



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89168 (13) C2  
(51) МПК (2009)  
A61K 9/24  
A61K 31/137  
A61P 25/24 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТАБЛЕТКА БУПРОПІОНУ ГІДРОХЛОРИДУ З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

1

2

(21) а200601245

(22) 08.08.2003

(24) 11.01.2010

(86) PCT/US2003/024700, 08.08.2003

(46) 11.01.2010, Бюл.№ 1, 2010 р.

(72) ОБЕРЕГГЕР ВЕРНЕР, СА, ЕРАДІРІ ОКПО,  
US, ЖОУ ФАНГ, US, МАЕС ПОЛ, СА

(73) БЮВЕЙЛ ЛАБОРАТОРІЗ ІНТЕРНЕСНЛ ЕС-  
АР-ЕЛЬ, ВВ

(56) US 6 143 327 A, 07.11.2000

US 6 033 686 A, 07.03.2000

(57) 1. Таблетка з модифікованим вивільненням,  
яка складається з:

(i) ядра, яке складається з ефективної дози фарма-  
цевтично прийнятної солі бупропіону та звичай-  
них допоміжних речовин;

(ii) першої оболонки, що контролює вивільнення та  
оточує вказане ядро, причому згадана оболонка,  
що контролює вивільнення, складається з водоне-  
розчинного, водопроникного, плівкоутворюючого  
полімеру та водорозчинного полімеру, причому  
співвідношення водонерозчинного, водопроникно-  
го, плівкоутворюючого полімеру до водорозчинно-  
го полімеру становить від 3:4 до 5:3; та

(iii) вологостійкого шару, який оточує вказану пер-  
шу оболонку, що контролює вивільнення, причому  
згаданий вологостійкий шар складається з ентеро-  
соліабільного полімеру і посилювача проникнення,  
та може містити пластифікатор, та в якому поси-  
лювач проникнення складає від 20 % до 40 % во-  
логостійкого шару в сухому стані;  
причому вказана таблетка з модифікованим виві-  
льненням є біоеквівалентом таблеток Wellbutrin®  
чи Zyban®/Wellbutrin® SR на добу при прийомі  
однієї дози вказаної таблетки з модифікованим  
вивільненням пацієнтом, який потребує такого  
прийому.

2. Таблетка з модифікованим вивільненням за  
пунктом 1, причому більше ніж 10 % фармацевти-  
чно прийнятної солі бупропіону вивільнюється  
протягом 2 годин у 0,1N розчині HCl при 75 об/хв.  
чи не менше ніж 75 % фармацевтично прийнятної  
солі бупропіону вивільнюється протягом 45 хвилин  
у буфері pH 6.8.

3. Таблетка з модифікованим вивільненням за  
пунктом 1 чи 2, причому згадана таблетка з моди-

фікованим вивільненням представляє такий роз-  
чинний профіль, що після близько 2 годин вивіль-  
нюється не більше ніж 20 % вмісту фармацевтич-  
но прийнятної солі бупропіону, після близько 4  
годин вивільнюється від близько 15 % до близько  
45 % вмісту фармацевтично прийнятної солі буп-  
ропіону, після близько 8 годин вивільнюється від  
близько 40 % до близько 90 % вмісту фармаце-  
втично прийнятної солі бупропіону та після близько  
16 годин вивільнюється не менше ніж близько 80  
% вмісту фармацевтично прийнятної солі бупропі-  
ону.

4. Таблетка з модифікованим вивільненням за  
будь-яким пунктом з 1-3, в якій вказаною фарма-  
цевтично прийнятною сіллю бупропіону є бупропі-  
ону гідрохлорид.

5. Таблетка з модифікованим вивільненням за  
будь-яким пунктом з 1-4, в якій вміст бупропіону  
складає принаймні близько 94 вагових відсотків  
маси ядра в сухому стані.

6. Таблетка з модифікованим вивільненням за  
будь-яким пунктом з 1-5, в якій ядро містить також  
сполучну речовину.

7. Таблетка з модифікованим вивільненням за  
пунктом 6, в якій вказана сполучна речовина скла-  
дає від близько 1 до близько 6 вагових відсотків  
ядра в сухому стані.

8. Таблетка з модифікованим вивільненням за  
пунктом 6 чи 7, в якій сполучна речовина вибира-  
ється з групи, яка містить модифікований крох-  
маль, желатин, полівінілпіролідон, похідні целюло-  
зи, полівініловий спирт та будь-яку їх комбінацію.

9. Таблетка з модифікованим вивільненням за  
будь-яким пунктом з 1-8, в якій ядро містить також  
змащувальну речовину.

10. Таблетка з модифікованим вивільненням за  
пунктом 9, в якій вказана змащувальна речовина  
складає від близько 1 до близько 6 вагових відсот-  
ків ядра в сухому стані.

11. Таблетка з модифікованим вивільненням за  
пунктом 9 чи 10, в якій вказана змащувальна ре-  
човина вибирається з групи, яка містить бегенат  
гліцерину, стеаринову кислоту, гідратовані рос-  
линні олії та будь-яку їх комбінацію.

12. Таблетка з модифікованим вивільненням за  
будь-яким пунктом з 1-11, в якій вказаний водоне-

(13) C2

(11) 89168

(19) UA

розчинний, водопроникний, плівкоутворюючий полімер складає від близько 35 до близько 60 вагових відсотків маси вказаної оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані.

13. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-12, в якій вказаний водонерозчинний, водопроникний, плівкоутворюючий полімер вибирається з групи, яка містить прості ефіри целюлози, складні ефіри целюлози, полівініловий спирт та будь-яку їх комбінацію.

14. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-13, в якій вказаний пластифікатор складає від близько 6 до близько 30 вагових відсотків вказаної оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані.

15. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-14, в якій вказаний пластифікатор вибирається з групи, яка містить поліолі, органічні складні ефіри, олії/гліцериди та будь-яку їх комбінацію.

16. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-15, в якій вказаний водонерозчинний полімер складає від близько 25 до близько 50 вагових відсотків вказаної оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані.

17. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-16, в якій вказаний водонерозчинний полімер вибирається з групи, яка містить полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу та будь-яку їх комбінацію.

18. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-17, в якій співвідношення водонерозчинний, водопроникний, плівкоутворюючий полімер: пластифікатор: водонерозчинний полімер становить від 3:1:4 до 5:1:3.

19. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-17, в якій співвідношення водонерозчинний, водопроникний, плівкоутворюючий полімер: пластифікатор: водонерозчинний полімер становить від 7:2:6 до 19:5:18.

20. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-19, в якій приріст ваги після нанесення оболонки, що контролює вивільнення, складає від близько 3 % до близько 30 % ваги ядра в сухому стані.

21. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-20, де кількість вказаного ентросолубільного полімеру складає від 30 % до 90 % маси вологостійкого шару в сухому стані.

22. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-21, яка складається з близько 150 мг вказаної фармацевтично прийнятної солі бупропіону, та кількість вказаного ентросолубільного полімеру коливається від 1 % до 3 % маси таблетки в сухому стані та складає від 55 % до 70 % маси вологостійкого шару в сухому стані.

23. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-21, яка складається з близько 300 мг вказаної фармацевтично прийнятної солі бупропіону, та кількість вказаного ентросолубільного полімеру коливається від 1,5 % до 3,0 % маси таблетки в сухому стані та складає від 30 % до 90 % маси вологостійкого шару в сухому стані.

24. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-23, в якій ентросолубільним полімером є акриловий полімер.

25. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-24, в якій вказаний пластифікатор складає від близько 1 до близько 30 вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані.

26. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-25, в якій вказаний посилювач проникнення складає близько 25 вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані.

27. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-26, в якій вказаний посилювач проникнення вибирається з групи, яка містить двоокис кремнію, колоїдний силікон, лактозу, гідрофільні полімери, хлористий натрій, окис алюмінію, колоїдний окис алюмінію, окис кремнію, мікрокристалічну целюлозу та будь-яку їх комбінацію.

28. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-27, яка складається із вказаних ентросолубільного полімеру, пластифікатора та посилювача проникнення, що співвідносяться як 13:2:5.

29. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-28, в якій нанесення вологостійкого шару на таблетку приводить до загального приросту ваги не більше ніж близько 6 % у відношенні до маси таблетки у сухому стані.

30. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-29, причому згадана таблетка з модифікованим вивільненням натщесерце забезпечує  $C_{\max}$  бупропіону у плазмі крові протягом від близько 3 годин до близько 8 годин ( $T_{\max}$ ) після прийому таблетки з модифікованим вивільненням.

31. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-30, причому вказана таблетка з модифікованим вивільненням забезпечує  $C_{\max}$  бупропіону від близько 60 нг/мл до близько 280 нг/мл у плазмі крові протягом близько 5 годин ( $T_{\max}$ ) після прийому натщесерце один раз на добу 300 мг дози вказаної таблетки бупропіону гідрохлориду з модифікованим вивільненням або один раз на добу 2 x 150 мг дози вказаної таблетки бупропіону гідрохлориду з модифікованим вивільненням.

32. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-31, причому вказана таблетка з модифікованим вивільненням натщесерце представляє  $AUC_{(0-t)}$  для бупропіону від близько 840 нг·год./мл до близько 2850 нг·год./мл після прийому натщесерце один раз на добу 300 мг дози вказаної таблетки бупропіону гідрохлориду з модифікованим вивільненням або один раз на добу 2 x 150 мг дози вказаної таблетки бупропіону гідрохлориду з модифікованим вивільненням.

33. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-32, причому вказана таблетка з модифікованим вивільненням представляє  $AUC_{(0-inf)}$  для бупропіону від близько 840 нг·год./мл до близько 3000 нг·год./мл після прийому натщесерце один раз на добу 300 мг дози вказаної таблетки бупропіону гідрохлориду з модифікованим вивільненням або один раз на добу 2 x 150 мг дози

вказаної таблетки бупропіону гідрохлориду з модифікованим вивільненням.

34. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-33, яка при прийомі однієї дози бупропіону пацієнтом, який потребує такого прийому, забезпечує  $C_{\max}$  бупропіону від близько 60 нг/мл до близько 280 нг/мл протягом від близько 3 годин до близько 8 годин ( $T_{\max}$ ) та  $AUC_{(0-t)}$  для бупропіону коливається від близько 800 нг·год./мл до 2850 нг·год./мл.

35. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-34, причому вказана таблетка з модифікованим вивільненням при прийомі 300 мг дози один раз на добу або 2 x 150 мг дози один раз на добу пацієнтом, який потребує такого прийому, натщесерце є біоеквівалентом таблеткам Wellbutrin® чи Zyban®/Wellbutrin® SR на добу.

36. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-35, причому вказана таблетка з модифікованим вивільненням при прийомі 2 x 150 мг дози один раз на добу або 300 мг дози один раз на добу пацієнтом, який потребує такого прийому, є біоеквівалентом таблеткам Wellbutrin® чи Zyban®/Wellbutrin® SR на добу та не впливає на ефект їжі.

37. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-36, причому вказана таблетка з модифікованим вивільненням є біоеквівалентом таблеткам Wellbutrin® чи Zyban®/Wellbutrin® SR за добу, при одноразовій дозі вказаної таблетки з модифікованим вивільненням при прийомі пацієнтом, який потребує такого прийому, натщесерце та після їжі.

38. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-37, причому вказана таблетка з модифікованим вивільненням при прийомі 300 мг дози один раз на добу пацієнтом, який потребує такого прийому, натщесерце є біоеквівалентом таблеткам Wellbutrin®, які приймаються 1 x 300 мг тричі на добу у стаціонарному режимі.

39. Таблетка з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-38, причому вказана таблетка з модифікованим вивільненням при прийомі 300 мг дози один раз на добу пацієнтом, який потребує такого прийому, натщесерце є біоеквівалентом таблеткам Zyban®, які приймаються 1 x 150 мг двічі на добу у стаціонарному режимі.

40. Таблетка з модифікованим вивільненням за пунктами 1-39, причому вміст води складає не більше ніж близько 0,4 % у вказаній таблетці з модифікованим вивільненням після близько 10 діб зберігання у відкритій чашці при температурі 40 °C ± 2 °C та відносній вологості 75 % ± 5 %.

41. Таблетка з модифікованим вивільненням за пунктами 1-40, причому вміст води вказаної таблетки з модифікованим вивільненням складає не більше ніж близько 1 % у вказаній таблетці після близько 6 місяців зберігання при температурі 40 °C ± 2 °C та відносній вологості 75 % ± 5 %.

42. Таблетка з модифікованим вивільненням за пунктами 1-41, причому вказана таблетка містить принаймні близько 95 % бупропіону гідрохлориду номінальної якості після зберігання протягом 12 місяців при температурі 25 °C ± 2 °C та відносній вологості 60 % ± 5 %.

43. Таблетка з модифікованим вивільненням за пунктами 1-42, причому вказана таблетка містить принаймні близько 95% бупропіону гідрохлориду номінальної якості після зберігання протягом 18 місяців при температурі 25 °C ± 2 °C та відносній вологості 60 % ± 5 %.

44. Таблетка з модифікованим вивільненням за пунктами 1-43, причому вказана таблетка містить 150 мг бупропіону гідрохлориду.

45. Таблетка з модифікованим вивільненням за пунктами 1-43, причому вказана таблетка містить 300 мг бупропіону гідрохлориду.

46. Таблетка з модифікованим вивільненням за пунктами 1-45, яка не впливає на ефект їжі.

47. Склад таблетки з модифікованим вивільненням за пунктом 1:

(i) ядро, яке містить ефективну дозу бупропіону гідрохлориду, полівінілового спирту, гліцерилбегенату, причому вказаний бупропіон гідрохлорид складає принаймні близько 94 вагових відсотків маси ядра в сухому стані, вказаний полівініловий спирт складає близько 3 вагових відсотків маси ядра в сухому стані та вказаний гліцерилбегенат складає близько 3 вагових відсотків маси ядра в сухому стані;

(ii) оболонка, що контролює вивільнення та повністю щільно покриває вказане ядро, причому вказана оболонка, що контролює вивільнення, складається з етилцелюлози сорту PR 100, поліетиленгліколю 1450 та полівінілпіролідону, причому вказана етилцелюлоза сорту PR 100 складає від близько 45 до близько 50 вагових відсотків маси оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані, вказаний поліетиленгліколь 1450 складає близько 12 вагових відсотків маси оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані, та вказаний полівінілпіролідон складає від близько 25 до близько 50 вагових відсотків маси оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані, причому кількість нанесеної вказаної оболонки, що контролює вивільнення, складає від близько 9 до близько 15 вагових відсотків маси ядра таблетки в сухому стані; та

(iii) вологостійкий шар, який оточує вказану оболонку, що контролює вивільнення, причому вказаний вологостійкий шар складається з співполімеру метакрилової кислоти, поліетиленгліколю 1450, триетилцитрату та двоокису кремнію, причому вказаний співполімер метакрилової кислоти складає близько 66 вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані, вказані поліетиленгліколь 1450 та триетилцитрат складають близько 10 вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані у пропорції: 1 частина триетилцитрату до 2 частин поліетиленгліколю 1450, та вказаний двоокис кремнію складає близько 25 вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані, причому кількість нанесеного вказаного вологостійкого шару складає не більше ніж близько 2,5 % маси таблетки в сухому стані.

48. Склад таблетки з модифікованим вивільненням за пунктом 1:

(i) ядро, яке містить ефективну дозу бупропіону гідрохлориду та звичайні допоміжні речовини;

(ii) оболонка, що контролює вивільнення та оточує вказане ядро, причому вказана оболонка, що контролює вивільнення, складається з водонерозчинного, водопроникного, плівкоутворюючого полімеру, пластифікатора та водорозчинного полімеру; та

(iii) вологостійкий шар, який оточує вказану оболонку, що контролює вивільнення, причому вказаний вологостійкий шар складається з співполімеру метакрилової кислоти, поліетиленгліколю 1450, триетилцитрату та двоокису кремнію, причому вказаний співполімер метакрилової кислоти складає близько 66 вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані, вказані поліетиленгліколь 1450 та триетилцитрат складають близько 10 вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані у пропорції: 1 частина триетилцитрату до 2 частин поліетиленгліколю 1450, та вказаний двоокис кремнію складає близько 25 вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані.

49. Склад таблетки з модифікованим вивільненням за пунктом 1:

(i) ядро, яке містить близько 150 мг бупропіону гідрохлориду, близько 5,3 мг полівінілового спирту, близько 4,7 мг гліцерилбегенату;

(ii) оболонка, що контролює вивільнення та оточує вказане ядро, причому вказана оболонка, що контролює вивільнення, складається з близько 12 мг етилцелюлози сорту PR 100, близько 3 мг поліетиленгліколю 1450 та близько 9 мг полівінілпіролідону, причому близько 24 мг оболонки, що контролює вивільнення, наноситься на вказане ядро; та

(iii) вологостійкий шар, який оточує вказану оболонку, що контролює вивільнення, причому вказаний вологостійкий шар складається з близько 4,6 мг співполімеру метакрилової кислоти, близько 0,46 мг поліетиленгліколю 1450, близько 0,23 мг триетилцитрату та близько 1,72 мг двоокису кремнію, причому близько 7 мг вологостійкого шару наноситься на ядра, які покриті оболонкою, що контролює вивільнення, та

причому вказана таблетка з модифікованим вивільненням є біоеквівалентом таблеток Wellbutrin® чи Zyban®/Wellbutrin® SR на добу, при прийомі однієї дози вказаної таблетки з модифікованим вивільненням пацієнтом, який потребує такого прийому, та склад вказаної таблетки з модифікованим вивільненням представляє такий розчинний профіль, що після близько 2 годин вивільнюється близько 5 % вмісту бупропіону гідрохлориду, після близько 4 годин вивільнюється близько 32 % вмісту бупропіону гідрохлориду, після близько 8 годин вивільнюється близько 74 % вмісту бупропіону

гідрохлориду та після близько 16 годин вивільнюється не менше ніж близько 99 % вмісту бупропіону, при 0,1N розчину HCl при 75 об/хв. та температурі 37 °C.

50. Склад таблетки з модифікованим вивільненням за пунктом 1:

(i) ядро, яке містить близько 300 мг бупропіону гідрохлориду, близько 10,6 мг полівінілового спирту, близько 9,4 мг гліцерилбегенату;

(ii) оболонка, що контролює вивільнення та оточує вказане ядро, причому вказана оболонка, що контролює вивільнення, складається з близько 13,1 мг етилцелюлози сорту PR 100, близько 3,6 мг поліетиленгліколю 1450 та близько 12,4 мг полівінілпіролідону, причому близько 29 мг оболонки, що контролює вивільнення, наноситься на вказане ядро; та

(iii) вологостійкий шар, який оточує вказану оболонку, що контролює вивільнення, причому вказаний вологостійкий шар складається з близько 6,9 мг співполімеру метакрилової кислоти, близько 0,7 мг поліетиленгліколю 1450, близько 0,35 мг триетилцитрату та близько 2,6 мг двоокису кремнію, причому близько 10,5 мг вологостійкого шару наноситься на ядра, які покриті оболонкою, що контролює вивільнення, та

причому вказана таблетка з модифікованим вивільненням є біоеквівалентом таблеток Wellbutrin® чи Zyban®/Wellbutrin® SR на добу при прийомі однієї дози вказаної таблетки з модифікованим вивільненням пацієнтом, який потребує такого прийому, та склад вказаної таблетки з модифікованим вивільненням представляє такий розчинний профіль, що після близько 2 годин вивільнюється близько 5 % вмісту бупропіону гідрохлориду, після близько 4 годин вивільнюється близько 32 % вмісту бупропіону гідрохлориду, після близько 8 годин вивільнюється близько 74 % вмісту бупропіону гідрохлориду та після близько 16 годин вивільнюється не менше ніж близько 99 % вмісту бупропіону гідрохлориду у 900 мл 0,1N розчину HCl при 75 об/хв. та температурі 37 °C.

51. Спосіб лікування депресії у пацієнта, що потребує такого лікування, який включає призначення пацієнтові таблеток з модифікованим вивільненням за будь-яким пунктом з 1-50.

52. Спосіб за п. 51, при якому вказана таблетка з модифікованим вивільненням містить дозу у 300 мг.

53. Спосіб за п. 51, при якому вказана таблетка з модифікованим вивільненням містить дозу у 150 мг.

Цей винахід відноситься до таблетки з модифікованим вивільненням, яка складається з фармацевтично прийнятних солей бупропіону, переважно бупропіон гідрохлориду.

Бупропіон - це антидепресант, який є хімічно неспорідненим з трициклічними, чотирициклічними

інгібіторами вибіркового поглинання серотоніну (ІВПС), або іншими відомими антидепресивними агентами. Цей лікарський засіб є подібним до психічного стимулятора з точки зору його нейрохімічного та поведінкового профілів в організмі, але він гарантовано не викликає стимулятивних ефектів у

людини в клінічно призначених дозах. Його структура дуже нагадує структуру діетілпропіону і відноситься до фенілетіламінів. Його визначено як  $(\pm)$ -1-(3-хлорофініл)-2-[(1,1-діметилетіл)аміно]-1-пропанон гідрохлорид та має непатентоване найменування - амфебутамон гідрохлорид. Бупропіон гідрохлорид серійно виробляється у формі з миттєвим вивільненням (Wellbutrin®) та у формі з уповільненим вивільненням (Wellbutrin® SR та Zyban®). Wellbutrin® SR та Zyban® є хімічно та фармацевтично ідентичними.

Нейрохімічний механізм антидепресантної дії бупропіону є не достатньо вивченим. Бупропіон не призупиняє моноаміноксидази. Бупропіон впливає на хімічні речовини всередині мозку, які нерви використовують для посилення повідомлень один одному. Ці хімічні посилювачі називаються нейротрансмітерами. Нейротрансмітери, які виділяються нервами, знов поглинаються нервами, які випускають їх для повторного використання (надалі - повторне поглинання). Вважається, що депресія спричиняється завдяки порушенню рівноваги між кількістю нейротрансмітерів, які випускаються. Вважається, що бупропіон працює шляхом призупинення повторного поглинання нейротрансмітерів допаміну, серотоніну та норадреналіну, що є дією, яка призводить до появи більшої кількості допаміну, серотоніну та норадреналіну, які доступні для передачі повідомлень іншим нервам. Таким чином, бупропіон є унікальним в тому, що він головним чином діє на допамін, що є дією, яка не досягається IBPC (наприклад, пароксетин (Paxil®), флюоксетин (Prozac®), сертралін (Zoloft®)) або трициклічними антидепресантами або ТЦА (наприклад, амітриптілін (Elavil®), іміпрамін (Tofranil®), дезипрамін (Norpramin®)).

Wellbutrin® та Wellbutrin® SR використовуються для керування депресією. Zyban® був схвалений в якості допоміжного засобу тим пацієнтам, які хочуть кинути курити. Wellbutrin®, який є складом бупропіону з миттєвим вивільненням, призначається три рази на добу з проміжками переважно 6 або більше годин між дозами. Для пацієнтів, яким потрібно більше ніж 300мг бупропіону на день, кожна доза не повинна перевищувати 150мг. Це потребує прийому таблеток принаймні 4 рази на добу з проміжками принаймні 4 години між дозами. Склад з миттєвим вивільненням визначається тим, що більше ніж 75% бупропіону вивільнюється у розчинне середовище протягом 45 хвилин, а одним з головних побічних ефектів бупропіону є виникнення приступів пароксизму, який частково може бути тісно пов'язаним з миттєвим вивільненням бупропіону в систему. Таким чином, були розроблені препарати з уповільненим вивільненням для уникнення приступів пароксизму. Препарати з уповільненим вивільненням призначаються двічі на добу.

Взагалі, контактність хворого є проблемою, коли потребується режим багаторазового прийому ліків, та особливо це є проблематичним з особами в депресивному стані. В той час коли склади з уповільненим вивільненням спростили режим прийому та підвищили контактність хворого, все ще залишається місце для подальшого спрощення

режиму прийому та подальшого підвищення дотримання пацієнтом режиму прийому. Розробка схваленого стабільного складу бупропіону модифікованого вивільнення для одноразового прийому було б кроком вперед.

