно 6-12мкг/мл. У ще одному варіанті втілення дозована форма включає від приблизно 5 до приблизно 400мг німесуліду та принаймні один контролюючий вивільнення полімер; вищезгадана дозована форма для перорального введення забезпечує середній показник C_{max} у межах приблизно 3-24мкг/мл, який досягається за середній час (T_{max}) у межах приблизно 2-8 годин; вищезгадана дозована форма забезпечує терапевтичний ефект протягом принаймні від приблизно 8 до приблизно 24 годин після перорального введення, призначена для введення раз на день, двічі на день або тричі на день. В оптимальному варіанті дозована форма згідно з даним винаходом призначається для введення раз на день.

В одному варіанті втілення дозована форма згідно з даним винаходом, яка включає німесулід як активний агент, забезпечує in-vitro розчинення приблизно від 5% до приблизно 50% німесуліду, який вивільнюється через 1 годину; приблизно від 40% до приблизно 85% німесуліду, який вивільнюється через 6 годин; і не менше, ніж приблизно 70% німесуліду, який вивільнюється через 12 годин при випробуванні за допомогою пристрою USP Apparatus Type II (Paddles) при 100об./хв при

застосуванні 1000мл дистильованої води з 2,0% лаурилсульфату натрію як засобу розчинення, який тримають приблизно при температурі $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. У ще одному варіанті втілення фармацевтична дозована форма згідно з даним винаходом забезпечує in-vitro вивільнення принаймні від приблизно 0,5% до приблизно 15% активного інгредієнта за період понад 12 годин у вищезгаданому засобі розчинення за вищезгаданих умов.

У варіанті втілення даного винаходу композиції згідно з даним винаходом при випробуванні in vivo демонструють C_{max} (пік концентрації медикаменту у плазмі) приблизно 0,5-30мкг/мл та/або T_{max} (час до досягнення пікової концентрації у плазмі) приблизно 1-12 годин.

Композицію згідно з даним винаходом рецептують у дозовану форму, вибрану з групи, до якої належать тверді дозовані форми для перорального введення, рідкі дисперсії, суспензії для перорального введення, гелі, аерозолі, мазі, креми, легкоплавкі композиції, швидко дезінтегровані композиції, мукоадгезивні композиції, композиції, які затримуються у шлунку, ліофілізовані композиції і т. ін.

Спосіб випробування розчинення

Спосіб випробування розчинення (I) згідно з даним винаходом має такі параметри:

Засіб розчинення: Дистильована вода з 2,0% лаурилсульфату натрію

Об'єм засобу розчинення: 1000мл

Пристрій: Крильчатка (USP Type II)

Швидкість обертання крильчатки: 100об./хв.

Температура засобу розчинення: $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$

В одному варіанті втілення профіль розчинення композиції, як описано нижче у Прикладі 1, з вмістом німесуліду як активного агента є таким:

№	Час (години)	Профіль розчинення (% розчинення медикаменту)
1	0,25	23,79
2	0,5	27,66
3	1	31,85
4	2	41,03
5	4	58,16
6	6	70,93
7	8	87,89
8	10	94,32
9	12	97,56

Спосіб випробування розчинення (II) згідно з даним винаходом має такі параметри:

Засіб розчинення: фосфатний буфер, pH 7,0, з 2,0% лаурилсульфату натрію

Об'єм засобу розчинення: 1000мл

Пристрій: Крильчатка (USP Type II)

Швидкість обертання крильчатки: 100об./хв.

Температура засобу розчинення: $37^{\circ}\text{C}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$

В одному варіанті втілення профіль розчинення композиції, як описано нижче у Прикладі 6, з вмістом німесуліду як активного агента є таким:

№	Час (години)	Профіль розчинення (% розчинення медикаменту)
1	0,25	21,20
2	0,5	26,27
3	1	30,24
4	2	38,71
5	4	57,97
6	6	74,02
7	8	87,40
8	10	95,59
9	12	97,46

Спосіб випробування розчинення (III) згідно з даним винаходом має такі параметри:

Засіб розчинення: 0,001N хлористоводнева кислота з 1,0% лаурилсульфату натрію

Об'єм засобу розчинення: 1000мл

Пристрій: Крильчатка (USP Type II)

Швидкість обертання крильчатки: 75об./хв.

Температура засобу розчинення: 37°C±0,5°C.