Таблетки бупропіону з формою уповільненого вивільнення були описані раніше. Патент США №4.687.660 розкриває таблетку, яка включає ядро та оболонку, причому, ядро складається з бупропіон гідрохлориду разом з допоміжною(-ими) речовиною(-ами) та додатково, але необов'язково з речовиною, яка підвищує осмотичний тиск крові, а оболонка складається з водонерозчинного, водопроникного, плівкоутворюючого полімеру (такого як ацетат целюлози), пороутворюючої речовини (такої як невідчутна лактоза та карбонат натрію) та додатково, але необов'язково з так званого водопроникного посилюючого агенту (такого як поліетилен гліколь) та крім того, додатково, але необов'язково, з пластифікатору.

Патенти США №№5.358.970 та 5.427.798 описують склад бупропіон гідрохлориду з уповільненим вивільненням на основі матричної технології. Термін матриця відноситься до таблетки, в якій лікарський засіб заливається у допоміжну речовину, що створює суцільне ядро, яке називається матрицею. Дифузія лікарського засобу відбувається через це ядро. Оскільки бупропіон гідрохлорид є нестабільним, продукт, описаний у двох попередніх патентах, потребує стабілізатора для забезпечення достатньої стабільності. Таким стабілізатором є кисле сполучення, переважно це цистеїновий гідрохлорид. Основним недоліком матричних систем є те, що вони зазвичай демонструють профіль вивільнення першого порядку. Тобто, спочатку будуть розчинятися часточки лікарського засобу, які знаходяться на поверхні таблетки, і лікарський засіб буде швидко вивільнюватись. Після цього часточки лікарського засобу, які знаходяться на відстанях, які поступово збільшуються від поверхні таблетки, будуть розчинятися та вивільнюватись шляхом дифузії у порах в напрямку зовнішньої поверхні таблетки. Таким чином, дифузійна довжина лікарського засобу буде збільшуватись по мірі продовження процесу вивільнення. Зазвичай, вважається за краще, якщо досягається профіль вивільнення нульового або близько нульового порядку ніж профіль вивільнення першого порядку. Система нульового порядку вивільнення забезпечує постійну швидкість вивільнення лікарського засобу протягом певного періоду часу. Головним чином вона використовується для лікарських засобів, які мають короткі полуперіоди, з тим щоб постійні рівні сполучень активних лікарських засобів у крові могли підтримуватись меншою кількістю доз.

Патент США №6.589.553 та Міжнародна Публікація №WO 02/062299 цілеспрямовано описують склад капсули для одноразового прийому на добу з двома популяціями пігулок вкритих оболонкою, кожна з яких вивільнює бупропіон гідрохлорид при різних рівнях рН. Одна популяція пігулок покрита так, щоб лікарський засіб вивільнювався при рівні рН, який дорівнює приблизно 4,8 та менше. Вивільнення лікарського засобу з цієї популяції пігулок

очікується у верхньому шлунково-кишковому тракті. Інша популяція пігулок покрита оболонкою так, щоб лікарський засіб вивільнювався при рівні pH, який становить 7 та вище. Вивільнення бупропіону з цієї популяції очікується у нижньому шлунково-кишковому тракті. В одному з показаних прикладів відносна біологічна засвоєваність бупропіону по відношенню до Zyban® складала тільки 40% коефіцієнту  $C_{max}$  та тільки 80% коефіцієнту  $AUC_{0-inf}$ . В іншому наведеному прикладі відносна біологічна засвоєваність бупропіону по відношенню до Zyban® складала тільки 48% та 59% коефіцієнтів  $C_{max}$  та  $AUC_{0-inf}$ . В цих документах додатково описується впровадження третьої популяції активних пігулок без оболонки, які цілеспрямовано призводять до подальшої модифікації та покращення вивільнення бупропіону. Виходячи з профілю середнього часу концентрації в плазмі, який показаний на Фіг.3 та 4 цих документів, не стає очевидним те, що впровадження активних пігулок без оболонки дозволило б отримати біоеквівалентний склад для одноразового прийому на добу (базовим продуктом є Zyban®). Також, жодний з цих двох документів не надає будь-яку інформацію щодо стабільності лікарського засобу.

Патент США №6.033.686 описує таблетку з контрольованим вивільненням, без стабілізатора та без пороутворюючої речовини, яка включає ядро, яке складається переважно з бупропіон гідрохлориду, сполучної речовини та змащувальної речовини; а також оболонку, яка складається з водонерозчинного, водопроникного, плівкоутворюючого полімеру, пластифікатора та водорозчинного полімера. Продукт, який отримано на основі патенту '686 є продуктом для дворазового прийому на добу.

Патенти США №№6.096.341 та 6.143.327 обидва відносяться до складу з затриманим вивільненням бупропіон гідрохлориду. Патент '341 передбачає таблетку з контрольованим вивільненням, без стабілізатора та без пороутворюючої речовини, яка включає ядро, яке складається переважно з бупропіон гідрохлориду, сполучну речовину та змащувальну речовину; а також оболонку, яка складається переважно з водонерозчинного, водопроникного, плівкоутворюючого полімеру, пластифікатору та водорозчинного полімеру. Патент '327 передбачає таблетку з контрольованим вивільненням, без стабілізатора та без пороутворюючої речовини, яка включає ядро, яке складається переважно з бупропіон гідрохлориду, сполучної речовини та змащувальної речовини; та оболонку, що контролює вивільнення та складається переважно з водонерозчинного, водопроникного, плівкоутворюючого полімеру, пластифікатору та водорозчинного полімеру, та другої оболонки, яка включає переважно метакриловий полімер та пластифікатор. Склад, який<sup>1</sup> описано в патенті '327, проте не відповідає стандартам FDA (Federal Drug Administration)(Федерального управління по лікарським засобам) щодо біоеквівалентності (дивись Приклад 8 в цьому документі).

Зараз немає жодної схваленої та наявної на ринку стабільної форми бупропіону для одноразового прийому на добу. Таким чином, є потреба у

стабільному біоеквівалентному складі бупропіону для одноразового прийому на добу або його фармацевтично прийнятної солі.

#### Визначення

"Лікарські форми з модифікованим вивільненням" визначаються USP (United States Pharmacopoeia) (Фармакопея США) як ті, чії характеристики часу та/або місця вивільнення лікарського засобу вибираються для того, щоб досягнути лікувальних або зручних цілей, яких не пропонують звичайні форми. Лікарська форма з продовженим вивільненням дозволяє вдвічі зменшити частість доз або покращити контактність хворого або лікувальний результат. Фармакопея США вважає, що терміни контрольоване вивільнення, пролонговане вивільнення та уповільнене вивільнення є взаємозамінними з продовженим вивільненням. Таким чином, терміни "модифіковане вивільнення", "контрольоване вивільнення", "пролонговане вивільнення", "продовжене вивільнення" та "уповільнене вивільнення" використовуються в цьому документі як взаємозамінні.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль бупропіону" включає солі, які є фізіологічно прийнятні для пацієнта. Такі солі зазвичай готуються з неорганічних кислот або основ та/або органічних кислот або основ. Приклади таких кислот та основ добре відомі спеціалістам. Пропонується використання бупропіон гідрохлориду, хоча використання інших фармацевтично прийнятних солей є в межах та в обсягу винаходу. Термін "ефективна доза", який використано в цьому документі, означає "фармацевтично ефективну дозу". "Фармацевтично ефективна доза" - це доза або кількість фармацевтично прийнятної солі бупропіону, якої достатньо, щоб викликати відчутну біологічну реакцію при прийомі пацієнтом. Очевидно, що точна лікувальна доза буде залежати від віку та стану пацієнта, а також від причини стану, який потрібно лікувати, та буде визначатись виключно за розсудом лікаря.

Термін "вологостійкий шар", який використано в цьому документі, - це такий шар, який запобігає або затримує абсорбцію вологи. Відомо, що бупропіон гідрохлорид є дуже гігроскопічним, і тому відносно нестабільним та схильним з часом до декомпозиції, особливо в умовах високої вологості. Пропорція компонентів вологостійкого шару та кількість вологостійкого шару, яка наноситься на оболонку, що контролює вивільнення, є такими, що цей вологостійкий шар не співпадає з визначенням та вимогами Фармакопеї США до ентросолубільної оболонки. Переважно вологостійкий шар складається з ентросолубільного та/або акрилового полімеру, переважно акрилового полімеру, додатково, але необов'язково пластифікатора та посилювача проникнення. Посилювач проникнення - це гідрофільна речовина, яка дозволяє воді проникати без фізичного розриву оболонки. Вологостійкий шар може додатково вміщувати інші звичайні інертні допоміжні речовини, які можуть покращити обробку складу з модифікованим вивільненням, який описано в цьому документі.

Термін "сумарні домішки", використаний в цьому документі - це всі продукти розпаду, які ви-

никають після розпаду бупропіон гідрохлориду. "Продукти розпаду" включають ті, що вказані на сторінці 281 26-го видання Фармакопеї США, та будь-які інші продукти розпаду, які можуть з'явитись як піки на хроматограми під час аналізу.

Таблетки з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, є біоеквівалентами таблеток Wellbutrin® або Zyban®/Wellbutrin®SR. Термін "біоеквівалентний" означає відсутність значної різниці у швидкості та мірі, в якій активний інгредієнт або активна частина в фармацевтичних еквівалентах або фармацевтичних альтернативах вивільнюється в місці дії лікарського засобу при прийомі однакової молярної дози та за однакових умов проведення належним чином розробленого дослідження. Там де є суттєва різниця у швидкості (наприклад, в окремих лікарських формах з продовженим вивільненням), окремі фармацевтичні еквіваленти або альтернативи можуть вважатися біоеквівалентами, якщо немає значної різниці у мірі, в якій активний інгредієнт або частина кожного продукту вивільнюється в місці дії лікарського засобу. Це прийнятно тільки, якщо різниця в швидкості, з якою активний інгредієнт або частина вивільнюється в місці дії лікарського засобу, є суттєвою та відображається на запропонованій етикетці, не є важливою щодо досягнення ефективних концентрацій лікарського засобу в організмі при довгостроковому прийомі та вважається незначною з медичної точки зору для цього лікарського засобу.

Ціллю запропонованого винаходу є таблетка з модифікованим вивільненням, яка складається з фармацевтично прийнятної солі бупропіону, переважно бупропіон гідрохлориду. Перевагою таблеток з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, яка не досягається наявними на ринку таблеткам-прототипами Wellbutrin® або Zyban®/Wellbutrin® SR, є те, що таблетки з модифікованим вивільненням передбачають режим прийому один раз на добу, є біоеквівалентами наявним на ринку таблеткам-прототипам та не виявляють впливу їжі.

Одним варіантом запропонованого винаходу є таблетка з модифікованим вивільненням, яка складається з (i) ядра, яке складається з ефективної дози фармацевтично прийнятної солі бупропіону, сполучної речовини та змащувальної речовини; та (ii) оболонки, що контролює вивільнення та оточує вказане ядро; та (iii) вологостійкого шару, який оточує вказану оболонку, що контролює вивільнення; причому, таблетка з модифікованим вивільненням є біоеквівалентом та представляє такий розчинний профіль, що після близько 2 годин вивільнюється не більше, ніж 20%, переважно від близько 2% до близько 18%, більш переважно від близько 4% до близько 8% та у кращому варіанті близько 5% вмісту бупропіон гідрохлориду, після близько 4 годин вивільнюється від близько 15% до близько 45%, переважно від близько 21% до близько 37% більш переважно від близько 28% до близько 34% та у кращому варіанті близько 32% вмісту бупропіон гідрохлориду, після близько 8 годин вивільнюється від близько 40% до близько 90%, переважно від близько 60% до близько 85%,

більш переважно від близько 68% до близько 74% та кращому випадку близько 74% вмісту бупропіон гідрохлориду, та після близько 16 годин вивільнюється не менше, ніж близько 80%, переважно не менше, ніж близько 93%, більш переважно не менше, ніж близько 96% та у кращому варіанті не менше, ніж близько 99% вмісту бупропіон гідрохлориду.

В одному варіанті виконання винаходу вологостійкий шар не функціонує як ентросолюбільна оболонка, як визначається тестом Фармакопеї США, який вимагає, щоб при поміщенні таблетки з шаром ентросолюбільного покриття у 0.1N HCl на одну годину загальна кількість лікарського засобу не перевищувала 10%, та не менше, ніж 75% лікарського засобу вивільнювалось протягом 45 хвилин у буферний розчин pH6.8.

В одному варіанті виконання винаходу фармацевтично прийнятна сіль бупропіону складає принаймні близько 94 вагових відсотка маси ядра в сухому стані. Переважно, таблетка з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, містить від близько 50мг до близько 450мг бупропіон гідрохлориду. У кращому варіанті, таблетки, відповідно до цього винаходу, містять близько 150мг або 300мг бупропіон гідрохлориду.

В іншому варіанті виконання винаходу кількість сполучної речовини складає переважно від близько 1 до близько 6 та більш переважно близько 3 вагових відсотків маси ядра в сухому стані. Сполучна речовина - це переважно полівініловий спирт.

В іншому варіанті виконання винаходу змащувальна речовина складає переважно від близько 1 до близько 6 та більш переважно близько 3 вагових відсотків маси ядра в сухому стані. Змащувальні речовини, придатні для таблеток, відповідно до цього винаходу, можуть вибиратись з групи, яка включає гліцерил бегенат, стеаринову кислоту, гідратовані рослинні олії та будь-яку їх комбінацію.

В іншому варіанті виконання винаходу оболонка, що контролює вивільнення, складається головним чином з водонерозчинного, водопроникного, плівкоутворюючого полімеру, і його кількість може коливатись від близько 35 до близько 60 вагових відсотків маси оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані. Переважно, кількість водонерозчинного, водопроникного, плівкоутворюючого полімеру складає близько 50 вагових відсотків маси оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані для 150мг дози та близько 45 вагових відсотків маси оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані для 300мг дози. Водонерозчинний, водопроникний, плівкоутворюючий полімер може вибиратись з групи, яка включає прості ефіри целюлози, складні ефіри целюлози, полівініловий спирт та будь-яку їх комбінацію. Найкращі водонерозчинні водопроникні плівкоутворюючі полімери - це етилцелюлози, які можуть вибиратись з групи, яка включає етилцелюлозу сорту PR 100, етилцелюлозу сорту PR 20 та будь-яку їх комбінацію. Найкращим водонерозчинним, водопроникним, плівкоутворюючим полімером є етилцелюлоза сорту PR 100.

В іншому варіанті виконання винаходу кількість пластифікатору складає від близько 6 до близько 30 та краще близько 12 вагових відсотків маси оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані. Пластифікатори, придатні для таблеток відповідно до цього винаходу, можуть вибиратись з групи, яка включає поліолі, органічні складні ефіри, олії/гліцериди та будь-яку їх комбінацію. Найкращим пластифікатором є полівініловий спирт 1450.

В іншому варіанті виконання винаходу кількість водорозчинного полімеру може коливатись від близько 25 до близько 50 вагових відсотків маси оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані. Краще, якщо водорозчинний полімер складає близько 43 вагових відсотків маси оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані. Водорозчинний полімер може вибиратись з групи, яка включає полівінілпіролідон, гідроксипропіл метилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу та будь-яку їх комбінацію. Найкращим водорозчинним полімером є полівінілпіролідон.

В іншому варіанті виконання винаходу співвідношення між водонерозчинним, водопроникним, плівкоутворюючим полімером, пластифікатором та водорозчинним полімером для 150мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, може коливатись від близько 3:1:4 до близько 5:1:3, причому, найкращим співвідношенням є 4:1:3.

В іншому варіанті виконання винаходу співвідношення між водонерозчинним, водопроникним, плівкоутворюючим полімером, пластифікатором та водорозчинним полімером для 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, може коливатись від близько 7:2:6 до близько 19:5:18, причому, найкращим співвідношенням є 13:4:12.

В іншому варіанті виконання винаходу приріст ваги після покриття ядра таблетки оболонкою, що контролює вивільнення, може коливатись від 3% до близько 30% ваги ядра таблетки в сухому стані. Для 150мг таблетки з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, приріст ваги може коливатись від близько 13% до близько 16% ваги ядра таблетки в сухому стані, причому, найкращим приростом ваги є близько 15% ваги ядра таблетки в сухому стані. Для 300мг таблетки з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, приріст ваги після нанесення оболонки, що контролює вивільнення, може коливатись від близько 8% до близько 10% ваги ядра таблетки в сухому стані, причому, найкращим приростом ваги є 9%.

В іншому варіанті виконання винаходу вологостійкий шар складається з ентросолюбільного та/або акрилового полімеру, пластифікатору та посилювача проникнення та має співвідношення близько 13:2:5. Ентросолюбільний та/або акриловий полімер є переважно акриловим полімером, який в свою чергу є переважно співполімером метакрилової кислоти, який є наявним на ринку у вигляді Eudragit® L 30 D-55. Хоча кількість співполімеру метакрилової кислоти може коливатись від близько 30 до близько 90 вагових відсотків маси

вологостійкого шару в сухому стані, найкраще, якщо кількість співполімеру метакрилової кислоти складає близько 66% маси вологостійкого шару в сухому стані.

В іншому варіанті виконання винаходу пластифікатор може вибиратись з групи, яка включає поліолі, органічні складні ефіри, олії/гліцериди та будь-яку їх комбінацію. Найкращим пластифікатором для вологостійкого шару є комбінація поліолу та органічного складного ефіру. Найкращим поліолом в цієї комбінації є поліетиленгліколь 1450, причому, триетилцитрат є найкращим органічним складним ефіром. Співвідношення органічного складного ефіру до поліолу становить 1:2. Краще, якщо пластифікатор складає від близько 1 до близько 30 та найкраще близько 10 вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані.

В іншому варіанті виконання винаходу посилювачем проникнення є гідрофільна речовина, яка може вибиратись з групи, яка включає двоокис кремнію, колоїдний силікон, лактозу, гідрофільні полімери, хлористий натрій, окис алюмінію, колоїдний окис алюмінію, окис кремнію, мікросталічну целюлозу та будь-яку їх комбінацію. Посилювачем проникнення є переважно двоокис кремнію, який складає від близько 20 до близько 40 та найкраще близько 25 вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані.

В іншому варіанті виконання винаходу вологостійкий шар наноситься так, щоб приріст ваги після нанесення вологостійкого шару складав не більше, ніж близько 6% та краще не більше, ніж близько 2,5% ваги таблетки в сухому стані як для 150мг так і для 300мг таблеток з модифікованим вивільненням відповідно до цього винаходу.

В іншому варіанті виконання винаходу таблетка з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, передбачає стабільний склад бупропіон гідрохлориду, такий, що принаймні близько 95% та переважно принаймні близько 97,5% та навіть 98,5% або навіть 99% бупропіон гідрохлориду залишається стабільним після близько 12 місяців зберігання при температурі  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /відносній вологості  $60\% \pm 5\%$ .

В іншому варіанті виконання винаходу таблетка з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, передбачає стабільний склад бупропіон гідрохлориду, такий, що принаймні близько 95% та переважно принаймні близько 97,5% та навіть 98,5% або навіть 99% бупропіон гідрохлориду залишається стабільним після 18 місяців зберігання при температурі  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /відносній вологості  $60\% \pm 5\%$ .

В іншому варіанті виконання винаходу таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, є біоеквівалентами таблеткам Wellbutrin® або Zyban®/Wellbutrin® SR та їх ефективність не залежить від прийому їжі.

В іншому варіанті виконання винаходу вологостійкий шар суттєво запобігає або затримує абсорбцію вологи всередину таблетки, таким чином підвищуючи стабільність бупропіон гідрохлориду.



Для більш повного розуміння винаходу нижче наводиться докладний опис з посиланням до доданих креслень, в яких:

На Фіг.1А показаний графік, який зображує профіль розчинення 150мг таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням з трьома різними швидкостями вивільнення, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу.

На Фіг.1В показаний графік профілю розчинення 300мг таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням з трьома різними швидкостями вивільнення, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу.

На Фіг.2А показаний графік статистичного аналізу Факторів Відносного Впливу (Relative Response Factors (RRF)) скоригованого загального вмісту домішок у 150мг таблетках бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до одного із варіантів виконання винаходу, які зберігаються при температурі  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /відносній вологості  $60\% \pm 5\%$  у пляшках з поліетилену високої щільності (high-density polyethylene (HDPE)) (7ct, 40cm3 та 30ct, 100cm3).

На Фіг.2В показаний графік статистичного аналізу Факторів Відносного Впливу (Relative Response Factors (RRF)) скоригованого загального вмісту домішок у 300мг таблетках бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу, які зберігаються при температурі  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /відносній вологості  $60\% \pm 5\%$  у пляшках з поліетилену високої щільності (high-density polyethylene (HDPE)) (7ct, 40cm3 та 30ct, 100cm3).

На Фіг.3А показаний графік середніх концентрацій бупропіону в плазмі відповідно до дослідження еквівалентності активності дози після призначення  $2 \times 150\text{мг}$  (щоденно) та  $1 \times 300\text{мг}$  (щоденно) таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу.

На Фіг.3В показаний графік середніх концентрацій гідроксибупропіону в плазмі відповідно до дослідження еквівалентності дозування після призначення  $2 \times 150\text{мг}$  (щоденно) та  $1 \times 300\text{мг}$  (щоденно) таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу.

На Фіг.3С показаний графік середніх концентрацій бупропіон треоаміно спирту в плазмі відповідно до дослідження еквівалентності дозування після призначення  $2 \times 150\text{мг}$  (щоденно) та  $1 \times 300\text{мг}$  (щоденно) таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу.

На Фіг.3D показаний графік середніх концентрацій бупропіон еритроаміно спирту в Плазмі відповідно до дослідження еквівалентності активності дози після призначення  $2 \times 150\text{мг}$  (щоденно) та  $1 \times 300\text{мг}$  (щоденно) таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу.

На Фіг.4А показаний графік впливу їжі на середні концентрації бупропіону в плазмі після призначення однієї 150мг таблетки бупропіон гідрохло-

риду з модифікованим вивільненням, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу.

На Фіг.4В показаний графік порівняння середніх концентрацій бупропіону в плазмі, які зображені на Фіг.4А, з середніми концентраціями бупропіону в плазмі після призначення однієї 150мг таблетки-прототипу Zyban®.

На Фіг.4С показаний графік порівняння середніх концентрацій гідроксибупропіону в плазмі після призначення однієї 150мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу, з середніми концентраціями гідроксибупропіону в плазмі після призначення однієї 150мг таблетки-прототипу Zyban®.

На Фіг.4D показаний графік порівняння середніх концентрацій бупропіон треоаміно спирту в плазмі після призначення одноразової дози 150мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу, з середніми концентраціями гідроксибупропіону в плазмі після призначення одноразової дози 150мг таблетки-прототипу Zyban®.

На Фіг.4E показаний графік порівняння середніх концентрацій бупропіон еритроаміно спирту в плазмі після призначення одноразової дози 150мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу, з середніми концентраціями гідроксибупропіону в плазмі після призначення одноразової дози 150мг таблетки-прототипу Zyban®.

На Фіг.5А показаний графік порівняння впливу їжі на середні концентрації бупропіону в плазмі для 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням для одноразового прийому на добу, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу.

На Фіг.5В показаний графік порівняння впливу їжі на середні концентрації гідроксибупропіону в плазмі для 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням для одноразового прийому на добу, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу.

На Фіг.5С показаний графік порівняння впливу їжі на середні концентрації бупропіон треоаміно спирту в плазмі для 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням для одноразового прийому на добу, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу.

На Фіг.5D показаний графік порівняння впливу їжі на середні концентрації бупропіон треоаміно спирту в плазмі для 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням для одноразового прийому на добу, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу.

На Фіг.6А показаний графік середніх концентрацій бупропіону в плазмі крові в стаціонарному стані після багаторазового прийому один раз на добу 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу, при прийомі пацієнтом натщесерце.

На Фіг.6B показаний графік порівняння середніх концентрацій бупропіону в плазмі крові в стаціонарному стані, як зображено на Фіг.5A, з середніми концентраціями бупропіону в плазмі в стаціонарному стані після багаторазового прийому таблетки-прототипу Wellbutrin® натщесерце.

На Фіг.6C показаний графік порівняння середніх концентрацій гідроксибупропіону в плазмі крові в стаціонарному стані після багаторазового прийому 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням один раз на добу, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу, при прийомі пацієнтом натщесерце, з середніми концентраціями гідроксибупропіону в плазмі в стаціонарному стані після багаторазового прийому таблетки-прототипу Wellbutrin® натщесерце.

На Фіг.6D показаний графік порівняння середніх концентрацій бупропіон треоаміно спирту в плазмі крові в стаціонарному стані після багаторазового прийому 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням один раз на добу, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу, при прийомі пацієнтом натщесерце, з середніми концентраціями бупропіон треоаміно спирту в плазмі в стаціонарному стані після багаторазового прийому таблетки-прототипу Wellbutrin® натщесерце.

На Фіг.6E показаний графік порівняння середніх концентрацій бупропіон ерітроаміно спирту в плазмі крові в стаціонарному стані після багаторазового прийому 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням один раз на добу, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу, при прийомі пацієнтом натщесерце, з середніми концентраціями бупропіон ерітроаміно спирту в плазмі в стаціонарному стані після багаторазового прийому таблетки-прототипу Wellbutrin® натщесерце.

На Фіг.7A показаний графік середніх концентрацій бупропіону в плазмі крові в стаціонарному стані після багаторазового прийому 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням один раз на добу, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу, натщесерце.

На Фіг.7B показаний графік порівняння середніх концентрацій бупропіону в плазмі крові в стаціонарному стані, як зображено на Фіг.7A, з середніми концентраціями бупропіону в плазмі крові в стаціонарному стані після багаторазового прийому 150мг (двічі на добу) таблеток-прототипів Zyban® натщесерце.

На Фіг.7C показаний графік порівняння середніх концентрацій гідроксибупропіону в плазмі крові в стаціонарному стані після багаторазового прийому 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням один раз на добу, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу, натщесерце, з середніми концентраціями гідроксибупропіону в плазмі крові в стаціонарному стані після багаторазового прийому 150мг (двічі на добу) таблеток-прототипів Zyban® натщесерце.

На Фіг.7D показаний графік порівняння середніх концентрацій бупропіон треоаміно спирту в плазмі крові в стаціонарному стані після багаторазового прийому 300мг таблетки бупропіон гідрох-

лориду з модифікованим вивільненням один раз на добу, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу, натщесерце, з середніми концентраціями бупропіон треоаміно спирту в плазмі крові в стаціонарному стані після багаторазового прийому 150мг (двічі на добу) таблеток-прототипів Zyban® натщесерце.

На Фіг.7E показаний графік порівняння середніх концентрацій бупропіон ерітроаміно спирту в плазмі крові в стаціонарному стані після багаторазового прийому 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням один раз на добу, відповідно до одного з варіантів виконання винаходу, натщесерце, з середніми концентраціями бупропіон ерітроаміно спирту в плазмі крові в стаціонарному стані після багаторазового прийому 150мг (двічі на добу) таблеток-прототипів Zyban® натщесерце.

Описаний винахід відноситься до таблетки з модифікованим вивільненням, яка має ядро, яке складається з фармацевтично прийнятної солі бупропіону та звичайних допоміжних речовин, що покриті оболонкою, що контролює вивільнення фармацевтично прийнятної солі бупропіону, а також вологостійкого шару, який обгортає оболонку, що контролює вивільнення. Таблетка з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, є біоеквівалентом.

#### 1. Ядро.

Ядро таблетки з модифікованим вивільненням включає ефективну дозу фармацевтично прийнятної солі бупропіону, сполучну речовину та змачувальну речовину та може вмішувати звичайні інертні допоміжні речовини. Кількість активного лікарського засобу може коливатись від близько 50 до близько 90 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані, та переважно від близько 70 до близько 90 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані. Фармацевтично прийнятна сіль бупропіону - це переважно бупропіон гідрохлорид. Таблетка складається з кількості бупропіон гідрохлориду, яка може коливатись від близько 50мг до близько 450мг. Краще, якщо таблетка складається з 150мг або 300мг бупропіон гідрохлориду. Для 150мг таблетки кількість бупропіон гідрохлориду складає близько 78 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані. Для 300мг таблетки кількість бупропіон гідрохлориду складає близько 83 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані. Для 150мг та 300мг таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, кількість бупропіон гідрохлориду складає близько 94 вагових відсотків маси ядра в сухому стані для кожної з цих форм.

Сполучна речовина (також іноді називається клейка речовина) додається до маси лікарського засобу та наповнювача для того, щоб забезпечити формування гранул та таблеток з потрібною механічною міцністю. Сполучні речовини можуть додаватись до складу різними шляхами: (1) як сухий порошок, який змішується з іншими інгредієнтами перед вологою агломерацією, (2) як розчин, який використовується як агломераційна рідина в процесі вологої агломерації, та називається розчинна сполучна речовина, та (3) як сухий порошок, який

змішується з іншими інгредієнтами перед ущільненням. В цій формі сполучна речовина називається суха сполучна речовина. Розчинні сполучні речовини взагалі вважаються найбільш ефективними, і, таким чином, є найбільш поширеним способом введення сполучної речовини в гранули. Сполучна речовина, яка використовується в цьому документі, має форму розчинної сполучної речовини.

Приклади сполучних речовин, які придатні для ядра, включають (але не обмежуються ними) водорозчинні полімери, такі як модифікований крохмаль, полівінілпіролідон, похідні целюлози (такі як, наприклад, гідроксипропіл метилцелюлози (HPMC) та гідроксипропіл целюлози (HPC)) та полівініловий спирт). Кількість сполучної речовини може коливатись від близько 0,5 до близько 15 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані, переважно від близько 1 до близько 6 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані, та у кращому варіанті і близько 3 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані. Для 150мг та 300мг таблеток кількість сполучної речовини може бути переважно від близько 1 до близько 6 вагових відсотків маси кожної таблетки в сухому стані та у кращому варіанті близько 3 вагових відсотків маси кожної таблетки в сухому стані. Найкраща сполучна речовина - це полівініловий спирт.

Змащувальні речовини додаються до лікувальних складів для забезпечення того, щоб формування та виштовхування таблетки здійснювалось з низьким коефіцієнтом тертя між твердою речовиною та стінкою прес-форми. Високий коефіцієнт тертя в процесі виготовлення таблеток може спричинити ряд проблем, включаючи невідповідну якість таблетки (руйнування пресованої порошкової заготовки або навіть роздрібнювання таблеток в процесі виштовхування та вертикальні подряпини на краях таблетки), та може навіть зупинити виробництво. Таким чином, змащувальні речовини додаються до майже усіх складів таблеток, включаючи склад таблетки бупропіон гідрохлориду, який описаний в цьому документі. Приклади змащувальних речовин, які придатні для ядра, включають (але не обмежуються ними) гліцерил бегенат, стеаринову кислоту, гідратовані рослинні олії (такі як гідратована бавовняна олія (Sterotex®), гідратована соєва олія (Sterotex® HM) та гідратована соєва олія і гідратована касторова олія (Sterotex® K)), стеариновий спирт, лейцин та поліетилен гліколь (MW 4000 та вище). Змащувальна речовина - це переважно гліцерил бегенат. Кількість змащувальної речовини може коливатись від близько 1 до близько 5 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані, краще від близько 2 до близько 3 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані, та у кращому варіанті близько 2,5 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані. Для 150мг та 300мг таблеток з модифікованим вивільненням, відповідна до цього винаходу, змащувальна речовина складає близько 2,5 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані та краще від близько 1 до близько 6 вагових відсотків маси ядра в сухому стані, та у кращому варіанті близько 3

вагових відсотків маси ядра в сухому стані для обох форм.

На цьому етапі склад ядра - це склад з миттєвим вивільненням, який призводить до 100% розчинення бупропіон гідрохлориду протягом 1 години (дані не показані). В ідеальному варіанті ядро складається тільки з ефективної фармацевтичної кількості фармацевтично прийнятної солі бупропіону, сполучної речовини, краще полівінілового спирту, та змащувальної речовини, переважно гліцерил бегенату. Проте, якщо необхідно, додаткові інертні допоміжні речовини, які відповідають цілям винаходу, можуть додаватись до складу ядра. Додаткові інертні допоміжні речовини можуть додаватись для полегшення приготування та/або покращення сприйнятливості хворим останньої (кінцевої) лікарської форми бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, як описано в цьому документі. Додаткові інертні допоміжні речовини добре відомі спеціалістам та можуть бути знайдені у відповідній літературі, наприклад, у Довіднику Лікарських Допоміжних речовин (Handbook of Pharmaceutical Excipients). Приклади таких допоміжних речовин включають (але не обмежуються ними) висушену розпилюванням лактозу, сорбіт, манніт та будь-які похідні целюлози.

Найкраще, якщо гранули, які будуть стискатись для формування ядра таблетки з модифікованим вивільненням, відповідно до описаного винаходу, будуть виготовлятись за допомогою процесу мокрої грануляції. Головним чином, мокра грануляція включає перемішування порошку (активний лікарський засіб), як правило, в рідині (розчинній сполучній речовині), після якого слідує висушування. Для формування гранул, які зрештою будуть стиснуті у ядра таблеток, бупропіон гідрохлорид спочатку гранулюється, краще разом з розчинною сполучною речовиною у грануляторі, краще, але необов'язково, у грануляторі псевдорідкого шару, такому як, наприклад, гранулятор псевдорідкого шару виробництва Glatt (Німеччина) або Aeromatic (Швейцарія). Сполучна речовина, краще полівініловий спирт, спочатку розчиняється або розсіюється у придатному розчині, переважно у воді. Сполучна речовина потім напильється зверху на лікарський засіб у грануляторі, переважно у грануляторі псевдорідкого шару. Як альтернативний варіант, грануляція може також виконуватись у звичайній мішалці або мішалці з великими зсувними зусиллями. Якщо необхідно, додаткові інертні допоміжні речовини, такі як, наприклад, наповнювач, можуть змішуватись з бупропіон гідрохлоридом перед стадією грануляції.

Сформовані гранули потім висушуються та потім просіваються перед перемішуванням гранул зі змащувальною речовиною. Найкраще, якщо висушені гранули просіваються через сито з розміром вічка 1,4мм. Просіяні гранули потім перемішуються зі змащувальною речовиною та, якщо необхідно, з будь-якою іншою додатковою інертною допоміжною речовиною, яка може покращити обробку таблеток з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу. Перемішування гранул зі змащувальною речовиною та, якщо необхідно, з будь-

якою іншою додатковою інертною речовиною, такою як, наприклад, глайдент, може виконуватись у V-блендері або будь-якому іншому придатному змішувальному пристрої. Глайденти покращують сипучість порошку. Це особливо важливо під час виготовлення таблеток при високих швидкостях виробництва та в процесі прямого стискування. Проте, через високу вимогу до відповідної сипучості, глайдент часто також додається при грануляції перед виготовленням таблеток. Перемішані гранули потім впресовуються у таблетки і далі називаються ядра таблеток. Ядра таблеток можуть бути отримані шляхом використання стандартних технологій та обладнання, які добре відомі спеціалістам. В ідеальному варіанті, але необов'язково, ядра таблеток отримуються за допомогою роторного пресу (також називається багатостанційний прес), оснащеного придатними штампами.

## 2. Оболонки таблеток.

Ядра таблеток покриваються оболонкою в два етапи. Оболонка, що контролює вивільнення, накладається безпосередньо на поверхню ядер таблеток та виконує функцію контролю вивільнення фармацевтично прийнятної солі бупропіону. Вологостійкий шар накладається безпосередньо на поверхню оболонки, що контролює вивільнення, для запобігання або затримування абсорбції вологи.

### 2.1 Оболонка, що контролює вивільнення.

Оболонка, що контролює вивільнення - це напівпроникна оболонка, яка складається з водонерозчинного водопроникного, плівкоутворюючого полімеру, пластифікатору та водорозчинного полімеру.

Приклади водонерозчинних, водопроникних, плівкоутворюючих полімерів, які використовуються для оболонки, що контролює вивільнення, включають (але не обмежуються ними) прості ефіри целюлози, складні ефіри целюлози, полівініловий спирт. Найкращі водонерозчинні водопроникні плівкоутворюючі полімери - це етилцелюлози, які можуть вибиратись із групи, яка включає етилцелюлозу сорту PR 100, етилцелюлозу сорту PR 20 та будь-яку їх комбінацію. Найкращим водонерозчинним, водопроникним, плівкоутворюючим полімером є етилцелюлоза сорту PR 100. Кількість водонерозчинного, водопроникного, плівкоутворюючого полімеру може коливатись від близько 1 до близько 8 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані та краще від близько 2 до близько 6 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані. Для 150мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до даного винаходу, кількість водонерозчинного, водопроникного, плівкоутворюючого полімеру може коливатись від близько 3 до близько 6 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані. Переважно, кількість водонерозчинного, водопроникного, плівкоутворюючого полімеру складає близько 6,3 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані. Стосовно самої оболонки, що контролює вивільнення, кількість водонерозчинного, водопроникного, плівкоутворюючого полімеру може коливатись від близько 35 до близько 60 вагових відсотків маси оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані. Пере-

важно, кількість водонерозчинного, водопроникного, плівкоутворюючого полімеру складає близько 50 вагових відсотків маси оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані. Для 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, кількість водонерозчинного, водопроникного, плівкоутворюючого полімеру може коливатись від близько 2 до близько 5 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані. Переважно, кількість водонерозчинного, водопроникного, плівкоутворюючого полімеру складає близько 3,6 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані. Стосовно самої оболонки, що контролює вивільнення, кількість водонерозчинного, водопроникного, плівкоутворюючого полімеру складає близько 45 вагових відсотків маси оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані.

Пластифікатори зазвичай додаються до складів плівкових оболонок для модифікації фізичних властивостей полімеру з метою зробити його більш придатним для використання. Кількість та вибір пластифікатору сприяють твердості таблетки та можуть навіть впливати на її характеристики розчинності або руйнування, а також її фізичну та хімічну стабільність. Однією з важливих властивостей пластифікаторів є їхня здатність робити оболонку еластичною та пружною, таким чином зменшуючи крихкість оболонки. Приклади пластифікаторів, які можуть використовуватись для оболонки, що контролює вивільнення та описана в цьому документі, включають (але не обмежуються ними) поліолі, такі як поліетилен гліколь різних молекулярних мас, органічні складні ефіри, такі як діетилфталат або триетил цитрат, та олії/гліцериди, такі як фракціонована кокосова олія або касторова олія. Кількість пластифікатору для оболонки, що контролює вивільнення, може коливатись від близько 0,5 до близько 2 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані. Найкращим пластифікатором є поліетилен гліколь 1450. Для 150мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, кількість пластифікатору в оболонці, що контролює вивільнення, може коливатись від близько 1 до близько 1,5 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані. Переважно, кількість пластифікатору складає близько 1,5 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані. Для 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, кількість пластифікатору може коливатись від близько 0,5 до близько 2 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані. Для 150мг та 300мг лікарських форм пластифікатор складає переважно від близько 6 до близько 30 вагових відсотків маси оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані та, у кращому варіанті, близько 12 вагових відсотків маси оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані.

Приклади водорозчинних полімерів, придатних для оболонки, що контролює вивільнення, включають (але не обмежуються ними) полівінілпіролідон, гідроксипропіл метилцелюлозу та гідроксипропілцелюлозу. Найкращим водорозчинним полімером є полівінілпіролідон, кількість якого може коливатись від близько 1,5 до близько 6 ваго-

вих відсотків маси таблетки в сухому стані. Стосовно самої оболонки, що контролює вивільнення, кількість водорозчинного полімеру може коливатись від близько 25 до близько 55 вагових відсотків маси оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані. Для 150мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, кількість водорозчинного полімеру може коливатись від близько 3 до близько 5 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані або від близько 25 до близько 50 вагових відсотків маси оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані. Для 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, кількість водорозчинного полімеру може коливатись від близько 2 до близько 5 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані та близько 43 вагових відсотків маси оболонки, що контролює вивільнення, в сухому стані.

Співвідношення між водонерозчинним, водопроникним, плівкоутворюючим полімером, пластифікатором та водорозчинним полімером для 150мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до винаходу, описаного в цьому документі, може коливатись від близько 3:1:4 до близько 5:1:3. Найкращим співвідношенням є близько 4:1:3. Для 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням відповідно до винаходу, описаного в цьому документі, співвідношення між водонерозчинним, водопроникним, плівкоутворюючим полімером, пластифікатором та водорозчинним полімером може коливатись від близько 7:2:6 до близько 19:5:18. Найкращим співвідношенням є близько 13:4:12.

В загальному приготування та нанесення оболонки, що контролює вивільнення, здійснюється наступним чином. Водонерозчинний, водопроникний, плівкоутворюючий полімер, переважно етилцелюлоза, та пластифікатор, переважно поліетиленгліколь 1450, розчиняються у органічному розчині, такому як суміш етил спирту та ізопропіл спирту. Пластифікатор, переважно полівінілпіролідон, потім додається, поки не досягається однорідна суміш. Отриманий розчин оболонки, що контролює вивільнення, потім напильється на ядра таблетки за допомогою машини для нанесення покриття на таблетку, гранулятора псевдорідкого шару або будь-якого іншого придатного обладнання для виготовлення Оболонки, яке добре відоме спеціалістам, поки не досягається бажаний приріст ваги. Ядра таблеток, покриті оболонкою, що контролює вивільнення, потім висушуються перед нанесенням вологостійкого шару.

Спеціалістам зрозуміло, що контролюючи проникну здатність, можливо контролювати вивільнення бупропіон гідрохлориду та/або кількість оболонки, яка наноситься на ядра таблеток. Проникна здатність оболонки, що контролює вивільнення, може мінятишся шляхом змінювання співвідношення між водонерозчинним, водопроникним, плівкоутворюючим полімером, пластифікатором та водорозчинним полімером та/або розміру оболонки, яка наноситься на ядра таблеток. Більш продовжене вивільнення, як правило, досягається за допомогою більшої кількості водонерозчинного,

водопроникного, плівкоутворюючого полімеру. Додавання інших допоміжних речовин до ядра таблетки також може змінити проникну здатність оболонки, що контролює вивільнення. Наприклад, якщо потрібно, щоб ядро таблетки додатково включало пороутворювач, кількість пластифікатора в оболонці, що контролює вивільнення, повинна бути збільшена для того, щоб зробити оболонку більш пластичною, тому що тиск, який зазнає менш пластична оболонка збоку пороутворювача, може розірвати оболонку. Крім того, співвідношення між водонерозчинним, водопроникним, плівкоутворюючим полімером та водорозчинним полімером можливо також буде необхідно змінювати в залежності від того, який - скоріший або повільніший - профіль розчинення та/або вивільнення потрібний.

В залежності від заданого профілю розчинення або вивільнення в організмі приріст ваги після нанесення на ядро таблетки оболонки, що контролює вивільнення, може коливатись від близько 3 до близько 30 вагових відсотків маси ядра таблетки в сухому стані. Для 150мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, приріст ваги може коливатись від близько 13 до близько 16 вагових відсотків маси ядра таблетки в сухому стані. Найкращим є приріст ваги близько 15 вагових відсотків маси ядра таблетки в сухому стані. Для 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, приріст ваги може коливатись від близько 8 до близько 10 вагових відсотків маси ядра таблетки в сухому стані. Найкращим є приріст ваги близько 9 вагових відсотків маси ядра таблетки в сухому стані.

## 2.2 Вологостійкий шар.

Вологостійкий шар наноситься безпосередньо на оболонку, що контролює вивільнення, та складається з ентросолубільного та/або акрилового полімеру, посилювача проникнення та додатково, але необов'язково, пластифікатора.

Ентросолубільним полімером є переважно акриловий полімер. Акриловим полімером є переважно співполімер метакрилової кислоти типу С [полі(метакрилова кислота, метилметакрилат) 1:1] наявний на ринку під торговою назвою Eudragit® (наприклад, Eudragit L 30 D-55). Співполімер метакрилової кислоти присутній в кількості, яка може коливатись від близько 1 до близько 3 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані та від близько 55 до близько 70 вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані. Для 150мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, кількість співполімеру метакрилової кислоти може коливатись від близько 2 до близько 3 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані. У кращому варіанті, кількість співполімеру метакрилової кислоти складає близько 2,5 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані. Стосовно самого вологостійкого шару кількість співполімеру метакрилової кислоти переважно складає від близько 30 до близько 90 вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані та у кращому варіанті близько 66

вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані. Для 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, кількість співполімеру метакрилової кислоти може коливатись від близько 1,5 до близько 3 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані. Найкраще, якщо кількість співполімеру метакрилової кислоти складає близько 2 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані. Стосовно самої оболонки кількість співполімеру метакрилової кислоти переважно складає від близько 30 до близько 90 вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані та у кращому варіанті близько 66 вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані для 300мг таблетки з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу.

Спеціалістам відомо, що співполімери метакрилової кислоти мають тенденцію ставати крихкими і, таким чином, потребують пластифікатору. Приклади пластифікаторів, які придатні для оболонки, що контролює вивільнення, та описані в цьому документі, включають (але не обмежуються ними) поліолі, такі як поліетилен гліколь різних молекулярних мас, органічні складні ефіри, такі як діетил фталат або триетил цитрат, та олії/гліцериди, такі як фракціонована кокосова олія або касторова олія. Найкращий пластифікатор складається з комбінації триетил цитрату та полівінілового спирту 1450. Співвідношення між триетил цитратом та полівініловим спиртом 1450 складає близько 1:2. Пластифікатор присутній в кількості, яка може коливатись від близько 0,2 до близько 0,5 та переважно від близько 0,2 до близько 0,4 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані. Пластифікатор складає близько 0,35 вагових відсотків маси 150мг таблетки в сухому стані та від близько 0,2 до близько 0,4 вагових відсотків маси 300мг таблетки в сухому стані. Стосовно самого вологостійкого шару пластифікатор переважно складає від близько 1 до близько 30 вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані та у кращому варіанті близько 10 вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані для 150мг та 300мг таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу. Спеціалістам добре відомо, що, в залежності від заданої головної функції, допоміжні речовини, які використовуються в таблетках, класифікуються за різними групами. Проте, одна допоміжна речовина може впливати на властивості лікарського засобу або таблетки взагалі різними шляхами, і багато речовин, які використовуються в складах таблеток, таким чином, можуть описуватись як багатофункціональні. Таким чином, полівініловий спирт 1450, який використовується в комбінації пластифікатору для вологостійкого шару, служить не тільки для підвищення гідрофільності вологостійкого шару, а також діє як глайдент.

Додатково до полівінілового спирту 1450 посилювач проникнення також діє як глайдент та також підвищує гідрофільність вологостійкого шару. Посилювач проникнення - це гідрофільна речовина та може вибиратись з групи, яка включає двоокис кремнію, колоїдний силікон, лактозу, гідрофільні полімери, хлористий натрій, окис алюмінію, колоїдний окис алюмінію, окис кремнію, мікрокристалічну целюлозу та будь-яку їх комбінацію.

Двоокис кремнію є найкращим посилювачем проникнення. Кількість посилювача проникнення може коливатись від близько 0,5 до близько 1 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані та складає близько 25 вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані. Для 150мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, кількість посилювача проникнення складає близько 0,9 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані та від близько 20 до близько 40 та краще близько 25 вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані. Для 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, кількість посилювача проникнення може коливатись від близько 0,5 до близько 1 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані та складає переважно від близько 20 до близько 40 та переважно близько 25 вагових відсотків маси вологостійкого шару в сухому стані.

Співвідношення між співполімером метакрилової кислоти, пластифікатором та посилювачем проникнення складає переважно близько 13:2:5.

В загальному приготування та нанесення вологостійкого шару здійснюється наступним чином. Пластифікатор, переважно комбінація з полівінілового спирту 1450 та триетил цитрату, спочатку додається у воду, і ця суміш змішується до однорідності. Співполімер метакрилової кислоти, переважно Eudragit® L 30 D-55, потім просіюється та додається до суміші пластифікатору та змішується до однорідності. В окремій ємності посилювач проникнення, переважно двоокис кремнію, розчиняється у воді до досягнення однорідної суміші. Суміш пластифікатору та співполімеру метакрилової кислоти потім з'єднується з розчином посилювача проникнення та змішується до однорідності. Отриманий розчин вологостійкого шару потім напильюється на ядра таблетки, які покриті оболонкою, що контролює вивільнення, за допомогою машини для нанесення покриття на таблетку, гранулятора псевдорідкого шару або будь-якого іншого придатного обладнання для виготовлення оболонки, яке добре відоме спеціалістам, доки не досягається бажаний приріст ваги. Таблетки, покриті вологостійким шаром, потім висушуються перед пакуванням.