В одному варіанті втілення профіль розчинення композиції, як описано нижче у Прикладі 4, з вмістом напроксену як активного агента є таким:

№	Час (години)	Профіль розчинення (% розчинення медикаменту)
1	0,25	0,00
2	0,5	0,00
3	1	15,11
4	2	28,71
5	4	37,85
6	6	44,32
7	8	56,11
8	10	65,50
9	12	77,67

Нижче пояснюються способи здійснення дослідження in-vitro розчинення німесулід. Подібний спосіб розчинення для іншого інгібітора циклооксигенази застосовують для здійснення необхідних модифікацій, специфічних для властивостей активного інгредієнта та конкретного середовища вивільнення (розчинення) медикаменту, яке застосовують для in-vitro дослідження. Крім того, способи розчинення можуть змінюватися залежно від складу та об'єму застосовуваного засобу розчинення, а також типу та швидкості пристрою, який застосовують для здійснення дослідження розчинення.

Спосіб розчинення (1): Вивільнення медикаменту вимірювали й аналізували шляхом HPLC з ультрафіолетовим детектором. До реагентів, які застосовують для здійснення дослідження розчинення, належать лаурилсульфат натрію, хімічно чистий, метанол, хімічно чистий, та дистильована вода. Засіб розчинення приготували таким чином: 20г лаурилсульфату натрію розчиняють у достатній кількості очищеної води і об'єм доводять до 1000мл дистильованою водою.

Процедура розчинення: Установки пристрою для розчинення здійснюють шляхом програмування температури, обертання та часу роботи на 37°C±0,5°C, 100об./хв і 1год, 4год і 12год, відповідно. 1000мл 2,0% (маса/об'єм) лаурилсульфату натрію як засобу розчинення помішують у кожен з

шести резервуарів пристрою для розчинення. Пристрій збирають і засіб розчинення врівноважують до 37°C±0,5°C і термометр виймають. Одну одиничну дозу помішують у кожен з шести резервуарів. Обертання крильчатки розпочинають на швидкості 100об./хв протягом 12 годин. Беруть аліквотні проби (кожна по 10мл) і послідовно заміняють однаковими об'ємами свіжого засобу розчинення з потрібними часовими інтервалами з кожного з шести резервуарів і етап здійснюють, як описано в абзаці "Випробувана композиція".

Стандартна композиція: Приблизно 80,0мг німесулід WS (робочий еталон) точно зважують і переносять у 100мл мірну колбу. Німесулід розчиняють і метанолом доводять до потрібного об'єму. 5,0мл утвореного в результаті розчину переносять у 100мл мірну колбу. Доводять до потрібного об'єму за допомогою засобу розчинення з наступним змішуванням.

Випробувана композиція: Кожен зі зразків розчинення, пропущених крізь 0,45мкм мембранний фільтр (Millipore HVLP-тип) фільтрують, зливаючи перші 5,0мл фільтрату. 2,0мл фільтрату переносять у 10мл мірну колбу. Об'єм доводять до мітки за допомогою засобу розчинення з наступним змішуванням.

Процедура: Випробувані композиції (єдина ін'єкція) окремо вводять у хроматограф після фільтрування крізь 0,45мкм мембранний фільтр. Хроматограми записують і пікові показники реакції піка німесулід порівнюють на площу в еталонній та випробуваних композиціях. Кількість вивільненого німесулід у відсотках (%) відносно заявлених показників у представлених випробуваних композиціях, взятих з різними інтервалами, розраховують за допомогою таких формул:

$$\text{Через 1 годину} = \frac{A_{T1}}{A_S} \times \frac{W_S}{100} \times \frac{5}{100} \times \frac{1000}{C} \times \frac{10}{2} \times \frac{P}{100} \times 100$$

$$\text{Через 4 години} = \frac{A_{T4}}{A_S} \times \frac{W_S}{100} \times \frac{5}{100} \times \frac{1000}{C} \times \frac{10}{2} \times \frac{P}{100} \times 100 + CR_4$$

$$\text{Через 2 години} = \frac{Ab_{12}}{Ab_S} \times \frac{W_S}{100} \times \frac{5}{100} \times \frac{1000}{C} \times \frac{10}{2} \times \frac{P}{100} \times 100 + CR_{12}$$

де,

Ab_1 = Площа під піком, викликаним німесулідом у випробуваній композиції через 1 годину.

Ab_4 = Площа під піком, викликаним німесулідом у випробуваній композиції через 4 години.

Ab_{12} = Площа під піком, викликаним німесулідом у випробуваній композиції через 2 години.