Вологостійкий шар наноситься на ядра таблеток покритих оболонкою, що контролює вивільнення, таким чином, що приріст ваги складає не більше, ніж близько 6 та переважно не більше, ніж близько 2,5 вагових відсотків маси таблетки в сухому стані для 150мг та 300мг таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу. Кількість нанесеного вологостійкого шару не робить таблетку бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, яка описана в цьому документі, стійкою до шлункового соку та не має значного впливу на характеристики вивільнення лікарського засобу.

Вологостійкий шар в цьому використанні не виконує функцію ентросолубільної оболонки. Хоча співполімер метакрилової кислоти, Eudragit®

L 30 D-55, вказується та використовується у складах ентросолюбільної оболонки, його функціональність залежить від складу та кількості нанесеного матеріалу. Спеціалістам відомо, що ентросолюбільна оболонка наноситься там, де лікарський засіб може бути зруйнований або дезактивований шлунковою рідиною, або там, де лікарський засіб може подразнювати слизову оболонку шлунку. Для того, щоб відповідати вимогам щодо ентросолюбільної оболонки, тест, який описано у Фармакопеї США (метод А або В), обумовлює, що після 2 годин у кислому середовищі (0.1N HCl) ніякі окремі показники, принаймні 6 експериментів, не перевищують 10% розчиненого активного лікарського засобу та не менше, ніж 75% розчиняється протягом 45 хвилин у pH 6.8. Хоча кисле середовище не впливає негативно на бупропіон гідрохлорид, і він не подразнює слизову оболонку шлунку, вологостійкий шар не відповідає цій вимозі за наступними причинами: (1) для отримання ентросолюбільної цілісності з плівкою, яка містить Eudragit® L 30 D-55, рекомендується, щоб приріст ваги складав від близько 6% до близько 8% за рахунок сухого полімеру на одиницю дози. Кількість твердої речовини Eudragit® L 30 D-55, нанесеної на ядра таблетки покритої оболонкою, що контролює вивільнення, складає не більше, ніж 6% та краще не більше, ніж 2,5%, (2) якщо б вимагалась ентросолюбільна цілісність, тест на розчинність для готового продукту (тобто ядер таблетки покритих вологостійким шаром) через 2 години не обумовлював би обмеження - не більше, ніж 20%, та (3) аналітичні тести, проведені на кінцевому продукті з двома оболонками, показують, що продукт не відповідає всім вимогам тестування для продукту покритого ентросолюбільною оболонкою, як визначено методами тестування Фармакопеї США. Оскільки вологостійкий шар наноситься безпосередньо на оболонку, що контролює вивільнення, проводились тести для визначення, чи буде вологостійкий шар, нанесений безпосередньо на ядра таблетки з миттєвим вивільненням, функціонувати як ентросолюбільна оболонка. Тести показують, що через 1 годину більше, ніж 40% бупропіон гідрохлориду вивільнюється з ядер таблетки у 0.1N HCl і, таким чином, не відповідає визначенню Фармакопеї США для ентросолюбільної оболонки (дивись Приклад 2). Функціональність вологостійкого шару була також підтверджена шляхом визначення вмісту вологи за допомогою тесту Карла-Фішера (КФ) на окремо покритих оболонкою, що контролює вивільнення, та вологостійким шаром ядер таблеток за прискорених умов (при температурі  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /відносній вологості  $75\% \pm 5\%$ ) у відкритій скляній чашці протягом 10 діб (дивись Приклад 2). Результати показують, що вміст вологи для ядер таблеток, покритих оболонкою, що контролює вивільнення, вищий, ніж для ядер таблеток, покритих вологостійким шаром. Сумарно ці данні визначають функціональність вологостійкого шару як оболонки, яка суттєво запобігає або затримує абсорбцію вологи, та не як і ентросолюбільної оболонки за визначенням Фармакопеї США.

Таблетка, відповідно до цього винаходу, передбачає пролонговане вивільнення бупропіон гідрохлориду, хоча у складі відсутня будь-яка пороутворююча речовина. Вищезгаданий склад також обумовлює стабільний склад бупропіон гідрохлориду, такий, що після близько 2 годин вивільнюється не більше, ніж 20%, краще від близько 2% до близько 18%, у кращому варіанті - від близько 4% до близько 8% та у найкращому варіанті близько 5% вмісту бупропіон гідрохлориду, після близько 4 годин вивільнюється від близько 20% до близько 45%, краще від близько 21% до близько 37%, ще краще від близько 28% до близько 34% та у найкращому варіанті близько 32% вмісту бупропіон гідрохлориду, після близько 8 годин вивільнюється від близько 40% до близько 90%, краще від близько 60% до близько 85%, ще краще від близько 68% до близько 74% та у найкращому варіанті близько 74% вмісту бупропіон гідрохлориду, та після близько 16 годин вивільнюється не менше, ніж близько 80%, краще не менше, ніж близько 93%, ще краще не менше, ніж близько 96% та у найкращому варіанті не менше, ніж близько 99% вмісту бупропіон гідрохлориду.

Позитивний вплив на стабільність таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до складу, який описано в цьому документі, є очевидним у тестах, які виконувались для оцінки загальних домішок у 150мг або 300мг лікарських формах протягом 6 місяців за прискорених умов (при температурі  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /відносній вологості  $75\% \pm 5\%$ ), а також протягом 12 місяців та 18 місяців довгострокової стабільності при температурі  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /відносній вологості  $60\% \pm 5\%$ . Тести на стабільність показали зменшені показники (відносно до Wellbutrin SR) загальних домішок в таблетках.

У пляшках з поліетилену високої щільності об'ємом 7 ст, 40см<sup>3</sup> та 30 ст, 100см<sup>3</sup>, для 150мг та 300мг таблеток з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, наприклад, загальні домішки не повинні складати більше, ніж близько 2,5 вагових відсотка кількості бупропіон гідрохлориду в таблетці, краще не більше, ніж близько 1,5%, кращому випадку не більше, ніж близько 0,6% протягом принаймні 12 місяців довгострокової витримки при стабільних умовах: при температурі  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /відносній вологості  $60\% \pm 5\%$ . Протягом 18 місяців довгострокової стабільності при температурі  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /відносній вологості  $60\% \pm 5\%$  загальні домішки не повинні складати більше, ніж близько 2,5 вагових відсотка кількості бупропіон гідрохлориду в таблетці, переважно не більше, ніж близько 1,5, у кращому випадку не більше, ніж близько 0,7 вагових відсотків кількості бупропіон гідрохлориду в таблетці. Таким чином, таблетка бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, містить принаймні близько 95% вагового співвідношення та більш переважно принаймні 98% або навіть принаймні 99% бупропіон гідрохлориду номінальної якості після зберігання протягом 12 або 18 місяців довгострокової стабільності за умов температури та вологості звичайних для аптек та шаф для ліків, тобто кімнатної температури та 35-60% вологості.

Таким чином, фармацевтичний препарат, наприклад, таблетка, все ще буде зберігати принаймні 95% своєї ефективності та переважно принаймні 98% або навіть 99% своєї ефективності після зберігання протягом одного року при кімнатній температурі (15°-25°C) та 35-60% вологості. Наприклад, якщо таблетка спочатку при приготуванні містить 300мг бупропіон гідрохлориду (кількість відповідно до етикетки), після зберігання протягом одного року принаймні 285мг бупропіон гідрохлориду та переважно принаймні 294мг або більше буде залишатись в таблетці.

Вміст води за методом КФ та загальна кількість домішок бупропіон гідрохлориду для 150мг таблетки, відповідно до цього винаходу, при зберіганні за прискорених умов протягом принаймні 6 місяців для пляшок з поліетилену високої щільності об'ємом 7 count, 40см<sup>3</sup> не повинен бути більше, ніж близько 1%. Пляшки та 300мг таблетки такої ж конфігурації, які зберігаються за таких самих прискорених умов, повинні мати вміст води за методом КФ не більше, ніж близько 1% та загальні домішки не більше, ніж близько 0,6% протягом принаймні 6 місяців. 150мг таблетки, які зберігаються у пляшках з поліетилену високої щільності об'ємом 30 count, 100см<sup>3</sup>, повинні мати вміст води за методом КФ не більше, ніж близько 1% та

загальні домішки не більше, ніж близько 1,2% при зберіганні за прискорених умов протягом принаймні 6 місяців. 300мг таблетки, які зберігаються у такій самій конфігурації та за такими самими умовами протягом такого ж часу, повинні мати вміст води за методом КФ не більше, ніж близько 1% та загальні домішки не більше, ніж близько 0,8%. При зберіганні у відкритій скляній чашці вміст води за методом КФ для 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, не повинен бути більше, ніж близько 0,8% після 3 діб та переважно більше, ніж близько 0,45% після 10 діб зберігання за прискорених умов. При зберіганні у щільно закупорюваній скляній пляшці вміст води за методом КФ не повинен бути більше, ніж близько 0,45% після 3 діб та переважно більше, ніж близько 0,4% після 10 діб.

Наступні приклади ілюструють цей винахід та не обмежують об'єм винаходу.

#### Приклад 1

1. Склади таблеток з модифікованим вивільненням.

Три різних склади ядра були приготовані для кожної 150мг та 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, як показано в Таблиці 1:

Таблиця 1

Склад ядра

Інгредієнти	150мг			300мг		
	A	B	C	A'	B'	C'
	(мг/%) <sup>1</sup>	(мг/%)	(мг/%)	(мг/%)	(мг/%)	(мг/%)
Бупропіон гідрохлорид	150/81.1	150/82.4	150/79	300/79	300/87.6	300/83.5
Сполучна речовина <sup>2</sup>	5.3/2.86	5.3/2.9	5.3/2.8	10.6/2.8	10.6/3.1	10.6/2.95
Змащувальна речовина <sup>3</sup>	4.7/2.54	4.7/2.58	4.7/2.46	9.4/2.48	9.4/2.74	9.4/2.61
Очищена вода <sup>4</sup>	*	*	*	*	*	*
Загальна маса ядра у сухому стані	160/86.48	160/87.91	160/83.77	320/84.43	320/93.47	320/89.02

<sup>1</sup> Показники мг/% представляють пропорцію інгредієнту до маси таблетки в сухому стані

<sup>2</sup> Полівініловий спирт

<sup>3</sup> Гліцерил бегенат(Compritol 888 АТО)

<sup>4</sup> Випаровування в процесі сушки

Вода спочатку нагрівається до 60±5°C. Сполучна речовина (полівініловий спирт) потім розчинюється у воді до однорідності та потім просівається через сито з розміром вічка 0,7мм та охолоджується до температури не більше, ніж близько 30°C. Бупропіон гідрохлорид поміщується в камеру з

верхнім розпилюванням апарату псевдорідкого шару, такого як, наприклад, апарат псевдорідкого шару Glatt GPCG1. Розчинна сполучна речовина (тобто і розчин полівінілового спирту) напильється на бупропіон гідрохлорид з технологічними параметрами, які показані в Таблиці 2:

Таблиця 2

Параметри процесу грануляції

Повітряний потік (м <sup>3</sup> /г)	2000-2500
Продуктивність насоса (г/хв)	150-250
Температура на вході	50°C-70°C
Температура на виході	30°C-50°C
Тиск розпилювання (Бар)	3-5
Температура продукту	35°C-50°C



Після закінчення грануляції гранулам дозволяють висохнути та потім охолоджують до температури не більше, ніж близько 35°C. Гранули бупропіон гідрохлориду потім просівають через сито з розміром вічка 1,4мм.

Змашувальна речовина (гліцерил бегенат) разом з просіяними гранулами потім перемішується у V-блендері, поки суміш рівномірно не змішується. Отримана суміш пресується у ядра таблеток за допомогою обертального таблеточного пресу (Manesty Unipress) з середньою твердістю від бли-

зько 8 скрупул до близько 25 скрупул та середньою товщиною від близько 3,9мм до близько 4,5мм для ядер 150мг таблеток та середньою твердістю від близько 12 скрупул до близько 33 скрупул та середньою товщиною від близько 4,8мм до близько 5,4мм для ядер 300мг таблеток. Ламкість ядер таблеток для обох форм складає не більше, ніж 0,8%. Ядра таблеток потім покриваються складами оболонки, що контролює вивільнення, які показані в Таблиці 3:

Таблиця 3

Склад оболонки, що контролює вивільнення

Інгредієнти	150мг			300мг		
	A (мг/% <sup>1</sup> )	B (мг/%)	C (мг/%)	A' (мг/%)	B' (мг/%)	C' (мг/%)
Водонерозчинний, водопроникний, плівкоутворюючий полімер <sup>2</sup>	10.26/5.55	5.63/3.1	12/6.28	19/5.01	6.71/1.96	13.05/3.63
Водорозчинний полімер <sup>3</sup>	5.64/3.05	7.5/4.1	9/4.7	18.06/4.77	6.37/1.86	12.40/3.45
Пластифікатор <sup>4</sup>	2.1/1.14	1.88/1.03	3/1.6	5.16/1.36	1.82/0.53	3.55/0.99
Денатурований етиловий спирт 95% <sup>5</sup>	*	*	*	*	*	*
Ізопропіл Спирту 99%*	*	*	*	*	*	*
Маса оболонки, що контролює вивільнення, у сухому стані	18/9.73	15/8.24	24/12.56	42.22/11.14	14.9/4.35	29/8.07

<sup>1</sup> Показники мг/% представляють співвідношення інгредієнту до маси таблетки в сухому стані

<sup>2</sup> Етилцелюлоза 100 (Ethocel®)

<sup>3</sup> Полівінілпіролідон (Kollidon® 90F)

<sup>4</sup> Поліетилен Гліколь 1450 (Carbowax®)

<sup>5</sup> Випаровування в процесі сушки

Пластифікатор (поліетилен гліколь 1450), а потім водонерозчинний, водопроникний, плівкоутворюючий полімер (етилцелюлоза 100) додається до частки суміші денатурованого етилового спирту та ізопропіл спирту. Після змішування водорозчинний полімер поступово додається до вищезначеної суміші для уникнення великих частинок та грудок. Розчин змішується до однорідності. Залишок денатурованого етилового спирту та ізопропіл спирту потім додається до суміші оболонки,

та змішування продовжується, поки не досягається однорідний розчин. Суміш оболонки потім просівають через Гомогенізатор DeBee (розмір насадки 7, технологічний тиск: 8500±2000 фунтів на квадратний дюйм та протитиск: 1000±250 фунтів на квадратний дюйм). Гомогенізований розчин оболонки потім напильюється на ядра таблеток у (таблетуючій машині) машині для напильювання оболонки (O'Hara 36 Side Vent) з технологічними параметрами, які показані в Таблиці 4:

Таблиця 4

Технологічні параметри нанесення оболонки, що контролює вивільнення

Технологічні параметри	150мг ядра таблеток	300мг ядра таблеток
Швидкість барабану (обертів на хвилину)	5-15	5-15
Температура на виході (°C)	25±40	25±40
Температура на вході (°C)	300±60	30±60
Швидкість розпилювання (г/хв)	160-400	160-400
Тиск повітря, яке розпилюється (фунтів на квадратний дюйм)	30-50	30-50
Модель тиску повітря (фунтів на квадратний дюйм)	20-40	20-40
Повітряний потік (кубічні фути на хвилину)	800-1100	800-1100

Покриття ядер таблеток розчином оболонки, що контролює вивільнення, продовжується поки не досягається приріст ваги близько 24мг (оболонка у вологому стані складає від близько 22 до близько 26мг) та приріст ваги близько 29мг (оболонка

у вологому стані складає від близько 27 до близько 31мг) для ядер 150мг та 300мг таблеток відповідно. Після отримання заданого приросту ваги нанесення оболонки зупиняється, та покриті оболонкою ядра таблеток висушуються при темпера-

турі повітря на вході близько  $35\pm 2^{\circ}\text{C}$  з швидкістю барабану близько 2 обертів на хвилину. На висушені та охолоджені, покриті оболонкою ядра таб-

леток потім наноситься склад вологостійкого шару, як показано в Таблиці 5:

Таблиця 5

Склад вологостійкого шару

Інгредієнти	150мг			300мг		
	A (мг/%) <sup>1</sup>	B (мг/%)	C (мг/%)	A' (мг/%)	B' (мг/%)	C' (мг/%)
Співполімер метакрилової кислоти <sup>2</sup>	4.59/2.48	4.59/2.52	4.59/2.40	10.99/2.9	4.88/1.42	6.86/1.91
Комбінація пластифікатору (D+E) <sup>3</sup>	(D=0.46 E=0.23) 0.69/0.38	(D=0.46 E=0.23) 0.69/0.38	(D=0.46 E=0.23) 0.69/0.36	(D=1.1 E=0.56) 1.66/0.44	(D=0.49 E=0.25) 0.74/0.21	(D=0.69 E=0.35) 1.04/0.29
Посилувач проникнення <sup>4</sup>	1.72/0.93	1.72/0.95	1.72/0.90	4.11/1.08	1.83/0.53	2.57/0.71
Очищена вода <sup>5</sup>	*	*	*	*	*	*
Маса вологостійкого шару в сухому стані	7/3.78	7/3.85	7/3.66	16.76/4.42	7.45/2.18	10.47/2.91

<sup>1</sup> Показники мг/% представляють співвідношення інгредієнту до маси таблетки в сухому стані

<sup>2</sup> полі(метакрилова кислота, метил метакрилат) 1:1 (Eudragit® L 30 D-55)

<sup>3</sup> D=Поліетилен Гліколь 1450 (Carbowax®), E=Триетил Цитрат

<sup>4</sup> Двоокис кремнію (Syloid® 244)

<sup>5</sup> Випаровування в процесі сушки

Комбінація пластифікатору, переважно поліетилен гліколю 1450 та триетил цитрату, спочатку розчинюється у частці очищеної води та змішується до однорідності. Під час змішування розчину пластифікатору співполімер метакрилової кислоти, переважно Eudragit® L 30 D-55, просівають через сито з розміром вічка 0,3мм в окремій ємності. Розчин пластифікатору потім додається до співполімеру метакрилової кислоти та змішується, поки не досягається однорідний розчин. Під час змішування співполімеру метакрилової кислоти/розчину пластифікатору посилювач проникнення, перева-

жно двоокис кремнію, розчинюється у залишку води та змішується за допомогою мішалки з великими зсувними зусиллями поки суспензія не стає однорідною. Кінцевий розчин вологостійкого шару отримується шляхом змішування розчину посилювача проникнення з сумішшю співполімеру метакрилової кислоти/пластифікатора. Гомогенізований розчин вологостійкого шару потім напильється на ядра таблеток, покритих оболонкою, що контролює вивільнення, у барабані для нанесення оболонки з технологічними параметрами, які показані в Таблиці 6:

Таблиця 6

Технологічні параметри нанесення вологостійкого шару

Технологічні параметри	ядра 150мг таблеток	ядра 300мг таблеток
Швидкість барабану (обертів на хвилину)	5-15	5-15
Температура на виході ( $^{\circ}\text{C}$ )	25-40	25-40
Температура на вході ( $^{\circ}\text{C}$ )	30-60	30-60
Швидкість розпилювання (г/хв)	160-400	160-400
Тиск повітря, яке розпилюється (фунтів на квадратний дюйм)	30-50	30-50
Модель тиску повітря (фунтів на квадратний дюйм)	20-40	20-40
Повітряний потік (кубічні фути на хвилину)	800-1100	800-1100

Вологостійкий шар наноситься, поки не досягається приріст ваги близько 7мг (оболонка таблетки у вологому стані складає від близько 6,3 до близько 7,7мг) та близько 10,5мг (оболонка таблетки у вологому стані складає від близько 9,5 до близько 11,5мг) для 150мг та 300мг таблеток з модифікованим вивільненням відповідно. Після отримання заданого приросту ваги нанесення оболонки зупиняється, і покриті оболонкою таблетки висушуються при температурі повітря на вході близько  $35\pm 2^{\circ}\text{C}$  з швидкістю барабану близько 2 обертів на хвилину.

На покритих оболонкою таблетках наприкінці друкується відповідне маркірування за допомогою відповідного чорного чорнила, такого, як наприклад, чорні чорнила Oрасode® S-1-8090, за допомогою принтера для друкування на таблетках (Print International).

Профіль розчинення для кожної з трьох 150мг та 300мг форм був визначений за наступних умов розчинення:

Середовище: 900мл, 0.1N HCl

Метод: Прилад Фармакопії США Тип I (150мг доза)/Прилад Фармакопії США

Тип II (300мг доза), при 75 обертів на хвилину та 37°C

Результати, представлені в Таблиці 7, показують середній відсоток вивільнення від загального

вмісту бупропіон гідрохлориду в таблетках покритих оболонкою:

Таблиця 7

Час (години)	150мг			300мг		
	B	C	A	B'	C'	A'
0	0	0	0	0	0	0
1	1.7	0.1	0.3	15	1	0.15
2	21.2	4.2	6.4	33	9.5	3.5
3	40.6	19.5	17.5	48.5	23.5	11.5
4	56.2	35.1	28.7	62.5	36.5	20
5	69.2	49	39.7	73.5	48	29
6	80.1	61.4	49.9	83	58.5	38
7	88.1	72	56.7	90	67.5	46
8	93.1	80.9	68.7	94.5	75.5	54
9	95.7	88.1	77.6	97	82	62
10	97.1	92.6	84.6	98	87	69.5
11	98	95.1	89.7	99	90.5	76.5
12	98.7	96.7	92.7	99.5	93.5	82.5
13	99	97.7	94.6	100	95	87
14	99.4	98.6	95.9	100	96	91
15	99.6	99.2	96.6	100.5	96.5	93.5
16	99.9	99.6	97.2	100.5	97.5	95
17	100	99.9	97.6	100.5	98	96.5
				100.5	99	97
				101	99	97.5
				101	99	98.5
				101	100	98.5
				101	100	99
				101	99.5	99.5
				101	100	99.5

Середній профіль розчинення для трьох різних 150мг та 300мг таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, показаний на Фіг. 1А та 1В відповідно.

Склади С та С для лікарських форм 150мг та 300мг були відібрані для подальших тестів та виробництва.

2. Стабільність складів таблеток з модифікованим вивільненням.

Ці склади не містять стабілізатора. Для визначення стабільності бупропіон гідрохлориду за відсутності стабілізатора були проведені тести на стабільність за прискорених умов протягом 6 міся-

ців при температурі 40°C±2°C/відносній вологості 75%±5% та за довгострокових умов протягом 12 та 18 місяців при температурі 25°C±2°C/ та відносній вологості 60%±5%. Після закінчення визначеного терміну таблетки були проаналізовані на домішки, які є результатом розпаду бупропіон гідрохлориду після високоефективної рідинної хроматографії. Продукти розпаду включали ті, які перелічені у Фармакопеї США (26 видання, сторінка 281), та будь-які інші піки, які з'явилися на хронографії.

Результати тестів на стабільність за прискорених та довгострокових умов для лікарських форм 150мг та 300мг показані в Таблицях 8,9 та 10:

Таблиця 8

Прискорені умови (температура 40°C±2°C/відносна вологість 75±5%)

Час (місяці)	150мг <sup>1</sup>				300мг <sup>1</sup>			
	Вологість <sup>2</sup>	Загальні домішки <sup>3</sup>	Вологість <sup>2</sup>	Загальні домішки <sup>3</sup>	Вологість <sup>2</sup>	Загальні домішки <sup>3</sup>	Вологість <sup>2</sup>	Загальні домішки <sup>3</sup>
1	0.67	0.63	0.93	0.63	0.7	0.50	0.57	0.63
3	0.6	0.80	0.8	0.86	0.7	0.70	0.67	0.84
6	1.0	1.09	1.0	1.22	1.0	0.98	0.9	1.20

<sup>1</sup> Показники вологості та домішок є середніми для трьох партій

<sup>2</sup> Вміст води за методом Карла-Фішера (%)

<sup>3</sup> Загальні домішки отримані з бупропіон гідрохлориду, що розпався як % бупропіон гідрохлориду присутнього з початку аналізу

Таблиця 9

12 місяців витримки при стабільних умовах (температура 25°C±2°C/відносна вологість 60%±5%)

	Прийнятні допуски	Виведені дані	Кількість в таблетках протягом 12 місяців
Загальні домішки	2.5%	1.5%	0.56%

Таблиця 10

18 місяців витримки при стабільних умовах (температура 25°C±2°C/відносна вологість 60%±5%)

	Прийнятні допуски	Виведені дані	Кількість в таблетках протягом 18 місяців
Загальні домішки	2.5%	1.5%	0.65%

Дані стабільності протягом 48 місяців були оцінені за допомогою статистичного аналізу закінчення терміну придатності для кожної лікарської форми таблеток з модифікованим вивільненням. Криві закінчення терміну придатності представлені на Фіг.2А та 2В. Специфікації "на основі даних" були виведені шляхом оцінки рівня верхнього довірчого інтервалу, прогнозованого на 48 місяців.

## Приклад 2

1. Вологостійкий шар не є ентросолюбільною оболонкою.

Ціллю дослідження було показати, що таблетки бупротон гідрохлориду, відповідно до цього винаходу, не покриті ентросолюбільною оболонкою. Состав з модифікованим вивільненням має в основі ядро таблетки, яке складається із бупропіон

гідрохлориду, сполучної речовини та змащувальної речовини. Ядро таблетки покрите оболонкою, що контролює вивільнення, функція якої - контролювати вивільнення бупропіон гідрохлориду.

Ядра таблеток, покриті оболонкою, що контролює вивільнення, потім покриваються вологостійким шаром, який суттєво запобігає або затримує абсорбцію води.

Вивільнення лікарського засобу вимірювалось шляхом спектрофотометрії за допомогою процедури двостадійного розчинення з використанням метода В Фармакопеї США, який визначає умови розчинення ентросолюбільної оболонки (в барабані при 75 обертах за хвилину), для оцінки цілності таблеток. Результати тестів показані в Таблицях 11 та 12:

Таблиця 11

Час (години)	Кислотна стадія: % розчинених 300мг таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням							Стандартне відхилення
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	Середнє значення	
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	0.1	0.0	0.6	0.5	1.2	0.2	0.3	0.7
2	3.1	1.7	9.7	7.3	10.2	7.2	6.5	3.5

Таблиця 12

Час (години)	Буферна стадія: % розчинених 300мг таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням							Стандартне відхилення
	VI	V2	V3	V4	V5	V6	Середнє значення	
1	21.8	20.3	19.2	21.2	21.6	20.3	20.7	1.0
2	35.2	34.6	32.4	34.9	33.9	32.9	34.0	1.1
3	45.0	45.1	43.3	45.5	42.8	43.5	44.2	1.2
4	53.2	55.0	51.1	53.1	50.6	51.2	52.3	1.7
5	59.6	64.6	57.2	59.5	58.0	57.4	59.4	2.8
6	64.7	70.7	62.2	65.1	66.7	62.7	65.3	3.1
7	69.1	75.1	66.6	69.4	71.7	67.1	69.8	3.2
8	74.4	78.1	70.1	73.0	75.8	71.8	73.9	2.9
9	78.8	80.1	73.2	75.8	77.6	75.7	76.9	2.5
10	81.6	81.5	75.5	77.7	78.6	77.8	78.8	2.4
11	83.2	82.5	77.2	79.3	79.5	79.1	80.1	2.3
12	84.1	83.1	78.0	80.6	80.0	79.9	81.0	2.3
13	84.6	83.7	78.4	81.3	80.2	80.4	81.4	2.3
14	84.9	84.0	78.6	81.5	80.2	80.8	81.7	2.4

При кислому рН (0.1N HCl) близько 7% бупропіон гідрохлориду вивільнюється протягом 2 годин, проте при рівні рН6.8 близько 21% бупропіон гідрохлориду вивільнюється протягом 1 години. Таким чином, таблетка з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, не відповідає вимогам Фармакопеї США щодо таблетки покритої ентросоліюбильною оболонкою, тобто після 2 годин в кислому середовищі (0.1N HCl) ніякі окремі показники не повинні перевищувати 10% розчиненого активного лікарського засобу та не менше, ніж 75% повинні розчинюватись протягом 45 хвилин у буфері рН6.8.

Функціональність вологостійкого шару як не ентросоліюбильної оболонки була додатково показана за допомогою безпосереднього нанесення на ядра 150мг таблеток вологостійкого шару. Таблиця 13 показує, що результати розчинення (перші 2 години в кислому середовищі) не відповідають вимогам Фармакопеї США щодо таблетки покритої ентросоліюбильною оболонкою.

Середовище: 900мл, 0.1N HCl

Метод: Прилад Фармакопеї США Тип I при 75 обертів на хвилину та 37°C

Таблиця 13

Час (години)	% розчиненого бупропіон гідрохлориду						Середнє значення	Стандартне відхилення	Відносне стандартне відхилення, %
	V1	V2	V3	V4	V5	V6			
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	45.6	41.7	39.8	46.5	42.4	50.1	44.3	3.8	8.5
2	75.5	73.7	69.1	76.4	71.3	84.6	75.1	5.4	7.2
3	93.9	98.4	95.1	93.4	89.4	100.9	95.2	4.0	4.2
4	99.1	99.1	102.2	102.0	99.0	102.5	100.6	1.7	1.7
5	99.5	99.1	102.2	103.5	101.7	102.5	101.4	1.8	1.7

Тестування у буферному розчині не проводився через високе вивільнення в кислому середовищі.

2. Вологостійкий шар виконує функцію суттєвого запобігання або затримання абсорбції вологи.

Функціональність вологостійкого шару як оболонки, яка суттєво запобігає або затримує абсорбцію вологи, була підтверджена шляхом визначення вмісту вологи за методом Карла-Фішера як в ядрах таблеток покритих оболонкою, що контролює вивільнення, так і в ядрах таблеток покритих вологостійким шаром для ядер 300мг таблеток. Підготовка складів описана у Прикладі 1. Відповідні покриті таблетки були поміщені окремо за прискорених умов (при температурі 40°C±2°C/відносній вологості 75%±5%) у відкриту скляну чашку на 10 діб. Як показано в Таблиці 14, вміст вологи в ядрах таблеток покритих оболонкою, що контролює вивільнення, вищий ніж в ядрах таблеток покритих вологостійким шаром.

Таблиця 14

Вміст вологи за методом Карла-Фішера, %

Ядра таблеток покритих оболонкою	0.7
Ядра таблеток покритих вологостійким шаром	0.45

Дані, представлені в Таблицях 13 та 14, демонструють, що вологостійкий шар не виконує функцію ентросоліюбильної оболонки, як визначено Фармакопеєю США. Навпаки, ці дані демонструють функціональність вологостійкого шару як оболонки, яка суттєво запобігає або затримує абсорбцію вологи.

Приклад 3

Ціллю цього дослідження було з'ясувати еквівалентність ефективності лікарських форм за до-

помогою наступного тесту для 150мг та 300мг таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням натщесерце. Було проведено двостороннє, перехресне, відкрите, з використанням одноразової дози та натщесерце дослідження еквівалентності ефективності лікарських форм (150мг та 300мг) таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу. Таблетки з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, призначались один раз на добу нормальним, здоровим особам, які не палять, жіночої та чоловічої статі.

План дослідження включав перехресний план з двома термінами, дворазовим лікуванням, одноразовою дозою та натщесерце. Терміни дослідження були розділені трьохтижневим періодом вимивання. Взагалі 36 осіб (19 чоловіків та 17 жінок) погодились прийняти участь у дослідженні, з яких 35 осіб (19 чоловіків та 16 жінок) завершили дослідження. Особам, які досліджувались, призначалось наступне лікування:

A) 2×150мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням для прийому один раз на добу, відповідно до цього винаходу, призначались внутрішньо з 240мл води кімнатної температури, після чого призначалось нічне голодування протягом принаймні 10 годин.

B) 1×300мг таблетка бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням для прийому один раз на добу, відповідно до цього винаходу, призначались внутрішньо з 240мл води кімнатної температури, після чого призначалось нічне голодування протягом, принаймні, 10 годин.

Графічні профілі середньої концентрації в плазмі (нг/мл) бупропіону та його метаболітів: гідроксибупропіону, бупропіон тетроаміно спирту та ерітроаміно спирту протягом 120 годин після прийому наступних лікарських форм: 2×150мг один

раз на добу та 1×300мг один раз на добу, показані на Фіг.3А-D відповідно.

Таблиці 15а-d представляють середні (± стандартне відхилення) фармакокінетичні дані для

бупропіону після прийому 2×150мг таблеток, призначених один раз на добу, або 300мг таблетки, призначеної один раз на добу:

Таблиця 15а

(Бупропіон)

Фармакокінетичний параметр (середнє значення± стандартне відхилення)	2×150мг таблетки бупропіон HCl 2 з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, (n=35)	1×300мг таблетка бупропіон HCl 1 з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, (n=35)
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год /мл)	1648.85±475.34	1676.61±474.09
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год /мл)	1702.69±489.30	1728.34±478.43
C <sub>max</sub> (нг/мл)	150.11±37.22	146.88±47.61
T <sub>max</sub> (години)	4.99±0.76	5.20±0.88
t <sub>1/2</sub> (години)	22.70±7.42	21.84±7.35
K <sub>el</sub> (година <sup>-1</sup> )	0.036±0.017	0.037±0.018
MRT (mean recovery time) (Середній час відновлення) (години)	22.28±5.50	22.92±5.50

Таблиця 15b

(Гідроксибупропіон)

Фармакокінетичний параметр (середнє значення± стандартне відхилення)	2×150мг таблетки бупропіон HCl 2 з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, (n=35)	1×300мг таблетка бупропіон HCl 1 з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, (n=35)
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год /мл)	22506.34±9372.50	22380.32±8740.47
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год /мл)	23634.19±10373.91	23498.81±9584.58
C <sub>max</sub> (нг/мл)	492.97±182.28	479.23±172.64
T <sub>max</sub> (години)	11.66±5.64	14.06±5.10
t <sub>1/2</sub> (години)	24.01±4.85	24.09±4.57
K <sub>el</sub> (година <sup>-1</sup> )	0.030±0.007	0.030±0.006
MRT (mean recovery time) (Середній час відновлення) (години)	39.93±6.94	41.18±7.07
M/P співвідношення	13.4886±5.3391	13.2966±5.0489

Таблиця 15с

(Бупропіон треоаміно спирт)

Фармакокінетичний параметр (середнє значення± стандартне відхилення)	2×150мг таблетки бупропіон HCl 2 з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, (n=35)	1×300мг таблетка бупропіон HCl 1 з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, (n=35)
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год /мл)	7548.05±3627.79	7262.88±3083.24
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год /мл)	9428.73±4982.30	9091.33±3926.24
C <sub>max</sub> (нг/мл)	173.22±60.80	162.24±58.97
T <sub>max</sub> (години)	7.76±2.65	8.47±3.41
t <sub>1/2</sub> (години)	50.47±16.76	51.51±16.83
K <sub>el</sub> (година <sup>-1</sup> )	0.015±0.005	0.015±0.005
MRT (mean recovery time) (Середній час відновлення) (години)	69.31±22.44	71.33±21.93
M/P ratio	5.4378±2.1088	5.2774±2.0478

Таблиця 15d

(Бупропіон еритроаміно спирт)

Фармакокінетичний параметр (середнє значення± стандартне відхилення)	2×150мг таблетки бупропіон HCl 2 з продовженим вивільненням, відповідно до цього винаходу, (n=35)	1×300мг таблетка бупропіон HCl 1 з продовженим вивільненням, відповідно до цього винаходу, (n=35)
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год /мл)	1508.79±601.87	1441.85±495.53
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год /мл)	1702.71±777.29	1613.65±623.69
C <sub>max</sub> (нг/мл)	28.88±6.54	27.52±6.67
T <sub>max</sub> (години)	13.03±3.48	15.24±4.15
t <sub>1/2</sub> (години)	32.15±8.65	32.12±9.22
K <sub>el</sub> (година <sup>-1</sup> )	0.023±0.007	0.023±0.006
MRT (mean recovery time) (Середній час відновлення) (години)	51.60±12.65	52.34±13.44
M/P ratio	0.9985±0.3678	0.9527±0.3863

Результати аналізу відносної біодоступності (2×150мг (щоденно) в порівнянні з 1×300мг (щоденно)) для AUC<sub>0-inf</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, та C<sub>max</sub>, трансформо-

вані за допомогою натурального логарифму натщесерце, зібрані в Таблиці 16 для бупропіону та його метаболітів:

Таблиця 16

Параметр	Бупропіон			Гідроксибупропіон		
	90% C.I.	Співвідношення середніх геометричних	Внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації	90% C.I.	Співвідношення середніх геометричних	Внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації
AUC <sub>0-t</sub>	93.96% - 102.76%	98.26%	11.07%	94.42% - 106.07%	100.08%	14.37%
AUC <sub>0-inf</sub>	93.97% - 102.88%	98.32%	11.19%	94.23% - 105.81%	99.85%	14.32%
C <sub>max</sub>	97.77% - 110.30%	103.84%	14.90%	97.76% - 108.17%	102.84%	12.51%
Параметр	Бупропіон треоаміно спирт			Бупропіон еритроаміно спирт		
	90% C.I.	Співвідношення середніх геометричних	Внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації	90% C.I.	Співвідношення середніх геометричних	Внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації
AUC <sub>0-t</sub>	96.66% - 109.16%	102.72%	15.03%	96.83% - 110.30%	103.34%	16.09%
AUC <sub>0-inf</sub>	94.87% - 108.57%	101.49%	16.66%	97.09% - 110.89%	103.76%	16.42%
C <sub>max</sub>	100.06% - 114.03%	106.82%	16.16%	99.41% - 111.26%	105.17%	13.91%

Дані показують, що обидві лікарські форми - 150мг доза, призначена двічі на добу, та 300 мр доза, призначена один раз на добу - таблеток з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, які описані в Прикладі 1, є еквівалентами один одному у відношенні до їх фармакокінетичних параметрів для бупропіону та його метаболітів.

#### Приклад 4

Було проведено чотиристороннє, перехресне, відкрите, з використанням одноразової дози, натщесерце та з ефектом їжі, порівняльне дослідження біодоступності 150мг таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, як описано в цьому документі та Прикладі 1, по відношенню до 150мг таблеток Zyban®, в якому приймали участь нормальні, здорові особи, які не палять, жіночої та чоловічої статі. Це дослідження

було розроблено для оцінки швидкості та міри абсорбції бупропіону після їжі та натщесерце після прийому 150мг таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, як описано в Прикладі 1. Паралельно також оцінювались в цьому дослідженні швидкість та міра абсорбції бупропіону після їжі та натщесерце після прийому 150мг таблеток Zyban®.

План дослідження включав перехресний план з двома термінами, дворазовим лікуванням, одноразовою дозою, натщесерце та після їжі. Терміни дослідження були розділені двохтижневим періодом вимивання. Взагалі 35 осіб (24 чоловіка та 11 жінок) погодились прийняти участь у дослідженні, з яких 32 особи (22 чоловіка та 10 жінок) завершили дослідження. Особам, які досліджувались, призначалось наступне лікування:

А) 150мг щоденно таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, натщесерце,

В) 150мг щоденно таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, після їжі,

С) 150мг щоденно таблетки Zyban® натщесерце, та

Д) 150мг щоденно таблетки Zyban® після їжі.

Графічні профілі середньої концентрації у плазмі (нг/мл) бупропіону та його метаболітів: гідроксибупропіону, бупропіон треоаміно спирту та ерітроаміно спирту через 72 години після прийому

1×150мг один раз на добу таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, та 1×150мг один раз на добу таблетки Zyban®, показані на Фіг.4А-Е.

Таблиця 17 представляє середні (± стандартне відхилення) фармакокінетичні дані для бупропіону після прийому 150мг таблеток з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, або наявних на ринку таблеток-прототипів Zyban® натщесерце та після їжі для бупропіону та його метаболітів:

Таблиця 17

Фармакокінетичний параметр	Середнє геометричне Середнє арифметичне± стандартне відхилення (% коефіцієнт варіації)			
	Таблетки бупропіон HCl з модифікованим вивільненням 150мг (Натщесерце) (n=32)	Таблетки бупропіон HCl з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, 150мг (Після їжі) (n=32)	Таблетки Zyban® 150мг (Натщесерце) (n=32)	Таблетки Zyban® 150мг (Після їжі) (n=32)
Бупропіон				
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год/мл)	825.1787 864.56±259.86 (30.06)	882.1834 918.59±271.21 (29.52)	840.5866 881.48±270.64 (30.70)	1002.9491 1048.50±306.63 (29.24)
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год/мл)	886.1622* 923.43±263.01 (28.48)	926.4870* 966.18±290.02 (30.02)	884.2148* 929.01±291.01 (31.32)	1043.8802* 1092.41±326.05 (29.85)
C <sub>max</sub> (нг/мл)	78.2884 81.78±24.47 (29.93)	73.1637 75.75±19.77 (26.10)	92.1115 96.96±31.38 (32.37)	124.3873 128.81±32.03 (24.87)
T <sub>max</sub> (години) †	5.13±1.13 (22.02)	6.59±2.18 (33.10)	3.04±0.77 (25.41)	3.88±1.01 (25.99)
t <sub>1/2</sub> (години) †	18.17±6.35* (34.97)	19.26±6.77* (35.15)	19.88±5.91* (29.75)	19.48±5.45* (27.99)
K <sub>el</sub> (година <sup>-1</sup> ) †	0.044±0.018* (41.996)	0.041±0.017* (42.214)	0.039±0.017* (42.096)	0.039±0.015* (38.386)
MRT <sub>0-inf</sub> (години) †	4.81±2.38* (49.43)	5.18±2.99* (57.81)	4.69±2.25* (47.93)	4.34±2.00* (46.08)
Гідроксибупропіон				
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год/мл)	10745.045 12611.91±8151.69 (64.63)	10939.113 12604.70±7739.11 (61.40)	11514.933 12976.49±6817.46 (52.54)	12975.263 14679.97±8184.51 (55.75)
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год/мл)	11209.310 13034.17±8207.41 (62.97)	11383.270 13049.55±7933.08 (60.79)	11910.790 13344.28±6863.47 (51.43)	13397.186* 15129.56±8370.60 (55.33)
C <sub>max</sub> (нг/мл)	222.2716 245.61±119.94 (48.83)	230.4191 252.46±112.93 (44.73)	294.8008 316.89±125.90 (39.73)	301.9918 325.85±131.69 (40.42)
T <sub>max</sub> (години) †	15.22±6.14 (40.32)	15.38±4.35 (28.31)	6.04±1.18 (19.56)	7.19±2.91 (40.49)
t <sub>1/2</sub> (години) †	25.19±5.90 (23.42)	25.26±5.98 (23.67)	25.37±6.14 (24.21)	25.68±5.70* (22.18)
K <sub>el</sub> (година <sup>-1</sup> ) †	0.029±0.007 (25.285)	0.029±0.008 (26.635)	0.029±0.008 (27.142)	0.028±0.006* (22.223)
MRT <sub>0-inf</sub> (години) †	5.78±4.17 (72.15)	5.78±3.20 (55.43)	4.84±2.22 (45.85)	4.01±1.87* (46.57)
M/P ratio †	3.851±1.097	4.029±1.210	3.874±1.214	4.556±1.360



Продовження таблиці 17

Бупропіон треоаміно спирт				
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год/мл)	4223.4179 4686.42±2736.63 (58.39)	4397.5375 4969.37±3229.17 (64.98)	4376.0423 4832.84±2671.85 (55.29)	5042.7155 5478.16±2694.10 (49.18)
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год/мл)	4466.6770 5006.42±3088.85 (61.70)	4702.2669 5360.00±3691.31 (68.87)	4644.3189 5147.80±2897.63 (56.29)	5346.5138 5853.85±3083.18* (52.67)
C <sub>max</sub> (нг/мл)	81.8673 88.43±37.68 (42.61)	87.4966 93.97±36.82 (39.18)	107.2111 112.12±34.64 (30.90)	124.7860 130.65±40.68 (31.13)
T <sub>max</sub> (години) †	10.03±3.62 (36.12)	11.94±3.39 (28.39)	5.76±1.02 (17.65)	5.38±0.95 (17.66)
t <sub>1/2</sub> (години) †	49.27±14.83 (30.10)	50.94±15.39 (30.22)	51.44±14.06 (27.34)	52.82±14.82* (28.05)
K <sub>el</sub> (година <sup>-1</sup> ) †	0.015±0.005 (30.287)	0.015±0.005 (30.636)	0.014±0.004 (26.839)	0.014±0.004* (31.030)
MRT <sub>0-inf</sub> (години) †	15.81±12.98 (82.07)	17.89±13.50 (75.49)	16.52±12.41 (75.11)	18.23±14.02* (76.92)
M/P ratio †	3.851±1.097	4.029±1.210	3.874±1.214	4.556±1.360
Бупропіон ерітроаміно спирт				
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год/мл)	615.3554 675.24±321.49 (47.61)	662.8840 722.75±341.87 (47.30)	666.6066 716.66±300.64 (41.95)	766.3201 823.24±320.87 (38.98)
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год/мл)	711.3752 768.15±333.66 (43.44)	754.6092 816.35±372.52 (45.63)	750.7705 802.32±315.77 (39.36)	839.2428 893.65±330.20* (36.95)
C <sub>max</sub> (нг/мл)	13.6946 14.17±3.85 (27.14)	14.6158 15.04±3.56 (23.69)	17.2653 17.55±3.23 (18.39)	18.1560 18.50±3.84 (20.76)
T <sub>max</sub> (години) †	15.57±4.65 (29.90)	14.88±3.09 (20.74)	6.85±1.92 (28.04)	7.88±3.83 (48.57)
t <sub>1/2</sub> (години) †	29.14±8.77 (30.09)	30.39±10.17 (33.47)	29.69±9.37 (31.57)	31.38±10.74* (34.23)
K <sub>el</sub> (година <sup>-1</sup> ) †	0.026±0.007 (28.240)	0.025±0.008 (31.201)	0.026±0.009 (34.415)	0.024±0.007* (30.060)
MRT <sub>0-inf</sub> (години) †	17.10±6.30 (36.87)	16.94±9.04 (53.39)	15.10±5.65 (37.44)	15.09±6.62* (43.89)
M/P ratio †	3.851±1.097	4.029±1.210	3.874±1.214	4.556±1.360

\*n=31

† Виражено як середнє арифметичне±стандартне відхилення (% коефіцієнт варіації)

Результати аналізу відносної (таблеток з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, натщесерце та після їжі) біодоступності для AUC<sub>0-inf</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, та C<sub>max</sub>, трансформовані за

допомогою натурального логарифму за умов натщесерце та після їжі, зібрані в Таблиці 18 для бупропіону та його метаболітів:

Таблиця 18

Параметр	Бупропіон			Гідроксибупропіон		
	90% C.I.	Співвідношення середніх	Внутрішньо-суб'єктний коефіцієнт варіації	90% C.I.	Співвідношення середніх	Внутрішньо-суб'єктний коефіцієнт варіації
AUC <sub>0-t</sub>	101.74%-112.23%	106.852%	11.786%	95.30%-109.76%	102.275%	16.971%
AUC <sub>0-inf</sub>	100.18%-109.60%	104.788%	10.533%	95.48%-108.95%	101.993%	15.844%
C <sub>max</sub>	86.58%-100.13%	93.107%	17.470%	97.20%-111.36%	104.043%	16.336%

Продовження таблиці 18

Параметр	Бупропіон треоаміно спирт			Бупропіон ерітроаміно спирт		
	90% C.I.	Співвідношення середніх геометричних	Внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації	90% C.I.	Співвідношення середніх геометричних	Внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації
AUC <sub>0-t</sub>	98.77%-109.74%	104.108%	12.646%	101.02%-114.99%	107.780%	15.564%
AUC <sub>0-inf</sub>	100.03%-110.79%	105.274%	12.269%	100.49%-112.09%	106.132%	13.127%
C <sub>max</sub>	100.41%-113.77%	106.884%	14.998%	101.23%-112.49%	106.712%	12.662%

Дані в Таблиці 10 показують, що біоеквівалентність бупропіону та його метаболітів не показує впливу їжі, тобто таблетки з модифікованим вивільненням відповідно до цього винаходу, які містять бупропіон гідрохлорид, є біоеквівалентними при наявності або у відсутності їжі, що підтверджується тим фактом, що 90% CI співвідношення середніх геометричних для AUC<sub>0-inf</sub>, (та AUC<sub>0-t</sub>, де доцільно), та C<sub>max</sub>, при прийомі натщесерце по відношенню до прийому після їжі, відповідають запропонованим Федеральним управлінням по лікарським засобам межах у 80-125%.