A_S = Середня площа під піком, викликаним німесулідом у стандартній композиції.

W_S = Маса взятого робочого еталона німесулід (у мг).

P = Ефективність робочого еталона німесулід (у % (маса/маса)).

C = Заявлений показник німесулід в кожній одиничній дозі (тобто, 200мг).

CR_{12} = Скоректоване вивільнення німесулід у % для 4год та 12год, розраховане, як вказано нижче:

$$CR_4 = \frac{\% \text{вивільнення у 1-у годину}}{1000} \times 10$$

$$CR_{12} = \frac{CR_4 + \% \text{вивільнення у 1-у годину}}{1000} \times 10$$

Спосіб розчинення (II); Вивільнення медикаменту вимірювали і аналізували шляхом HPLC з ультрафіолетовим детектором. До реагентів, які застосовують для здійснення дослідження розчинення, належать лаурилсульфат натрію, хімічно чистий, гідроксид натрію, хімічно чистий, фосфат калію, хімічно чистий, та дистильована вода.

Приготування засобу розчинення (2% SLS у фосфаті, pH 7): Розчин гідроксиду натрію одержували шляхом розчинення 1605г гідроксиду натрію у достатній кількості води для досягнення об'єму 1000мл. Розчин фосфату калію одержували шляхом розчинення 5444г дигідроортофосфату калію у достатній кількості води для досягнення об'єму 1000мл. 120мл розчину гідроксиду натрію, 250мл розчину фосфату калію і 20,0г лаурилсульфату натрію змішували у достатній кількості води для досягнення об'єму 1000мл.

Процедура розчинення (спосіб заміщення): Установки пристрою для розчинення здійснювали шляхом програмування температури, обертання та інтервалів забирання зразків при 37°C, 100об./хв і 1год, 4 та 12год, відповідно. 1000мл засобу розчинення поміщали у кожен з шести резервуарів пристрою для розчинення. Пристрій збирали і засіб розчинення врівноважували до 37°C±0,5°C. Одну одиничну дозу поміщали у ко-

жен з шести резервуарів і розпочинали обертання крильчатки на швидкості 100об./хв, яке тривало протягом 12 годин. Аліквоти (кожна по 10мл) брали з інтервалами 1 година, 4 та 12 годин і послідовно замінювали однаковими об'ємами свіжого засобу розчинення з інтервалами 1 година та 4 години в кожному з шести резервуарів і обробку здійснювали, як вказано для випробуваних композицій.

Стандартна композиція: Приблизно 80,0мг робочого еталона німесулід у точно зважували і переносили у 100мл мірну колбу. Розчиняли і доводили до потрібного об'єму метанолом. 5мл утвореного в результаті розчину переносили у 100мл мірну колбу, доводили до потрібного об'єму за допомогою засобу розчинення і змішували.

Випробувані композиції: Кожен з узятих зразків розчинення фільтрували крізь 0,45мкм мембранний фільтр (Millipore HVLP-тип), зливаючи перші 5мл фільтрату. 2мл фільтрату переносили у 10мл мірну колбу, доводили до потрібного об'єму за допомогою засобу розчинення і змішували.

Процедура: Випробувані композиції (єдина ін'єкція) окремо вводили у хроматограф після фільтрування крізь 0,45мкм мембранний фільтр (Millipore HVLP-тип). Хроматограми записували і порівнювали пікові показники реакції піка німесулід (за площею) у випробуваній композиції. Кількість вивільненого німесулід у % відносно заявленого показника у кожній з випробуваних композицій, взятих з різними сукупними інтервалами, розраховували за такими формулами:

$$\text{Через 1 годину} = \frac{A_{T1}}{A_S} \times \frac{W_S}{100} \times \frac{5}{100} \times \frac{1000}{C} \times \frac{10}{2} \times \frac{P}{100} \times 100$$

$$\text{Через 4 години} = \left(\frac{A_{T4}}{A_S} \times \frac{W_S}{100} \times \frac{5}{100} \times \frac{1000}{C} \times \frac{10}{2} \times \frac{P}{100} \times 100 \right) + CR_4$$

$$\text{Через 2 години} = \left(\frac{A_{T12}}{A_{S12}} \times \frac{W_S}{100} \times \frac{5}{100} \times \frac{1000}{C} \times \frac{10}{2} \times \frac{P}{100} \times 100 \right) + CR_{12}$$

де,

A_{T1} = Площа під піком, викликаним німесулідом у випробуваній композиції через 1 годину.

A_{T4} = Площа під піком, викликаним німесулідом у випробуваній композиції через 4 години.

A_{T12} = Площа під піком, викликаним німесулідом у випробуваній композиції через 2 години.

A_S = Середня площа під піком, викликаним німесулідом у стандартній композиції.

W_S = Маса взятого робочого еталона німесулід у (у мг).

P = Ефективність робочого еталона німесулід у (у % (маса/маса)).

C = Заявлений показник німесулід у в кожній таблетці (тобто, 200мг).

$CR_{8, 12}$ = Скоректоване вивільнення німесулід у % для 4год та 12год, розраховане, як вказано нижче:

$$CR_4 = \frac{\% \text{вивільнення у 1-у годину}}{1000} \times 10$$

$$CR_{12} = CR_8 + \left(\frac{\% \text{вивільнення у 4-у годину}}{1000} \times 10 \right)$$

Спосіб розчинення (III): Вивільнення медикаменту вимірювали і аналізували шляхом ультрафіолетової спектроскопії з застосуванням UV-VIS спектрофотометра Perkin Elmer Lambda 20 або рівноцінного йому. До реагентів, які застосовують для здійснення дослідження розчинення, належать концентрована хлористоводнева кислота, хімічно чиста, метанол, хімічно чистий, лаурилсульфат натрію, хімічно чистий, та дистильована вода. Засіб розчинення приготувляли таким чином: 0,17мл концентрованої хлористоводневої кислоти розводять у достатній кількості дистильованої води у 2000мл мірній колбі. Потім додають 20г лаурилсульфату натрію і доводять до потрібного об'єму дистильованою водою.

Процедура розчинення: Установки пристрою для розчинення здійснюють шляхом програмування температури, обертання та часу роботи на 37°C±0,5°C, 75об./хв та 12 годин, відповідно.

2000мл засобу розчинення помішують у кожен з шести резервуарів пристрою для розчинення. Пристрій збирають і засіб розчинення врівноважують до $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Одну одиничну дозу помішують у кожен з шести резервуарів. Обертання крильчатки розпочинають зі швидкістю 75об./хв протягом 12 годин. Беруть аліквотні проби (кожна по 10мл) і послідовно замінюють однаковими об'ємами свіжого засобу розчинення, з потрібними часовими інтервалами з кожного з шести резервуарів і етап здійснюють, як описано в абзаці "Випробувана композиція".

Стандартна композиція: Приблизно 100мг німесулід, WS (робочий еталон), точно зважують і переносять у 100мл мірну колбу. Німесулід розчиняють і метанолом доводять до потрібного об'єму. 2,0мл утвореного в результаті розчину переносять у 100мл мірну колбу і додають 18мл метанолу. Доводять до потрібного об'єму за допомогою засобу розчинення з наступним змішуванням.

Випробувана композиція: Кожен з узятих зразків розчинення фільтрують крізь 0,45мкм мембрану, заливаючи перші кілька мл фільтрату. 5,0мл фільтрату переносять у 10мл мірну колбу і 2,0мл метанолу додають для зразків, взятих через 1 годину та 4 години. 5,0мл фільтрату переносять у 25мл мірну колбу і 5,0мл метанолу додають для зразків, взятих через 2 години. Об'єм доводять для мітки за допомогою засобу розчинення.

Процедура: Оптичну густину стандартної композиції та кожної з випробуваних композицій, взятих з різними інтервалами, випробують за допомогою UV-VIS спектрофотометра при приблизно 298нм, використовуючи метанол та засіб розчинення (20:80) як контроль. Кількість німесулід, який вивільнюється у відсотках відносно заявлених показників у представлених випробуваних композиціях, взятих з різними інтервалами, розраховують за допомогою таких формул:

$$\text{Через 1 годину} = \frac{Ab_T}{Ab_S} \times \frac{W_S}{100} \times \frac{2}{100} \times \frac{2000}{C} \times \frac{10}{5} \times \frac{P}{100} \times 100$$

$$\text{Через 2 години} = \frac{Ab_T}{Ab_S} \times \frac{W_S}{100} \times \frac{2}{100} \times \frac{2000}{C} \times \frac{25}{5} \times \frac{2000}{1980} \times 100$$

де

Ab_T = Оптична густина випробуваної композиції.

Ab_S = Оптична густина стандартної композиції.