#### Приклад 5

Було проведено двостороннє, перехресне, відкрите, з використанням одноразової дози, за умов впливу їжі, дослідження відносної біодоступності 300мг таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, в якому приймали участь нормальні, здорові особи, які не палять, жіночої та чоловічої статі.

Це дослідження було розроблено для оцінки впливу їжі на швидкість та міру абсорбції 300мг таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням для прийому один раз на добу, відповідно до цього винаходу, за умов одноразової дози. План дослідження включав перехресний

план з двома термінами, дворазовим лікуванням, одноразовою дозою, натщесерце та після їжі. Терміни дослідження були розділені двохтижневим періодом вимивання. Взагалі 36 осіб (26 чоловіків та 10 жінок) погодились прийняти участь у дослідженні, з яких 32 особи (23 чоловіки та 9 жінок) завершили дослідження. Особам, які досліджувались, призначалось наступне лікування:

А) 1×300мг таблетка з модифікованим вивільненням після 10 годин голодування.

В) 1×300мг таблетка з модифікованим вивільненням після повноцінного прийому сніданку з високим вмістом жиру.

Графічні профілі середньої концентрації в плазмі (нг/мл) бупропіону та його метаболітів: гідроксибупропіону, бупропіон треоаміно спирту та ерітроаміно спирту через 120 години після прийому 1×300мг один раз на добу таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, натщесерце та після їжі показані на Фіг.5A-D відповідно.

Таблиця 19 представляє середні (± стандартне відхилення) фармакокінетичні дані для бупропіону та його метаболітів після прийому 300мг таблеток з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, натщесерце та після їжі:

Таблиця 19

Фармакокінетичний параметр	Таблетки бупропіон HCl з модифікованим вивільненням 300мг (Після їжі) (n=31) Середнє значення± Стандартне відхилення	Таблетки бупропіон HCl з модифікованим вивільненням 300мг (Натщесерце) (n=31) Середнє значення± Стандартне відхилення
<b>Бупропіон</b>		
AUC <sub>0-t</sub> (нг-год /мл)	1775.45±530.77	1628.38±511.15
AUC <sub>0-inf</sub> (нг-год /мл)	1832.54±548.50	1678.36±521.18
C <sub>max</sub> (нг/мл)	138.36±42.35	151.35±48.87
T <sub>max</sub> (години)	6.16±1.84	5.16±0.86
t <sub>1/2</sub> (години)	21.76±5.85	21.21±6.17
K <sub>el</sub> (година <sup>-1</sup> )	0.035±0.011	0.036±0.012
MRT (година)	22.56±4.60	21.58±4.23
<b>Гідроксибупропіон</b>		
AUC <sub>0-t</sub> (нг-год /мл)	19733.51±9411.52	18938.84±8387.21
AUC <sub>0-inf</sub> (нг-год /мл)	20886.13±10230.69	19852.73±9049.54
C <sub>max</sub> (нг/мл)	449.05±181.73	409.79±154.84
T <sub>max</sub> (години)	14.32±3.18	13.71±5.15
t <sub>1/2</sub> (години)	24.11±5.21	23.95±4.84
K <sub>el</sub> (година <sup>-1</sup> )	0.030±0.007	0.030±0.007
MRT (година)	42.03±7.60	41.08±6.13
M/P Ratio	10.5919±3.8325	11.3178±4.6281

Продовження таблиці 19

Бупропіон треоаміно спирт		
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год /мл)	9769.69±6136.11	9032.19±6595.77
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год /мл)	13280.57±9398.23	11696.29±9018.00
C <sub>max</sub> (нг/мл)	208.39±98.15	182.52±99.62
T <sub>max</sub> (години)	12.26±3.36	9.94±4.84
t <sub>1/2</sub> (години)	55.09±17.66	55.25±20.72
K <sub>el</sub> (година <sup>-1</sup> )	0.014±0.004	0.014±0.004
MRT (година)	79.10±25.10	78.60±28.28
M/P Ratio	6.9435±3.8129	6.6417±3.4215
Бупропіон ерітроаміно спирт		
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год /мл)	1803.45±693.19	1634.56±741.60
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·год /мл)	2116.01±1026.23	1867.74±971.96
C <sub>max</sub> (нг/мл)	35.80±9.13	31.03±9.97
T <sub>max</sub> (години)	14.74±2.71	14.16±3.85
t <sub>1/2</sub> (години)	35.23±12.03	33.89±11.02
K <sub>el</sub> (година <sup>-1</sup> )	0.021±0.006	0.022±0.006
MRT (година)	57.78±17.49	54.75±14.45
M/P Ratio	1.1322±0.3876	1.0947±0.3952

Результати аналізу відносної (при прийомі після їжі в порівнянні з прийомом натщесерце) біодоступності для AUC<sub>0-inf</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, та C<sub>max</sub>, трансфор-

мовані за допомогою натурального логарифму за умов натщесерце та після їжі для бупропіону та його метаболітів, зібрані в Таблиці 20:

Таблиця 20

Параметр	Бупропіон			Гідроксибупропіон		
	90% C.I.	Співвідношення середніх геометричних	Внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації	90% C.I.	Співвідношення середніх геометричних	Внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації
AUC <sub>0-t</sub>	104.00%-116.57%	110.10%	13.21%	96.27%-111.84%	103.76%	17.36%
AUC <sub>0-inf</sub>	104.18%-116.49%	110.16%	12.93%	97.03%-112.72%	104.58%	17.35%
C <sub>max</sub>	84.49%-100.86%	92.31%	20.50%	103.44%-116.91%	109.97%	14.17%
Параметр	Бупропіон треоаміно спирт			Бупропіон ерітроаміно спирт		
	90% C.I.	Співвідношення середніх геометричних	Внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації	90% C.I.	Співвідношення середніх геометричних	Внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації
AUC <sub>0-t</sub>	104.31%-121.18%	112.42%	17.36%	104.06%-123.56%	113.39%	19.89%
AUC <sub>0-inf</sub>	104.15%-125.65%	114.39%	20.59%	105.26%-126.61%	115.44%	21.39%
C <sub>max</sub>	110.61%-124.96%	117.57%	14.12%	110.14%-126.40%	117.99%	15.94%

Дані в Таблиці 20 показують, що біоеквівалентність бупропіону та його метаболітів з 300мг таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, не показує впливу їжі, що підтверджується тим фактом, що 90% CI співвідношення середніх геометричних для AUC<sub>0-inf</sub>, (та AUC<sub>0-t</sub>, де доцільно), та C<sub>max</sub> при прийомі натщесерце, по відношенню до прийому після їжі, відповідають запропонованим Федеральним управлінням по лікарським засобам межах у 80-125%.

#### Приклад 6

Було проведено двостороннє, перехресне, у стаціонарному стані, з використанням багаторазової дози, відкрите, натщесерце, порівняльне дослідження біодоступності 300мг таблетки бупропіон

гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього і винаходу, в порівнянні з 100мг таблетками Wellbutrin® з миттєвим вивільненням з трьохразовим прийомом, в якому приймали участь нормальні, здорові особи, які не палять, жіночої та чоловічої статі. Це дослідження було сплановано для оцінки біодоступності 300мг таблеток з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, в порівнянні з наявними на ринку таблетками-прототипами Wellbutrin® з миттєвим вивільненням з трьохразовим прийомом в стаціонарному стану та натщесерце.

План дослідження включав перехресний план з двома термінами, дворазовим лікуванням, з поступовим підвищенням дози, багаторазовим дозуванням та натщесерце. Взагалі 40 осіб (27 чолові-

ків, 13 жінок) погодились прийняти участь у дослідженні, з яких 30 осіб (22 чоловіка, 8 жінок) завершили дослідження. Особам, які досліджувались, призначалось наступне лікування:

А) 100мг таблетки Wellbutrin® були призначені внутрішньо в 0,0 годин (починаючи о 7:00 ранку) в 1,2 та 3 день (двічі на добу) з 240мл води кімнатної температури після нічного голодування протягом принаймні 10 годин. Усі особи, які досліджувались, також отримали другу дозу, яка складала 1 100мг таблетку Wellbutrin®, о 12,0 годині з 240мл води кімнатної температури після голодування протягом принаймні 1 години. В дні 4-13 особи, які досліджувались, отримали 300мг таблетку бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, в 0,0 годин (починаючи о 7:00 ранку) з 240мл води кімнатної температури після нічного голодування протягом принаймні 10 годин.

В) 100мг таблетки Wellbutrin® були призначені внутрішньо в 0,0 годин (починаючи о 7:00 ранку) в 1, 2 та 3 день (двічі на добу) з 240мл води кімнатної температури після нічного голодування протягом принаймні 10 годин. Усі особи, які досліджувались, також отримали другу дозу, яка складала 1 100мг таблетку Wellbutrin®, о 12,0 годині з 240мл води кімнатної температури після голодування протягом принаймні 1 години. В дні 4-13 особи, які

досліджувались, отримали 1 100мг таблетку Wellbutrin® в 0,0 годин (починаючи о 7:00 ранку) з 240мл води кімнатної температури після нічного голодування протягом принаймні 10 годин. Усі особи, які досліджувались, потім отримали другу дозу, яка складала 1 таблетку Wellbutrin® вагою 100мг о 6,0 годині з 240мл води кімнатної температури після голодування протягом принаймні 1 години. Усі особи, які досліджувались, потім отримали третю дозу, яка складала 1 100мг таблетку Wellbutrin® о 12,0 годині з 240мл води кімнатної температури після голодування протягом принаймні 1 години.

Графічні профілі середньої концентрації в плазмі (нг/мл) бупропіону та його метаболітів: гідроксибупропіону, бупропіон треоаміно спирту та ерітреоаміно спирту після закінчення терміну дослідження після прийому 1×300мг один раз на добу таблеток з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу 3×100мг таблеток Wellbutrin® показані на Фіг.6А-Е відповідно.

Таблиця 21 представляє середні (± стандартне відхилення) фармакокінетичні дані для бупропіону після прийому один раз на добу 300мг таблетки з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, або тричі на день наявної на ринку 100мг таблетки-прототипу Wellbutrin®:

Таблиця 21

Фармакокінетичний параметр	300мг таблетки бупропіон HCl з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, (n=30) (Середнє значення± Стандартне відхилення)	100мг таблетки Wellbutrin® (n=30) (Середнє значення± Стандартне відхилення)
<b>Бупропіон</b>		
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год/мл)	1612.04±490.27	1791.98±483.43
C <sub>max</sub> (нг/мл)	167.50±46.56	175.40±56.03
C <sub>min</sub> (нг/мл)	27.64±10.73	34.06±12.49
T <sub>max</sub> (години)	4.90±0.89	1.60±0.58
Ступінь флюктуації (%)	212.56±39.42	189.98±38.99
C <sub>ave</sub> (нг/мл)	67.17±20.43	74.67±20.14
Ступінь коливання (%)	554.59±193.21	439.58±141.64
M/P ratio	12.92±5.31	12.61±5.11
<b>Гідроксибупропіон</b>		
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год/мл)	20824.77±7423.56	22456.08±6889.20
C <sub>max</sub> (нг/мл)	1095.64±385.06	1156.34±339.34
C <sub>min</sub> (нг/мл)	722.23±281.76	800.90±262.97
T <sub>max</sub> (години)	7.30±2.45	2.47±0.83
Ступінь флюктуації (%)	44.34±16.57	40.78±31.24
C <sub>ave</sub> (нг/мл)	867.70±309.32	935.67±287.05
Ступінь коливання (%)	54.65±22.48	49.19±40.60
M/P ratio	7.01±1.84	6.91±1.81
<b>Бупропіон треоаміно спирт</b>		
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год/мл)	10987.88±3193.09	12051.42±3107.48
C <sub>max</sub> (нг/мл)	585.36±155.83	629.81±138.84
C <sub>min</sub> (нг/мл)	364.42±122.60	415.71±122.32
T <sub>max</sub> (години)	7.83±2.15	2.49±0.81
Ступінь флюктуації (%)	50.47±17.22	45.25±21.80
C <sub>ave</sub> (нг/мл)	457.83±133.05	502.14±129.48
Ступінь коливання (%)	65.68±26.11	56.34±29.48
M/P ratio	1.39±0.44	1.36±0.43

Продовження таблиці 21

Бупропіон ерітроаміно спирт		
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год/мл)	2145.70±615.22	2353.73±645.40
C <sub>max</sub> (нг/мл)	109.07±29.98	119.37±26.82
C <sub>min</sub> (нг/мл)	76.51±25.69	85.59±26.63
T <sub>max</sub> (години)	8.37±2.04	2.40±0.66
Ступінь флюктуації (%)	38.11±15.25	38.90±33.91
C <sub>ave</sub> (нг/мл)	89.40±25.63	98.07±26.89
Ступінь коливання (%)	46.04±20.70	46.18±43.72
M/P ratio	1.39±0.44	1.36±0.43

Результати аналізу відносної (таблетки з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, в порівнянні з Wellbutrin®) біодоступнос-

ті для AUC<sub>0-t</sub>, та C<sub>max</sub> для бупропіону та його метаболітів, трансформовані за допомогою натурального логарифму, зведені в Таблиці 22:

Таблиця 22

Параметр	Бупропіон			Гідроксибупропіон		
	90% C.I.	Співвідношення середніх	Внутрішньо-суб'єктний коефіцієнт варіації	90% C.I.	Співвідношення середніх	Внутрішньо-суб'єктний коефіцієнт варіації
AUC <sub>0-t</sub>	86.14%-92.64%	89.33%	8.27%	87.00%-95.42%	91.11%	10.49%
C <sub>max</sub>	91.08%-103.00%	96.86%	13.97%	85.98%-99.90%	92.68%	17.04%
Параметр	Бупропіон треоаміно спирт			Бупропіон ерітроаміно спирт		
	90% C.I.	Співвідношення середніх	Внутрішньо-суб'єктний коефіцієнт варіації	90% C.I.	Співвідношення середніх	Внутрішньо-суб'єктний коефіцієнт варіації
AUC <sub>0-t</sub>	87.17%-94.21%	90.63%	8.82%	87.32%-94.66%	90.91%	9.16%
C <sub>max</sub>	87.42%-97.28%	92.22%	12.13%	84.84%-95.89%	90.20%	13.91%

Дані в Таблицях 21 та 22 показують, що 300мг таблетка з модифікованим вивільненням відповідно до цього винаходу, яка призначалась один раз на добу, є біоеквівалентом 100мг таблетки Wellbutrin® з миттєвим вивільненням, призначеної тричі на добу.

#### Приклад 7

Було проведено двостороннє, перехресне, відкрите, з використанням багаторазових доз, натщесерце, порівняльне дослідження біодоступності 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, в порівнянні з наявними на ринку 150мг таблетками-прототипами Zyban®, в якому приймали участь нормальні, здорові особи, які не палять, жіночої та чоловічої статі. Це дослідження було розроблено для порівняння біодоступності 300мг таблеток бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням для прийому один раз на добу, відповідно до цього винаходу, з наявними на ринку 150мг таблетками-прототипами Zyban® для прийому двічі на добу.

План дослідження включав перехресний план з двома термінами, дворазовим лікуванням, багаторазовими дозами та натщесерце. Терміни дослідження були розділені двохтижневим періодом вимивання. Взагалі 54 осіб (40 чоловіків та 14 жі-

нок) погодились прийняти участь у дослідженні, з яких 49 осіб (37 чоловік та 12 жінок) завершили дослідження. Особам, які досліджувались, призначались щоденно 150мг таблетки Zyban® починаючи з днів 1-3 цього дослідження. Після 4-17 днів призначалось:

А) 300мг таблетки бупропіон гідрохлориду з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, щоденно.

В) 150мг таблетки Zyban® двічі на добу.

Графічні профілі середньої концентрації в плазмі (нг/мл) бупропіону та його метаболітів: гідроксибупропіону, бупропіон треоаміно спирту та ерітроаміно спирту після закінчення терміну дослідження після прийому 1×300мг один раз на добу таблеток з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, та 2×150мг двічі на добу таблеток Zyban®, натщесерце показані на Фіг.7А-Е відповідно.

Таблиця 23 представляє середні (± стандартне відхилення) фармакокінетичні дані для бупропіону після прийому один раз на добу 300мг таблетки з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, або двічі на добу наявної на ринку 150мг таблетки-прототипу Zyban®:

Таблиця 23

Фармакокінетичний параметр	Середнє геометричне Середнє арифметичне % коефіцієнт варіації)	
	300мг таблетки бупропіон HCl з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу (n=49)	150мг таблетки Zyban® (n=49)
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год/мл)	1412.4767	1561.9651
C <sub>max</sub> (нг/мл)	1464.21(28.12)	1617.72(26.94)
	143.9693	135.9517
C <sub>min</sub> (нг/мл)	148.81(26.10)	141.65(28.36)
	23.1224	25.3277
	24.50(35.46)	26.85(35.28)
T <sub>max</sub> (години)*	4.92(17.03)	3.23(31.63)
Ступінь флюктуації (%)*	207.65(20.47)	171.85(19.27)
Ступінь коливання (%)*	551.15(37.98)	449.59(26.79)
C <sub>ave</sub> (нг/мл)*	61.01(28.12)	67.41(26.94)
MRT (години)*	9.63(6.57)	10.23(2.90)
Гідроксибупропіон		
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год/мл)	19688.697	21984.655
	21255.88(38.44)	23792.58(39.17)
C <sub>max</sub> (нг/мл)	1035.5625	1114.0976
	1111.28(36.14)	1200.37(38.41)
C <sub>min</sub> (нг/мл)	669.3453	775.6489
	731.59(41.72)	847.91(42.12)
T <sub>max</sub> (години)*	6.61(34.52)	4.26(35.36)
Ступінь флюктуації (%)*	44.42(35.50)	36.96(50.36)
Ступінь коливання (%)*	56.77(47.41)	46.22(75.49)
C <sub>ave</sub> (нг/мл)*	885.66(38.44)	991.36(39.17)
MRT (години)*	11.43(2.87)	11.53(1.93)
M/P Ratio*	14.538(43.310)	14.684(43.323)
Бупропіон тетроаміно спирт		
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год/мл)	9040.7734	10398.325
	9638.64(37.34)	11100.02(38.42)
C <sub>max</sub> (нг/мл)	494.6250	542.8864
	524.91(37.35)	582.74(44.35)
C <sub>min</sub> (нг/мл)	285.9451	339.2713
	311.93(43.69)	370.23(45.18)
T <sub>max</sub> (години)*	7.74(35.60)	4.45(35.77)
Ступінь флюктуації (%)*	55.31(32.09)	47.10(32.50)
Ступінь коливання (%)*	75.80(43.62)	61.76(40.19)
C <sub>ave</sub> (нг/мл)*	401.61(37.34)	462.50(38.42)
MRT (години)*	11.63(2.85)	11.74(1.76)
M/P Ratio*	6.609(29.472)	6.830(26.491)
Бупропіон еритроаміно спирт		
AUC <sub>0-t</sub> (нг·год/мл)	1784.5115	2033.8788
	1875.33(31.95)	2125.14(30.18)
C <sub>max</sub> (нг/мл)	92.4622	101.5651
	97.12(32.17)	105.63(28.49)
C <sub>min</sub> (нг/мл)	61.3442	71.6863
	65.30(36.05)	75.83(34.19)
T <sub>max</sub> (години)*	8.31(38.42)	4.74(42.77)
Ступінь флюктуації (%)*	41.87(43.18)	35.10(37.78)
Ступінь коливання (%)*	53.00(54.46)	43.04(50.13)
C <sub>ave</sub> (нг/мл)*	78.14(31.95)	88.15(30.18)
MRT (години)*	11.73(2.63)	11.73(1.87)
M/P Ratio*	1.298(27.168)	1.334(25.504)

\* Виражено як середні арифметичні (% коефіцієнт варіації)

Результати аналізу відносної (таблетки з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, в порівнянні з Zyban®) біодоступності

для AUC<sub>0-inf</sub>, AUC<sub>0-t</sub> та C<sub>max</sub>, трансформовані за допомогою натурального логарифму для бупропіону та його метаболітів, зібрані в Таблиці 24:

Таблиця 24

Параметр	Бупропіон			Гідроксибупропіон		
	90% C.I.	Співвідношення середніх геометричних	Внутрішньо-суб'єктний коефіцієнт варіації	90% C.I.	Співвідношення середніх геометричних	Внутрішньо-суб'єктний коефіцієнт варіації
AUC <sub>0-t</sub>	87.19%-93.93%	90.50%	10.98%	85.87%-93.26%	89.49%	12.17%
C <sub>max</sub>	99.25%-113.46%	106.12%	19.73%	89.02%-97.00%	92.93%	12.66%
C <sub>min</sub>	85.77%-97.00%	91.21%	18.14%	82.22%-90.34%	86.19%	13.88%
Параметр	Бупропіон треоаміно спирт			Бупропіон ерітроаміно спирт		
	90% C.I.	Співвідношення середніх геометричних	Внутрішньо-суб'єктний коефіцієнт варіації	90% C.I.	Співвідношення середніх геометричних	Внутрішньо-суб'єктний коефіцієнт варіації
AUC <sub>0-t</sub>	83.91%-90.09%	86.94%	10.47%	84.48%-91.09%	87.72%	11.11%
C <sub>max</sub>	86.76%-95.78%	91.16%	14.59%	86.95%-95.44%	91.10%	13.73%
C <sub>min</sub>	80.45%-88.16%	84.22%	13.49%	81.61%-89.60%	85.51%	13.77%

Дані в Таблицях 23 та 24 показують, що 300мг таблетка з модифікованим вивільненням, відповідно до цього винаходу, яка призначалась щоденно, є біоеквівалентом наявній на ринку 150мг таблетки Zyban® з затриманим вивільненням, призначеної двічі на добу.

Приклад 8 (порівняльний приклад)

150мг та 300мг складі бупропіон гідрохлориду були приготовлені, відповідно до Патенту США №6.143.327, та фармакокінетичні параметри та дані відносно біодоступності оцінені на біоеквівалентність. Пропорції компонентів, які використовуються в складах ядра, першої та другої оболонки, показані в Таблиці 25:

Таблиця 25

Компоненти	150мг		300мг	
	Ядро			
	Мг	% ядра	мг	% ядра
Бупропіон HCl	150.00	93.75	300.00	93.75
Сполучна речовина <sup>1</sup>	5.30	3.31	10.6	3.31
Змашувальна речовина <sup>2</sup>	4.70	2.94	9.40	2.94
Очищена вода <sup>3</sup>	110.00	*	220.00	*
Загальна маса ядра	160.00	100	320.00	100.00
	Перша оболонка			
Водонерозчинний, водопроникний, плівкоутворюючий полімер <sup>4</sup>	10.96	60.8	14.40	60.00%
Водорозчинний полімер <sup>5</sup>	4.70	26.10	6.47	26.96
Пластифікатор <sup>6</sup>	2.34	13.01	3.13	13.04
Етил Спирт <sup>3</sup>	190.00	*	230.50	*
Ізопропіл Спирт 99% <sup>3</sup>	10.00	*	12.35	*
Загальна маса першої оболонки в сухому стані	18.00	100.00	24.00	100.00
	Друга оболонка			
Співполімер метакрилової кислоти <sup>7</sup>	7.75	63.00	11.66	63.02
Глайдент <sup>8</sup>	2.30	18.70	3.45	18.65
Пластифікатор <sup>9</sup>	2.25	18.30	3.39	18.32
Очищена вода <sup>3</sup>	48.00	*	72.20	*
Загальна маса другої оболонки в сухому стані	12.30	100.00	18.50	100.00

<sup>1</sup> Полівініловий спирт

<sup>2</sup> Гліцерил бегенат (Compritol 888 ATO)

<sup>3</sup> Випаровування в процесі сушки

<sup>4</sup> Етилцелюлоза 100 Premium (Ethocel®)

<sup>5</sup> Полівінілпіролідон (Kollidon® 90F)

<sup>6</sup> Поліетилен Гліколь 1450 (Carbowax®)

<sup>7</sup> полі(метакрилова кислота, метил метакрилат) 1:1 (Eudragit® L 30 D-55)

<sup>8</sup> Пластифікатором є комбінація поліетилен гліколю 1450 та триетил цитрату у пропорції 2:1

<sup>9</sup> Двоокис кремнію (Syloid® 244)

Таблетки були вироблені відповідно до патенту '327.