W_S = Маса взятого німесулід, WS (у мг).

P = Ефективність німесулід, WS (у % (маса/маса)).

C = Заявлений показник німесулід в кожній одиничній дозі (тобто, 200мг).

Визначали вплив різних параметрів процесу на швидкість розчинення композиції дозованої форми інгібітора ферменту циклооксигенази згідно з даним винаходом. Проведені авторами винаходу дослідження свідчили, що швидкість розчинення інгібітора ферменту циклооксигенази залежить від застосованого процесу виробництва. Зокрема, вважається необхідним контролювання критичних параметрів, таких, як стисне зусилля і т. ін., для забезпечення композиції дозованих форм.

Спосіб in-vivo дослідження

Порівняльне дослідження біодоступності (in vivo) композицій німесулід згідно з даним винаходом здійснювали на таблетках Aulin® (CSC PHARMACEUTICALS HANDELS GmbH) у групі здорових людей. Метою дослідження було здійснення порівняльної фармакокінетичної оцінки композицій з модифікованим вивільненням, які містять 200мг (під назвою "Т-1") німесулід. Таблетки німесулід з модифікованим вивільненням (випробувана композиція, тобто, "Т-1", як у прикладі 1) оцінювали порівняно з таблетками німесулід з традиційним вивільненням (таблетки негального вивільнення Aulin® 2x100мг під назвою "REFERENCE", тобто, R-1, які приймалися на початку відліку часу) на здорових добровольцях до та після приймання їжі, застосовуючи рандомізоване, відкрите, збалансоване, дворежимне, дво-періодне, перехресне, багатодозове дослідження біодоступності з двома послідовностями. План дослідження включав дванадцять здорових жінок-добровольців віком 22-31 років, з масою $70,1 \pm 8\text{кг}$ і середнім ВМ (індексом маси тіла) $16,9 \pm 1,9$. Здійснювали два дослідження, після приймання їжі та натщесерце, з введенням композицій після ситого сніданку та натщесерце, відповідно. Добровольці утримувалися від споживання кофеїну протягом 24 годин до дослідження і протягом періоду дослідження. Для експерименту використовували два періоди дослідження. Дозування здійснювали протягом 7 днів у кожен період. Одну таблетку випробуваного продукту у "0" годину кожного дня або дві таблетки еталонного продукту у "0" годину кожного дня перорально вводили з 240мл води після споживання повного стандартного високожирного не вегетаріанського сніданку протягом 30 хвилин. Аналіз медикаменту здійснювали шляхом збирання зразків крові у флакони через постійний катетер/проколювання вени протягом усього дослідження до введення дози з забиранням зразка крові (1х5мл) за 1 годину до введення дози у кожен день протягом періоду до 7 днів. Зразки після введення дози (1х5мл) брали через 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 9,0, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0, 14,5, 15,0, 16,0, 18,0, 20,0 та 24,0 години після введення таблетки німесулід. Зразки крові збирали у пробірки, які містили натрій EDTA як антикоагулянт. Одержану плазму відокремлювали від крові шляхом центрифугування і зразки аналізували шляхом HPLC на концентрацію німесулід. Оцінювали різні фармакокінетичні параметри (pK), тобто, C_{\max} (пік концентрації медикаменту у плазмі), T_{\max} (час до досягнення пікової концентрації у плазмі), AUC_{0-t} (площа під кривою залежності концентрації у плазмі від часу з часу = 0 до часу = t , де " t " означає час останньої вимірної концентрації), $AUC_{0-\infty}$ (площа під кривою залежності концентрації у плазмі від часу з часу $t=0$ до часу $=\infty$, де " ∞ " означає безкінечність) та $t_{1/2}$ (півперіод виведення з плазми). Статистичні та фармакокінетичні аналізи здійснювали за допомогою програми WinNonlin® (версія 5.0). Статистичні та фармакокінетичні параметри представлено нижче у Таблиці 1 (для дослідження після приймання їжі) та Таблиці 2 (для дослідження натщесерце).

Таблиця 1

Порівняльні фармакокінетичні параметри "ЕТАЛОНА" (R-1) та випробуваної композиції (T-1) після приймання їжі

pK параметри (WinNolin Version 5.0)	Композиція німесулід	
	R-1	T-1
T _{max} (години)	2,7692	5,7308
C _{max} (мкг/мл)	11,5392	7,4854
AUC _{Last0-24} (мкг/мл/год)	88,0119	71,9113
AUC _{0-∞} (мкг/мл/год)	89,0707	72,9913

Таблиця 2

Порівняльні фармакокінетичні параметри "ЕТАЛОНА" (R-1) та випробуваної композиції (T-1) натщесерце

pK параметри (WinNolin Version 5.0)	Композиція німесулід	
	R-1	T-1
T _{max} (години)	2,817	3,633
C _{max} (мкг/мл)	8,634	3,650
AUC ₀₋₂₄ (мкг/мл/год)	65,160	31,243
AUC _{0-∞} (мкг/мл/год)	66,570	32,220

Дослідження показало, що ВИПРОБУВАНИЙ продукт (T-1) тобто, композиція німесулід з модифікованим вивільненням згідно з даним винаходом дозволяє досягати затримки T_{max} порівняно з ЕТАЛОННИМ продуктом, який є композицією "негайного вивільнення", у дослідженнях, які здійснювали як після приймання їжі, такі натщесерце. Однак значення C_{max} та AUC, отримані для ВИПРОБУВАНОГО продукту в обох дослідженнях, свідчили про те, що композиція згідно з даним винаходом забезпечує потрібну концентрацію німесулід у плазмі протягом тривалого періоду часу. Усі фармакокінетичні параметри, які оцінювали у дослідженні, підвищувалися при дослідженні після приймання їжі порівняно з дослідженням, яке здійснювали натщесерце, для ВИПРОБУВАНОГО, а також ЕТАЛОННОГО продукту, вказуючи на те, що присутність їжі у шлунку може підвищувати концентрацію німесулід у плазмі у композиціях як з модифікованим вивільненням (MR), так і з негайним вивільненням (IR).

Представлені нижче приклади фармацевтичних композицій служать для пояснення варіантів втілення даного винаходу. Однак вони не обмежують обсягу даного винаходу.

Приклади

Приклад 1: Таблетка німесулід з модифікованим вивільненням

А) Шар негайного вивільнення

№	Назва інгредієнта	Кільк./таблетку (мг)
1.	Тонко подрібнений німесулід	50,00
2.	Лактоза	87,03
3.	Кроскармелоза-натрій	3,75

4.	Колоїдний діоксид кремнію	3,00
5.	Кукурудзяний крохмаль	19,55
6.	Повідон (K-30)	3,00
7.	Докузат натрій	3,40
8.	Оксид заліза (червоний)	0,47
9.	Очищена вода	q.s.
10.	Стеарат магнію	0,80
11.	Кроскармелоза-натрій	7,25
12.	Колоїдний діоксид кремнію	2,50
13.	Повідон (K-30)	1,25

Процедура

i) Інгредієнти з 1 по 5 змішували і просіювали крізь сито 30меш. Інгредієнт 8 розчиняли у вищезгаданих суміші.

ii) Інгредієнти 6 та 7 розчиняли в інгредієнті 9 для одержання гомогенного розчину,

iii) Матеріал з етапу (i) гранулювали з матеріалом з етапу (ii) з наступним висушуванням та просіюванням крізь сито 16меш.

iv) Інгредієнти 10, 11, 12 та 13 змішували.

v) Гранули з етапу (iii) змащували матеріалом з етапу (iv).

В) Шар тривалого вивільнення

№	Назва інгредієнта	Кільк./таблетку (мг)
1	Тонко подрібнений німесулід	150,00
2	Лактоза	69,75
3	Гідроксипропілметилцелюлоза (K4 MCR)	52,50
4.	Докузат натрій	3,00
5.	Повідон (K-30)	3,00
6.	Колоїдний діоксид кремнію	1,50
7.	Стеарат магнію	1,50
8.	Колоїдний діоксид кремнію	1,50
9.	Стеарат магнію	1,50
10.	Повідон (K-30)	3,00
11.	Очищена вода	q.s.

Процедура:

i) Інгредієнти 1 та 2 змішували і просіювали крізь сито 30меш.

ii) Інгредієнт 3 розчиняли у матеріалі з етапу (i)

iii) Інгредієнт 4 та інгредієнт 5 розчиняли в інгредієнті 11 для одержання гомогенного розчину.

iv) Матеріал з етапу (ii) гранулювали з матеріалом з етапу (iii) з наступним висушуванням гранул

v) Інгредієнти 6 та 7 просіюють разом і змішують з висушеними гранулами з етапу (iv).

vi) Інгредієнти 8, 9 та 10 змішували.

vii) Матеріал з етапу (v) змащували матеріалом, одержаним на етапі (vi).