Було проведено пілотне, трьохстороннє, з використанням багаторазових доз, відкрите, натщесерце, порівняльне дослідження біодоступності таблеток бупропіон гідрохлориду (2×150 щоденно), які були вироблені відповідно до патенту '327 (склад за патентом '327), у порівнянні з наявними на ринку таблетками Zyban® з затриманим вивільненням (1×150мг двічі на добу) та таблетками Wellbutrin® (тричі на добу), в якому приймали участь нормальні, здорові особи, які не палять,

жіночої та чоловічої статі. Ціллю цього дослідження було оцінити відносну біодоступність 150мг бупропіон гідрохлориду відповідно до складу патенту '327 (2×150 щоденно) у порівнянні з 150мг таблетками Zyban® з затриманим вивільненням (1×150мг двічі на добу) та 100мг таблетками Wellbutrin® (1×100мг тричі на добу) за умов одноразової дози або стаціонарних умов натщесерце.

Таблиця 26 показує профілі середнього (± стандартне відхилення) часу концентрації в плазмі бупропіону (нг/мл) за умов одноразової дози:

Таблиця 26

Час обстеження (години)	2×150мг (щоденно) таблетка відповідно до патенту '327 (A)	Таблетки Zyban 150мг SR (1×150мг двічі на добу) (B)	100мг таблетка Wellbutrin® (3×100мг тричі на добу) (C)
0.0	11.71±3.55	8.25±2.74	30.01±17.82
1.0	11.08±2.90	53.87±14.58	113.91±40.96
2.0	12.95±4.38	75.96±13.83	104.04±20.62
4.0	60.60±24.59	83.71±12.49	58.45±12.90
5.0	НД	НД	45.92±10.65
6.0	98.23±31.28	64.03±13.95	85.54±80.91
7.0	НД	НД	104.45±39.11
8.0	82.63±23.84	41.69±7.81	НД
9.0	НД	НД	76.79±15.73
11.0	НД	НД	50.28±15.09
12.0	59.47±18.45	21.50±4.50	110.38±71.29
13.0	НД	51.03±34.38	120.69±32.81
14.0	НД	84.04±41.74	НД
15.0	НД	НД	75.30±20.36
16.0	НД	86.15±37.20	58.53±15.44
18.0	32.46±9.52	55.48±13.29	НД
20.0	НД	НД	33.45±7.40
24.0	20.21±5.28	27.81±7.77	24.14±6.03

Таблиця 27 представляє середні (± стандартне відхилення) фармакокінетичні дані для бупропі-

ону після прийому таблеток, показаних в Таблиці 25:

Таблиця 27

Фармакокінетичний параметр (середнє значення± стандартне відхилення)	склад за патентом 327 (n=15)	Zyban® (n=15)	Wellbutrin® (n=15)
AUC <sub>0-24</sub> (нг·год/мл)	1154.65±244.28	1301.05±214.94	1622.89±318.02
C <sub>max</sub> (нг/мл)	103.77±28.13	112.68±37.06	163.10±56.84
T <sub>max</sub> (години)	6.40±1.88	11.07±5.85	6.87±5.60

Результати аналізу відносної біодоступності для AUC<sub>0-24</sub> (нг·год/мл) та C<sub>max</sub> (нг/мл), які показані

в Таблиці 27, трансформовані за допомогою натурального алгоритму та зведені в Таблиці 28:

Таблиця 28

Параметр	AUC <sub>0-24</sub>			C <sub>max</sub>		
	90% C.I.	Співвідношення середніх геометричних	Внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації	90% C.I.	Співвідношення середніх геометричних	Внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації
склад за патентом 327 у порівнянні з Zyban®	78%-99%	88%	23.65%	78%-111%	93%	31.44%



Продовження таблиці 28

склад за патентом 327 у порівнянні з Wellbutrin®	63%-80%	71%	38.79%	54%-76%	64%	52.35%
--	---------	-----	--------	---------	-----	--------

Таблиця 29 показує профілі середнього ( $\pm$  стандартне відхилення) часу концентрації в плазмі

у стаціонарному стані для бупропіону (нг/мл) для складу таблеток, який показаний в Таблиці 25:

Таблиця 29

Час обстеження (години)	2×150мг (щоденно) таблетка відповідно до патенту '327	Таблетки Zyban 150мг SR (1×150мг двічі на добу)	100мг таблетка Wellbutrin® (3×100мг тричі на добу)
0.0	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
0.0	11.71±3.55	8.25±2.74	30.01±17.82
0.0	20.21±5.28	27.81±7.77	24.14±6.03
0.0	22.22±5.80	34.12±8.51	27.11±8.31
0.0	21.58±6.21	32.70±9.94	27.33±8.79
0.0	23.44±8.31	31.96±8.83	28.71±11.05
1.0	21.47±7.06	64.22±18.93	112.09±29.65
2.0	24.37±8.77	90.76±18.63	116.66±27.01
4.0	87.61±36.30	94.97±19.30	61.94±16.35
5.0	НД	НД	49.43±13.56
6.0	101.39±25.48	73.35±17.94	85.34±52.23
7.0	НД	НД	112.05±46.38
8.0	77.06±16.40	52.56±11.74	НД
9.0	НД	НД	87.11±23.77
11.0	НД	НД	55.49±17.50
12.0	58.88±16.23	31.23±9.05	115.93±53.59
13.0	НД	58.01±21.81	117.74±39.87
14.0	НД	105.36±42.68	НД
15.0	НД	НД	74.33±17.77
16.0	НД	93.55±23.49	60.45±14.56
18.0	34.69±8.82	65.80±14.61	НД
20.0	НД	НД	39.86±12.55
24.0	23.30±6.75	33.15±9.39	29.49±10.09
48.0	8.80±4.20	12.02±4.84	11.11±4.68
72.0	4.61±2.60	5.75±3.06	5.59±2.75
96.0	2.25±1.82	3.03±2.01	2.35±1.45
120.0	1.01±1.12	1.43±1.44	1.35±1.53

Таблиця 30 представляє середні ( $\pm$  стандартне відхилення) фармакокінетичні дані для бупропі-

ону за умов стабільного стану, після прийому таблеток показаних в Таблиці 25:

Таблиця 30

Фармакокінетичний параметр (середнє± стандартне відхилення)	Склад відповідно до патенту '327 (n=15)	Zyban® (n=15)	Wellbutrin® (n=15)
AUC <sub>0-24</sub> (нг·год/мл)	1251.45±257.24	1554.77±293.70	1728.31±374.54
C <sub>max</sub> (нг/мл)	112.24±26.42	119.77±27.76	156.19±32.27
T <sub>max</sub> (години)	5.33±1.23	11.47±5.04	9.00±4.14

Результати аналізу відносної біодоступності для AUC<sub>0-24</sub> (нг·год/мл) та C<sub>max</sub> (нг/мл), які показані

в Таблиці 30, трансформовані за допомогою натурального алгоритму та зведені в Таблиці 31:

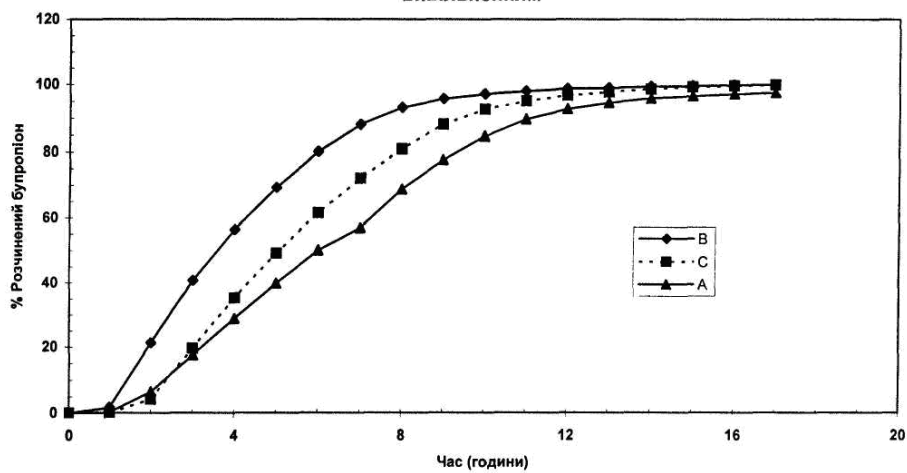
Таблиця 31

Параметр	AUC <sub>(0-24)</sub>			C <sub>max</sub>		
	90% С.І.	Співвідношення середніх геометричних	Внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації	90% С.І.	Співвідношення середніх геометричних	Внутрішньосуб'єктний коефіцієнт варіації
Склад відповідно до патенту '327 у порівнянні з Zyban®	71%-91%	80%	20.06%	82%-108%	94%	22.65%
Склад відповідно до патенту '327 у порівнянні з Wellbutrin®	64%-82%	73%	20.06%	62%-82%	72%	22.65%

Фармакокінетичні дані та дані відносної біодоступності показують, що 90% СІ для складу відповідно до патенту '327 не відповідають запропонованим Федеральним управлінням по лікарським засобам межах у 80-125% для того, щоб продукт

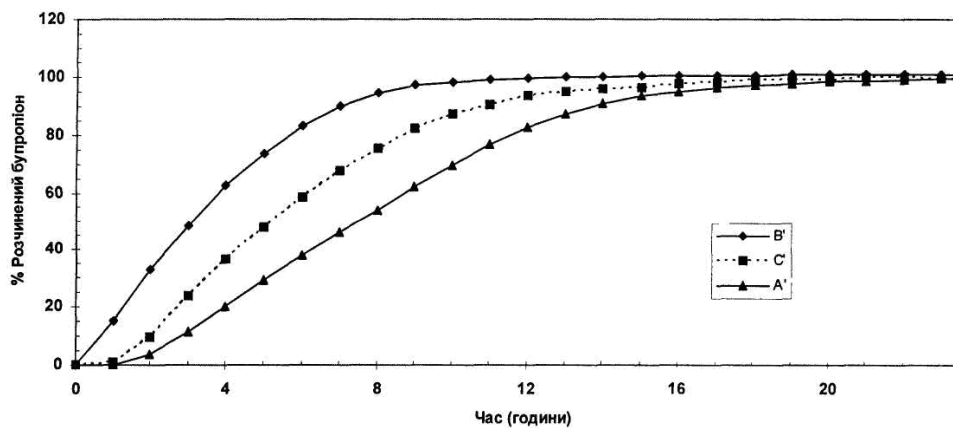
враховувався біоеквівалентом. Таким чином, ці дані показують, що склад, відповідно до патенту '327, не є біоеквівалентом наявним на ринку таблеток Zyban®/Wellbutrin® SR або Wellbutrin®.

Розчинення бупропіону у НСІ для 150 мг таблеток з модифікованим вивільненням

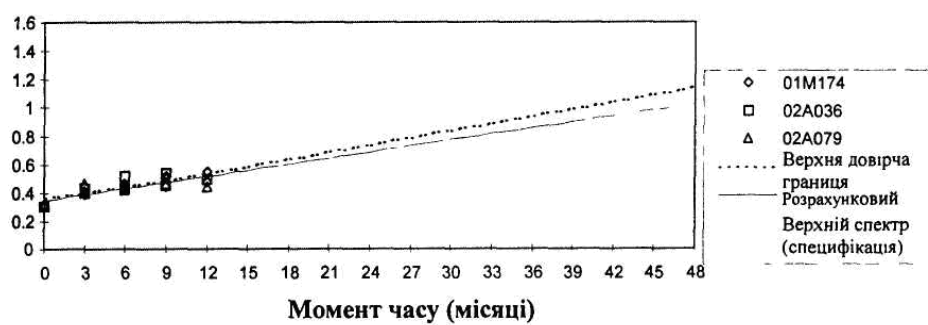


Фіг.1А

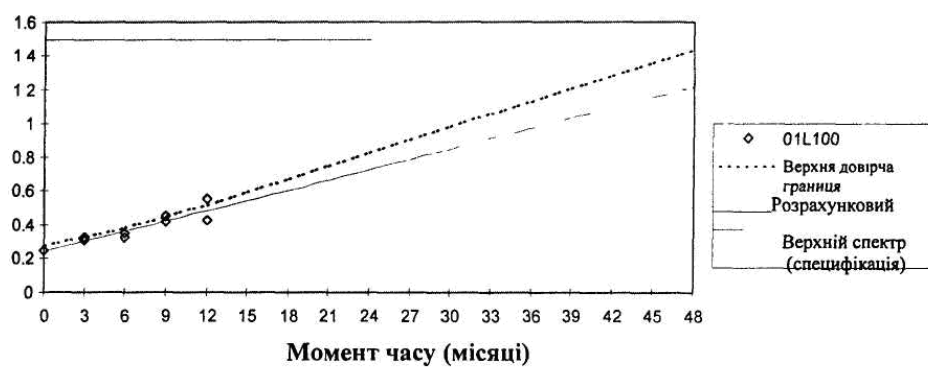
Розчинення бупропіону у НСІ для 300 мг таблеток з модифікованим вивільненням



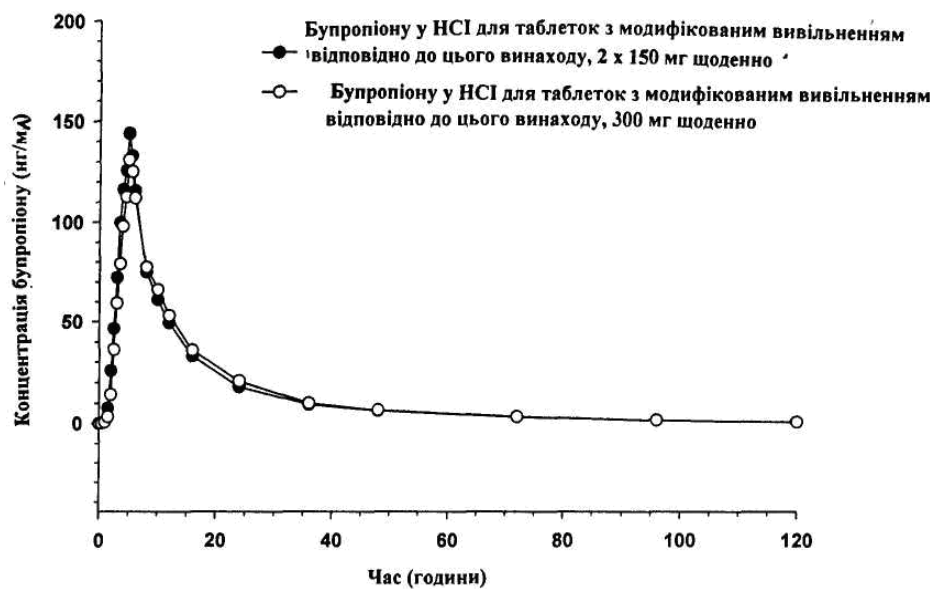
Фіг.1В



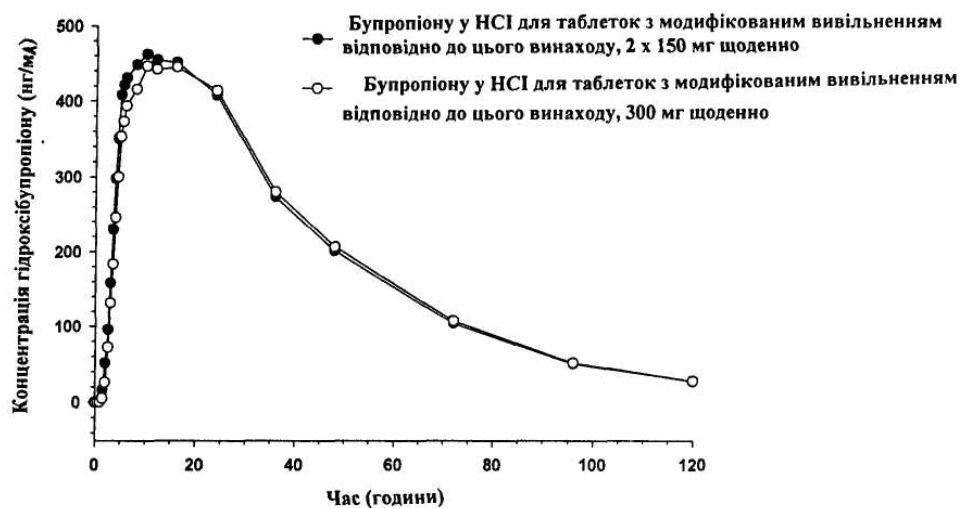
Фіг.2А



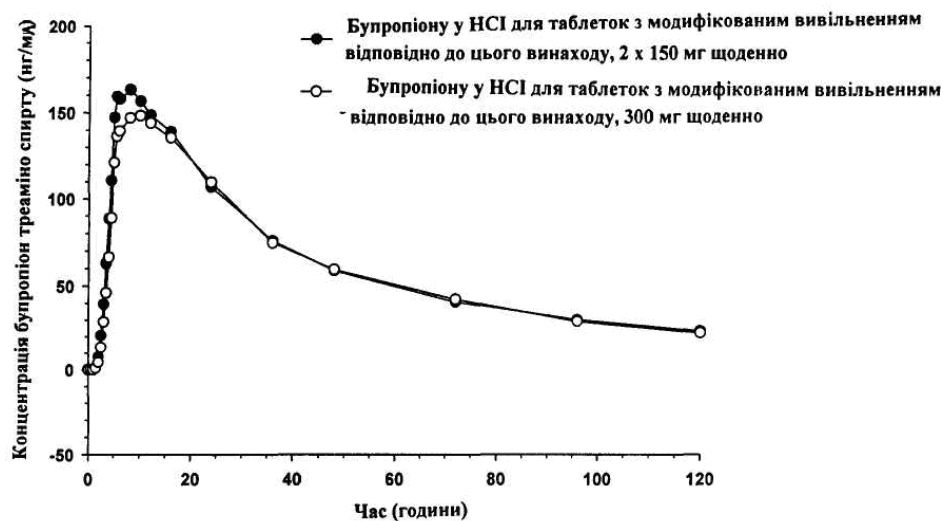
Фіг.2В



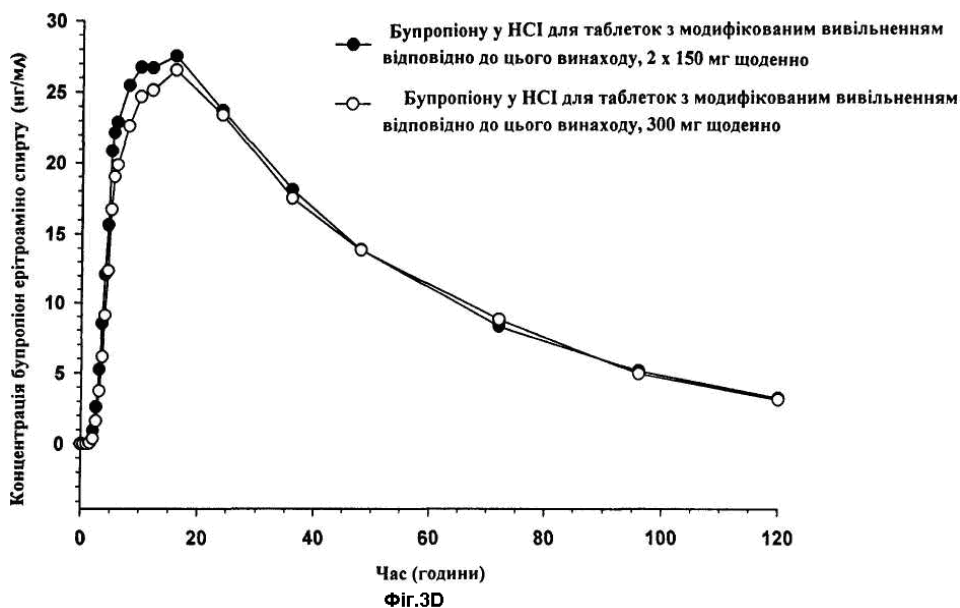
Фіг.3А



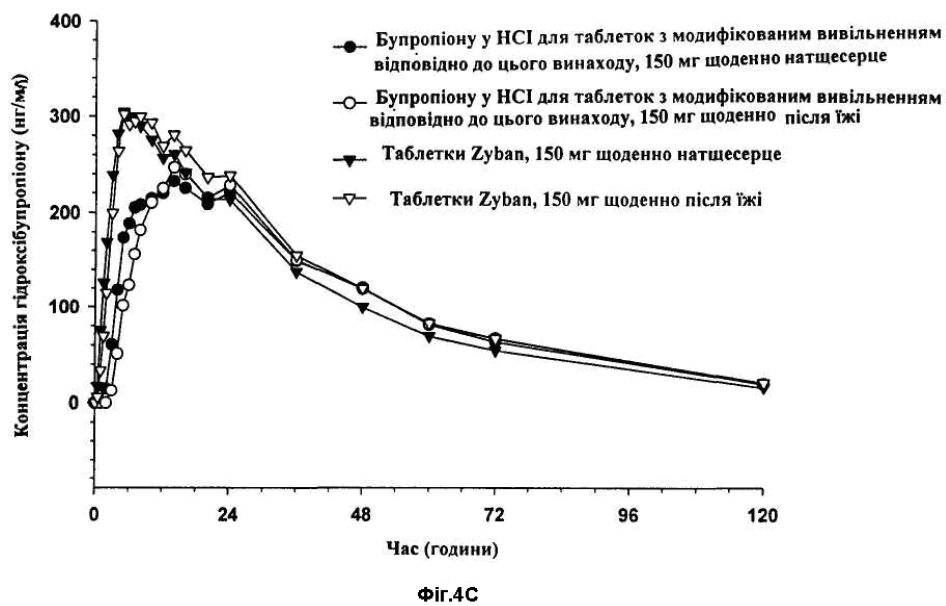
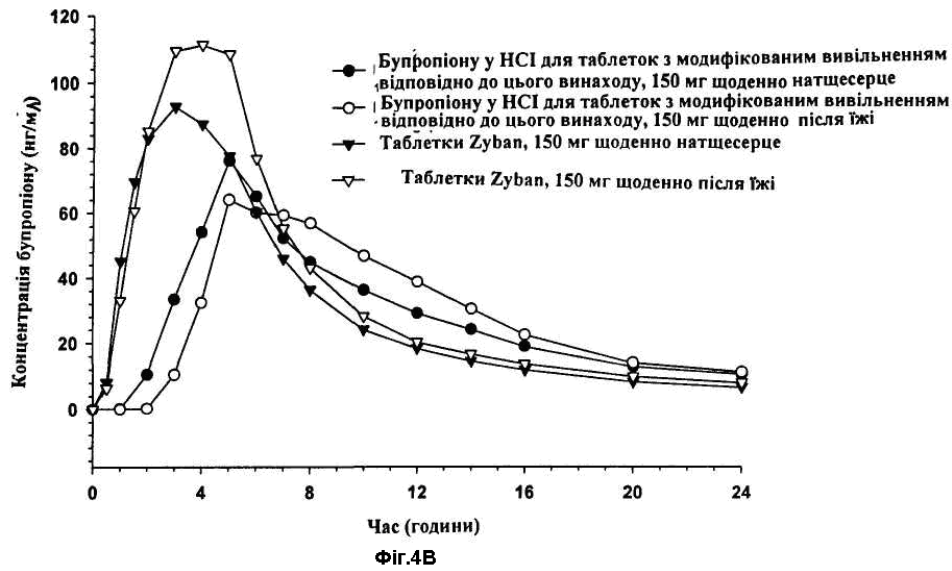
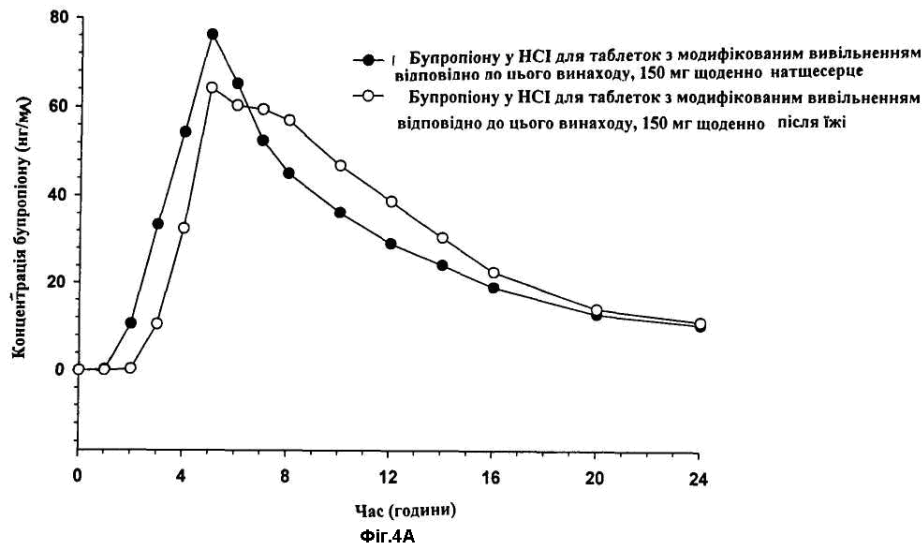
Фіг.3В