Матеріал, одержаний на етапі (v) (А), та матеріал, одержаний на етапі (vii) (В), змішували і пресували у таблетку.

Приклад 2: Капсула німесулід з модифікованим вивільненням

А) Фракція негайного вивільнення

№	Назва інгредієнта	Кільк./таблетку (мг)
1.	Німесулід	50,0
2.	Маніт	80,0
3.	Натрій крохмаль гліколят	5,0
4.	Колоїдний діоксид кремнію	3,0
5.	Кукурудзяний крохмаль	10,0
6.	Повідон (К-30)	3,0
7.	Полісорбат 80	1,0
8.	Очищена вода	Втрачається при обробці
9.	Стеарат магнію	1,0
10.	Кроскармелоза-натрій	8,0

Процедура

i) Інгредієнти з 1 по 5 змішували і просіювали крізь сито 30меш.

ii) Інгредієнти 6 та 7 розчиняли в інгредієнті 8 для одержання гомогенного розчину.

iii) Матеріал з етапу (i) гранулювали з матеріалом з етапу (ii) з наступним висушуванням та просіюванням крізь сито 16меш.

iv) Інгредієнти 9 та 10 просіювали крізь сито 40меш.

v) Матеріал з етапу (iv) змішували з матеріалом з етапу (iii).

Б) Фракція уповільненого вивільнення

№	Назва інгредієнта	Кільк./таблетку (мг)
1.	Німесулід	150,0
2.	Моногідрат лактози	40,0
3.	Метакрилатний полімер	60,0
4.	Докузат натрій	3,0
5.	Гідроксипропілметилцелюлоза	2,5
6.	Очищена вода	Втрачається при обробці
7.	Колоїдний діоксид кремнію	3,5
8.	Стеарат магнію	2,0

Процедура

i) Інгредієнти з 1 по 3 змішували і просіювали крізь сито 30меш.

ii) Інгредієнти 4 & 5 розчиняли в інгредієнті 6 для одержання гомогенної дисперсії.

iii) Матеріал з етапу (i) гранулювали з матеріалом з етапу (ii) з наступним висушуванням та просіюванням крізь сито 24меш.

iv) Інгредієнти 7 та 8 просіювали крізь сито 40меш.

v) Матеріал з етапу (iv) змішували з матеріалом з етапу (iii).

Матеріал, одержаний на етапі (v) (А), та матеріал, одержаний на етапі (v) (В), змішували і поміщали у тверду желатинову капсулу.

Приклад 3: Мінітаблетки німесуліду з модифікованим вивільненням, поміщені у капсулу

А) Фракція негайного вивільнення

№	Назва інгредієнта	Кільк./таблетку (мг)
1.	Німесулід	50,0
2.	Маніт	6,5
3.	Натрій крохмаль гліколят	6,0

4.	Кукурудзяний крохмаль	5,0
5.	Полісорбат 80	1,0
6.	Стеарат магнію	1,5

Процедура

i) Інгредієнти з 1 по 5 змішували і просіювали крізь сито 30меш.

ii) Інгредієнт 6 просіювали крізь сито 40меш.

iii) Матеріал з етапу (i) змішували з матеріалом з етапу (ii) і пресували у мінітаблетку.

В) Фракція з затримкою вивільнення

№	Назва інгредієнта	Кільк./таблетку (мг)
1.	Німесулід	50,0
2.	Моногідрат лактози	6,5
3.	Докузат натрій	2,0
4.	Повідон (К-30)	3,0
5.	Колоїдний діоксид кремнію	3,0
6.	Стеарат магнію	3,0
7.	Метакрилатний полімер	5,5
8.	Триетилцитрат	1,5
9.	Ізопропіловий спирт	Втрачається при обробці
10.	Метиленхлорид	Втрачається при обробці

Процедура

i) Інгредієнти з 1 по 5 змішували і просіювали крізь сито 30меш.

ii) Інгредієнт 6 просіювали крізь сито 40меш.

iii) Матеріал з етапу (i) змішували з матеріалом з етапу (ii) і пресували у мінітаблетку.

iv) Інгредієнти 7 та 8 диспергували у суміші 9 та 10 і змішували.

v) Мінітаблетки з етапу (iii) вкривали матеріалом з етапу (iv).

С) Фракція уповільненого вивільнення

№	Назва інгредієнта	Кільк./таблетку (мг)
1.	Німесулід	100,00
2.	Моногідрат лактози	10,0
3.	Натрій карбоксиметилцелюлоза	7,5
4.	Докузат натрій	3,00
5.	Повідон (К-30)	3,00
6.	Очищена вода	Втрачається при обробці
7.	Колоїдний діоксид кремнію	3,00
8.	Стеарат магнію	3,00

Процедура

i) Інгредієнти з 1 по 3 змішували і просіювали крізь сито 30меш.

ii) Інгредієнти 4 та 5 розчиняли в інгредієнті 6 для одержання гомогенної дисперсії.

iii) Матеріал з етапу (i) гранулювали з матеріалом з етапу (ii) з наступним висушуванням та просіюванням крізь сито 18меш.

iv) Інгредієнти 7 та 8 просіювали крізь сито 40меш.

v) Матеріал з етапу (iv) змішували з матеріалом з етапу (iii) і пресували у мінітаблетки.

Мінитаблетки, одержані на етапі (iii) (А), етапі (v) (В) та (С), поміщали у тверду желатинову капсулу.

Приклад 4: Таблетка напроксену з модифікованим вивільненням

№	Назва інгредієнта	Кільк./таблетку (мг)
1.	Напроксен	500,0
2.	Моногідрат лактози	100,0
3.	Кроскармелоза-натрій	4,0
4.	Кукурудзяний крохмаль	20,0
5.	Повідон (К-30)	3,0
6.	Гідроксипропілцелюлоза	3,5
7.	Лаурилсульфат натрію	4,5
8.	Очищена вода	Втрачається при обробці
9.	Стеарат магнію	1,5

Процедура

i) Інгредієнти з 1 по 4 змішували і просіювали крізь сито 30меш.

ii) Інгредієнти 5, 6 та 7 розчиняли в інгредієнті 8 для одержання гомогенного розчину.

iii) Матеріал з етапу (i) гранулювали з матеріалом з етапу (ii) з наступним висушуванням та просіюванням крізь сито 24меш.

iv) Інгредієнт 9 просіювали крізь сито 40меш.

v) Матеріал з етапу (iv) змішували з матеріалом з етапу (iii) і пресували у таблетку.

Приклад 5: Таблетка селекоксибу з модифікованим вивільненням

№	Назва інгредієнта	Кільк./таблетку (мг)
1.	Селекоксиб	100,0
2.	Мікрокристалічна целюлоза	58,5
3.	Натрій крохмаль гліколят	3,0
4.	Гідроксипропілметилцелюлоза	52,5
5.	Ізопропіловий спирт	Втрачається при обробці
6.	Кроскармелоза-натрій.	3,0
7.	Колоїдний діоксид кремнію	3,0

8.	Стеарат магнію	3,0
----	----------------	-----

Процедура

i) Інгредієнти з 1 по 3 змішували і просіювали крізь сито 30меш.

ii) Інгредієнт 4 розчиняли в інгредієнті 5 для одержання гомогенної дисперсії.

iii) Матеріал з етапу (i) гранулювали з матеріалом з етапу (ii) з наступним висушуванням та просіюванням крізь сито 24меш.

iv) Інгредієнти 6, 7 та 8 просіювали крізь сито 40меш і змішували.

v) Матеріал з етапу (iv) змішували з матеріалом з етапу (iii) і пресували у таблетки.

Приклад 6: Таблетка німесулід у повільного вивільнення

№	Назва інгредієнта	Кільк./таблетку (мг)
1.	Тонко подрібнений німесулід	200,0
2.	Лактоза	120,0
3.	Гідроксипропілметилцелюлоза KGMCR	50,0
4.	Натрій карбоксиметилцелюлоза	52,5
5.	Cremophor RH40	4,0
6.	Полівінілпіролідон	8,0
7.	Стеарат магнію	3,0
8.	Колоїдний діоксид кремнію	4,0
9.	Ізопропіловий спирт	Втрачається при обробці

Процедура

i) Інгредієнти з 1 по 4 змішували і просіювали крізь сито 40меш.

ii) Інгредієнт 6 розчиняли у 9 і суміш розчиняли 5.

iii) Матеріал з етапу (i) гранулювали з матеріалом з етапу (ii). Гранули пропускали крізь сито 16меш з наступним висушуванням та повторним просіюванням крізь сито 22меш.

iv) Гранули з етапу (iii) змашували 7 та 8.

v) Матеріал з етапу (iv) пресували у таблетки.