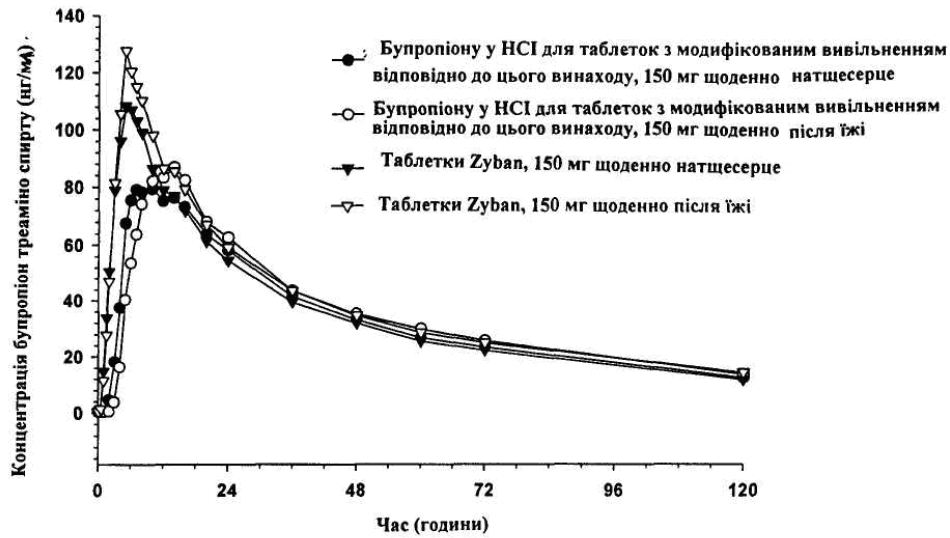


Фіг.3С

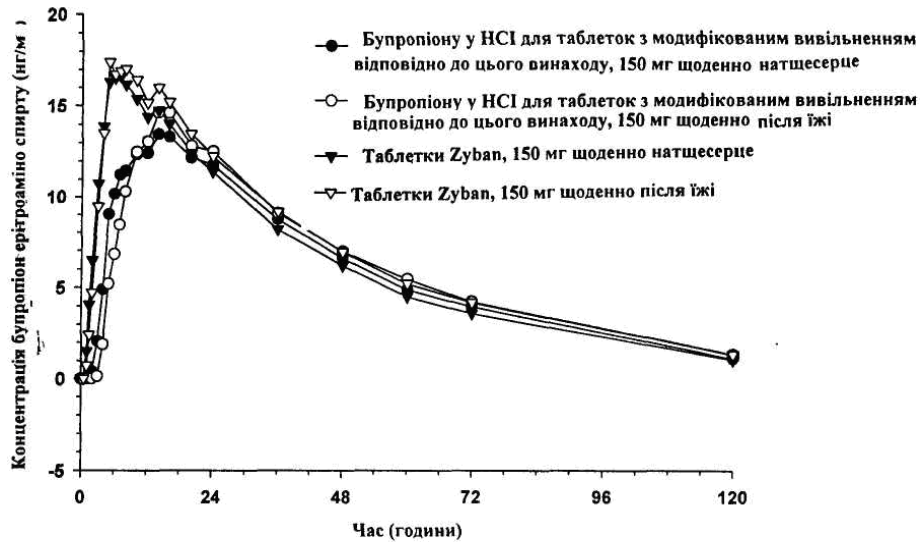


Фіг.3D

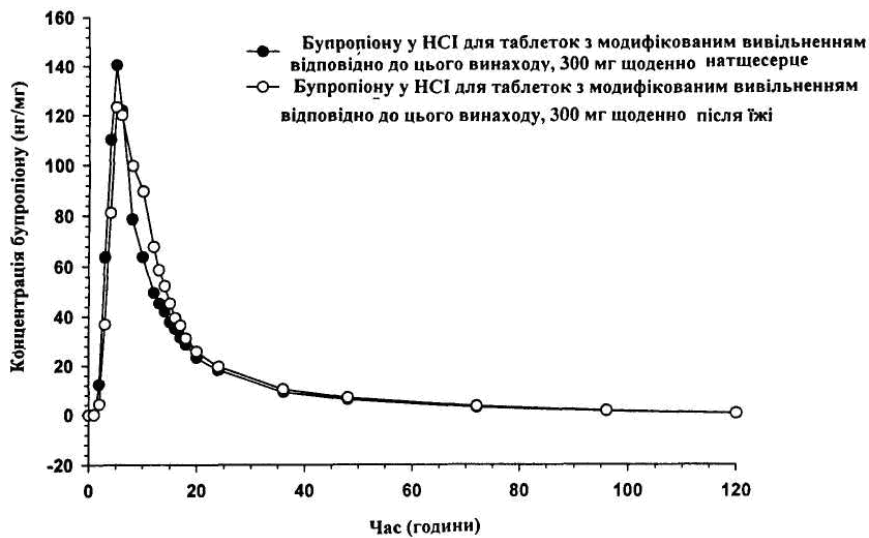




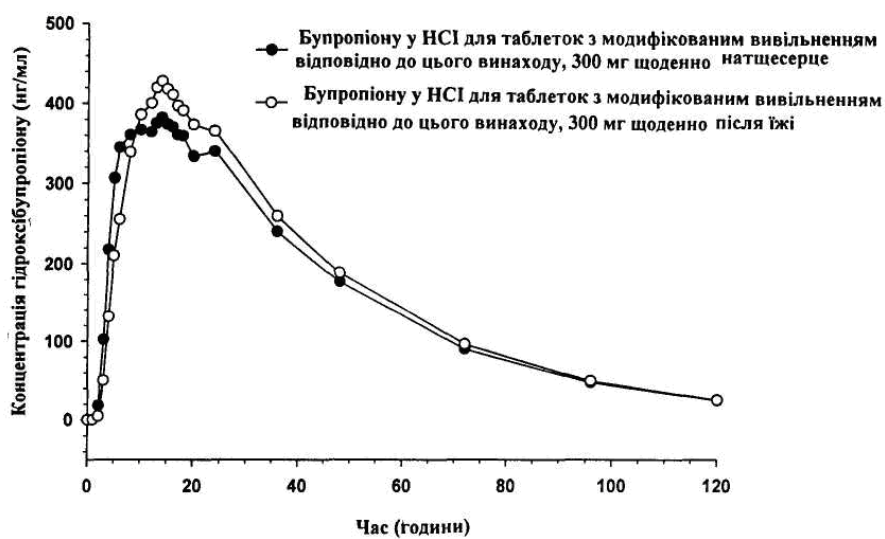
Фіг.4D



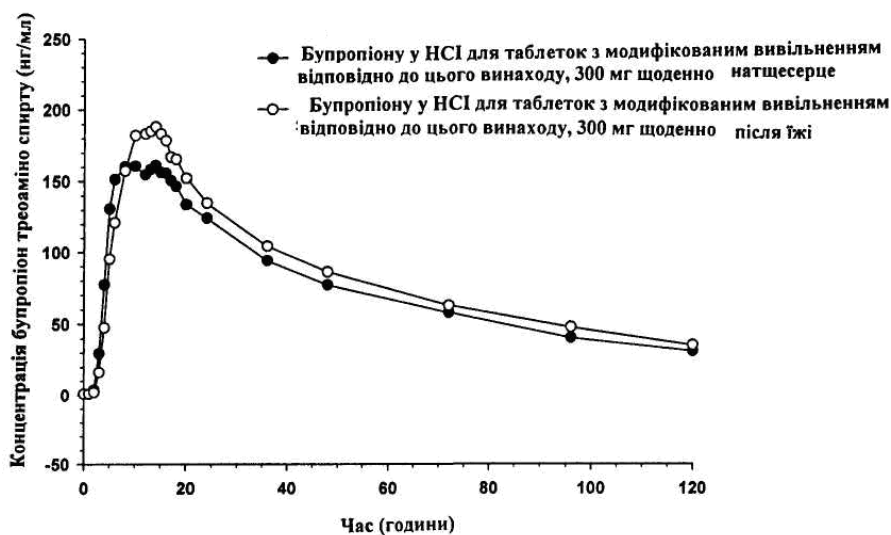
Фіг.4E



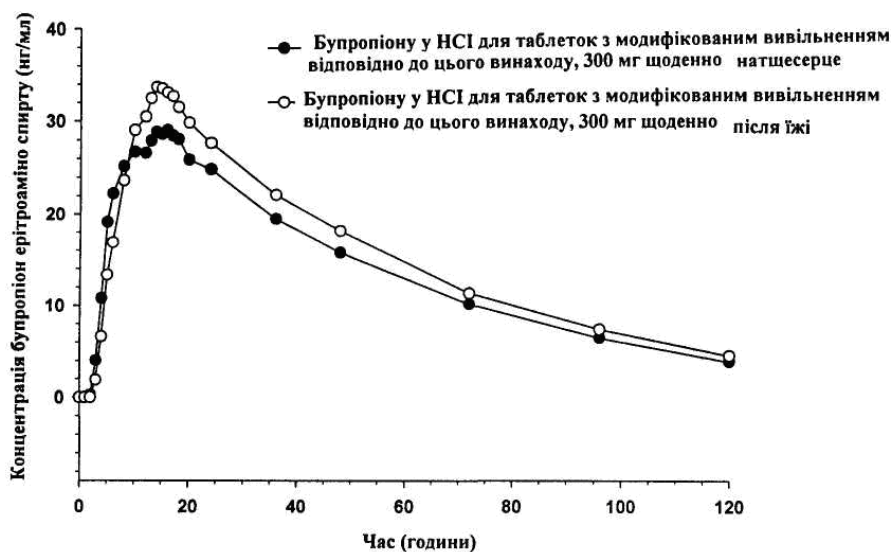
Фіг.5A



Фіг.5B

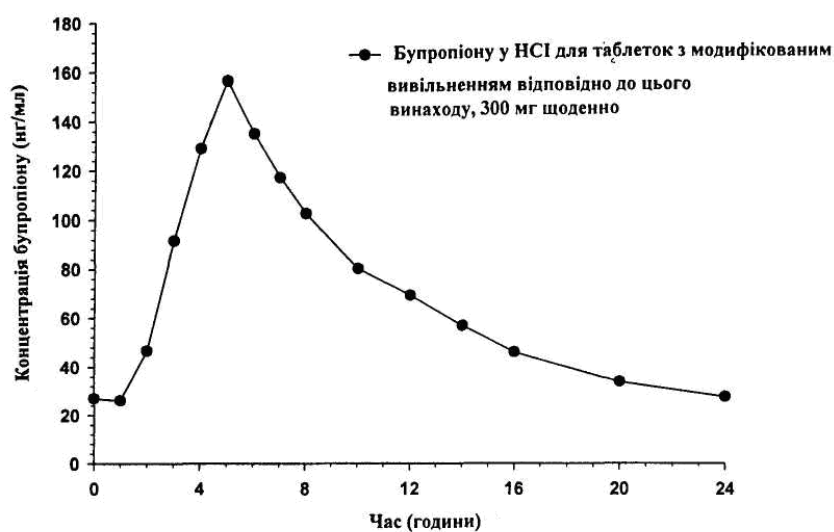


Фіг.5C

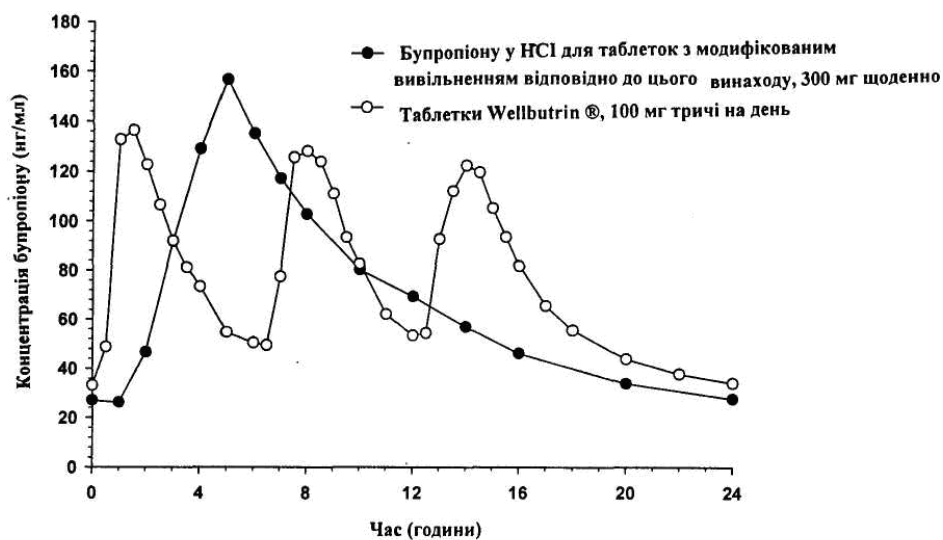


Фіг.5D

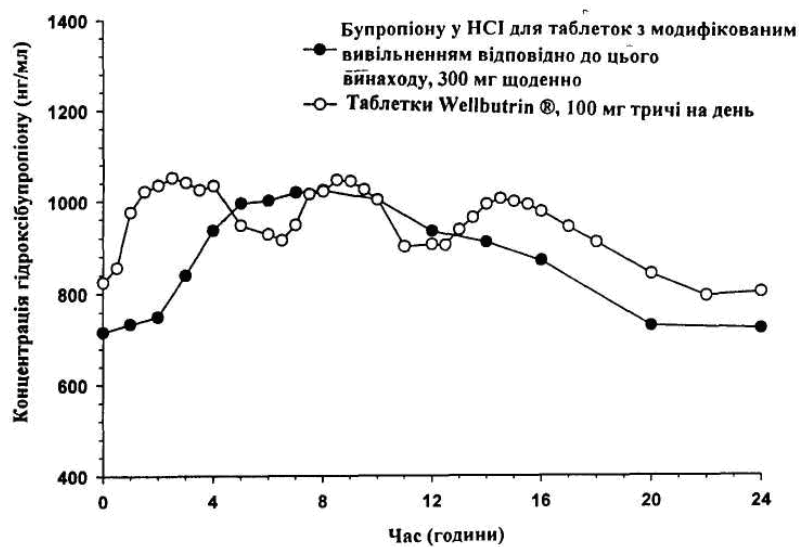




Фіг.6А

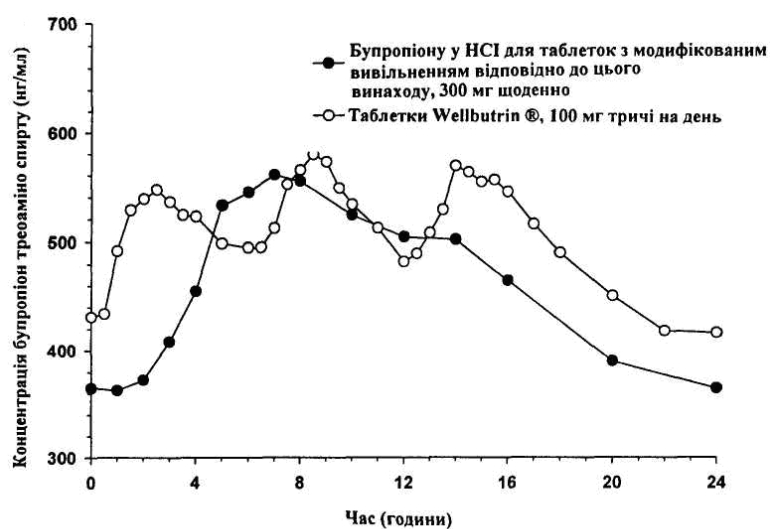


Фіг.6В

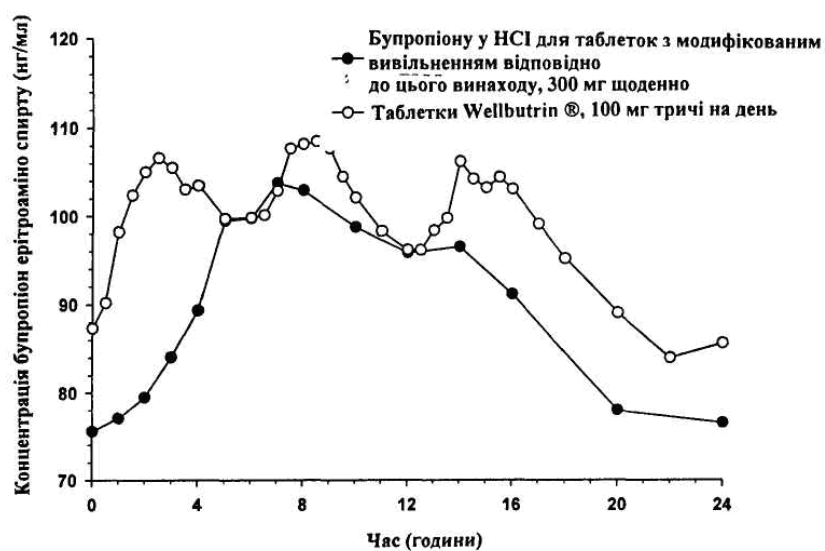


Фіг.6С

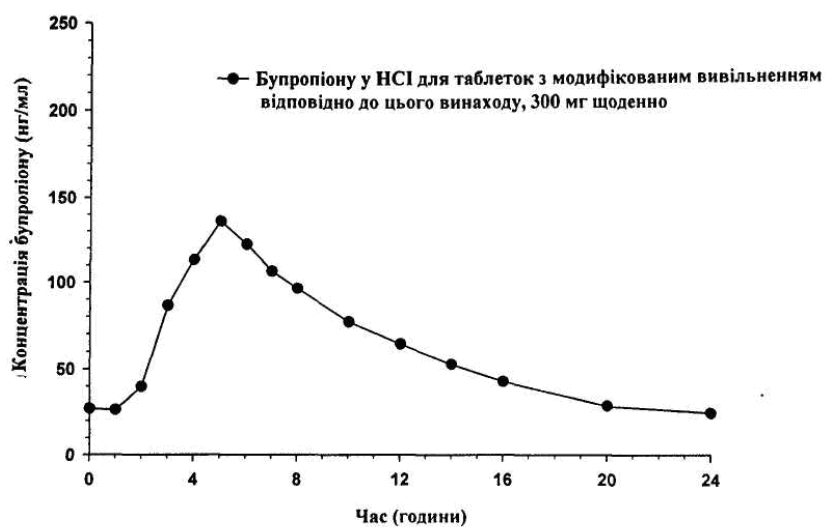




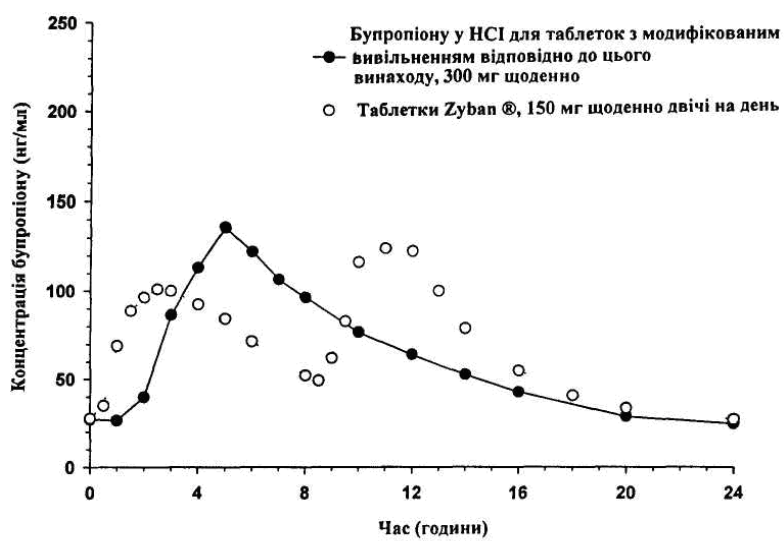
Фіг.6D



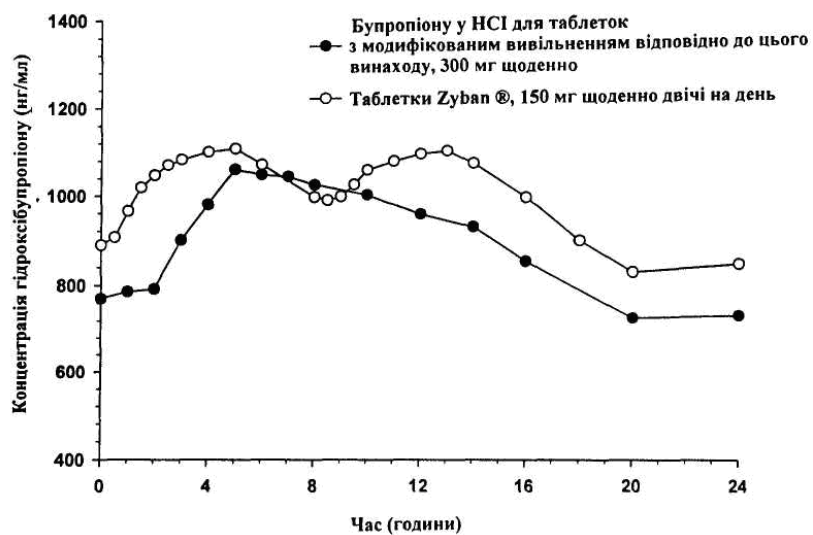
Фіг.6E



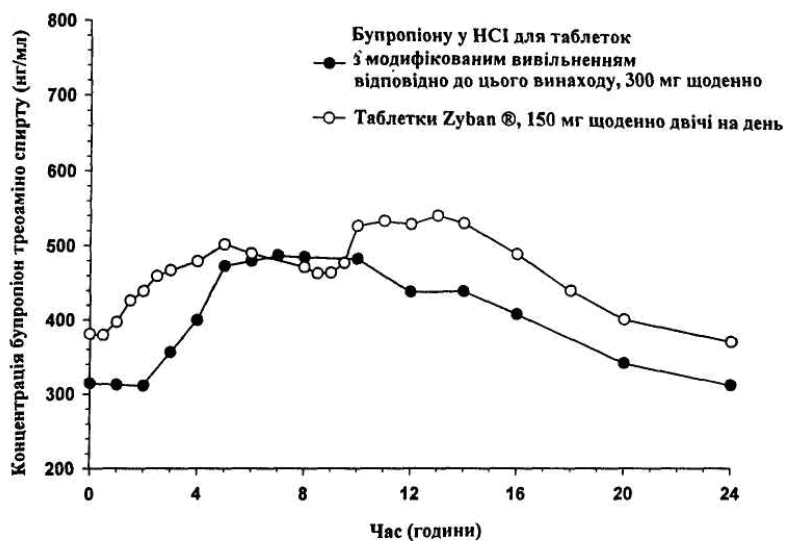
Фіг.7A



Фіг.7B



Фіг.7C



Фіг.7D

