



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110091** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)

A61K 9/22 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 9/00
A61P 19/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 10225	(72) Винахідник(и): Болдхане Санджай (IN), Ятхар Схріпад (IN), Неруркар Маніш (IN)
(22) Дата подання заявки: 21.01.2010	(73) Власник(и): ЕББОТТ ХЕЛТКЕА ПРАЙВІТ ЛІМІТЕД, Sion Trombay Road, 3-4, Corporate Park Chembur Mumbai 400 071, India (IN)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.11.2015	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 140/MUM/2009	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008/122993 A1, 16.10.2008 US 2007/264346 A1, 15.11.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 22.01.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: IN	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.11.2011, Бюл.№ 22	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2015, Бюл.№ 22	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/IN2010/000035, 21.01.2010	

(54) ХРОНОТЕРАПЕВТИЧНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується хронотерапевтичної фармацевтичної композиції, що містить: щонайменше один активний інгредієнт, покритий рН-незалежним агентом; і гідрофільний агент, який формує матрикс навколо вказаного покритого активного інгредієнта.

UA 110091 C2

Даний винахід стосується хронотерапевтичних фармацевтичних композицій і способу їх отримання.

Рівень техніки

5 Пероральні системи з контрольованим вивільненням є найбільш популярними системами доставки лікарських речовин внаслідок очевидних переваг, що забезпечуються пероральним шляхом введення лікарських речовин. Це забезпечує пролонговану дію лікарської речовини, яка вивільняється протягом збільшеного часового інтервалу, протягом якого концентрація в плазмі підтримується в межах терапевтичного вікна.

10 При певних хворобливих станах потрібно, щоб вивільнення лікарської речовини відбувалося після деякої часової затримки. Лікарська речовина не повинна вивільнятися протягом перших 2-6 годин. Після цієї затримки, для досягнення бажаного терапевтичного впливу, лікарська речовина або повинна вивільнятися у вигляді послідовності окремих доз, або повинна мати пролонговане вивільнення.

Стани, при яких потрібний такий профіль вивільнення, включають:

15 а) Фізіологічні функції, які слідує циркадному ритму і мають внаслідок цього збільшення і зменшення рівня гормонів, таких як ренін, альдостерон, кортизол і т. п.

б) Захворювання, що виявляють хронофармакологічну залежність, такі як, ревматоїдний артрит, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, бронхіальна астма, інфаркт міокарда, стенокардія, гіпертензія і т. п.

20 Такі різновиди систем доставки лікарських речовин, які вивільняють біологічно активні інгредієнти в ритмі, який ідеально відповідає біологічним вимогам, що накладаються терапією даного захворювання, називаються хронотерапевтичними системами доставки лікарських речовин і включають системи доставки лікарських речовин з контрольованим за часом вивільненням і сайт-специфічні системи доставки.

25 На сьогоднішній день дослідники встановили, що часова послідовність при прийомі лікарського засобу може впливати на те, як організм людини реагує на даний лікарський засіб. Наука про лікування людського організму з урахуванням природних варіацій циркадного ритму називається хронотерапією. В основу хронотерапії покладено доставку необхідної кількості лікарського засобу в необхідне місце прикладення дії в найбільш відповідний для даного захворювання або стану період часу.

Основним завданням хронотерапії при таких показниках, як ревматоїдний артрит, секреція шлункового соку, астма і серцево-судинні захворювання, є доставка лікарської речовини в необхідних концентраціях в періоди часу з найвищою потребою в такій речовині, і в менших концентраціях, коли потреба знижується. В основі нашого циркадного ритму лежить цикл сон-неспанья, і на нього впливає наша генетична будова, а він, тим самим, впливає на функції нашого організму протягом дня і ночі (24-годинний період).

30 Артритами являють собою групу станів з ураженням суглобів в організмі. Артритами є основною причиною непрацездатності людей, старших сорока п'яти років. Існують різні форми артриту, при цьому кожна з них має різні причини. Найбільш поширеною формою артриту є остеоартрит (дегенеративна хвороба суглобів), який розвивається внаслідок травми суглоба, інфекції суглоба або з віком. Свідчення, які є на даний час, вказують на те, що на ранній розвиток остеоартриту можуть впливати анатомічні відхилення. Іншими формами артриту є ревматоїдний артрит і псоріатичний артрит. Септичний артрит викликається інфекцією суглобів. Подагричний артрит викликається відкладенням кристалів сечової кислоти в суглобі, що спричиняє запалення.

45 Ревматоїдний артрит (РА) є хронічним, системним аутоімунним захворюванням, яке, в більшості випадків, спричиняє запалення і руйнування тканин в суглобах (артрит) і синовіальних піхвах у поєднанні з анемією. Він також може спричинити дифузне запалення легень, перикарда, плеври і очної склери, а також вузлові ураження, найчастіше в поверхневій фасції, що розташована під шкірою. Він може являти собою хворобливий стан, який тягне за собою втрату працездатності, що може призвести до практично повної втрати рухливості і здатності до активної діяльності. Він діагностується, в основному, за симптомами і ознаками, але також за допомогою аналізів крові (особливо за допомогою так званого аналізу на ревматоїдний фактор) і рентгеноскопії. Діагностування і довготривале лікування звичайно здійснюється ревматологом, фахівцями із захворювань суглобів і сполучних тканин. Клінічна практика ревматологів вказує на те, що РА пацієнти можуть відчувати болі в суглобах, набряки суглобів, ранкову скутість і порушення здатності до активної діяльності в ранкові години, при цьому відносно артриту спостерігалися хронобіологічні профілі артритних болів. Люди з остеоартритом часто відчують сильніші болі ночами і менш сильні - вранці, тоді як для людей з ревматоїдним артритом больові відчуття досягають максимуму вранці і протягом дня знижуються. Проведені

раніше дослідження на тваринах показали, що запалення суглобів у щурів варіює протягом 24-годинного періоду, і ці спостереження підтверджуються пацієнтами і терапевтами.

Потенційні лікарські речовини-кандидати для лікування артриту включають НПЗЗ і кортикостероїди. Переважно, дозування повинно бути розподілене за часом таким чином, щоб найвищий рівень концентрації лікарської речовини в крові співпадав з максимумом больових відчуттів. Для остеоартриту оптимальним часом для прийому НПЗЗ є полудень або середина другої половини дня. Для ревматоїдного артриту оптимальним часом для прийому НПЗЗ є час після вечірнього прийому їжі.

US20050276853 (патентоутворювач Penwest pharmaceuticals) стосується хрононотерапевтичної фармацевтичної композиції, що містить ядро з активного інгредієнта і затримуючу вивільнення оболонку, що містить природну або синтетичну смолу, яка наноситься на поверхню ядра шляхом пресування.

US6346268 (заявник Duramed pharmaceuticals) стосується лікарської форми, що являє собою депо лікарської речовини, яка містить активний інгредієнт і трискладову композицію матричного типу, що контролює швидкість вивільнення. Трьома компонентами композиції матричного типу, що використовуються в даному винаході, є рН-залежний желеутворюючий полімер як альгінантний компонент, ентросолюбільний полімерний компонент і рН-незалежний желеутворюючий полімер.

US20060099260 (заявник Biokey Inc.) стосується фармацевтичної композиції, яка містить ядро, яке має бупропін, і оболонку, що містить фармацевтично прийнятний рН-незалежний полімер і поверхнево-активну речовину.

На думку фахівців у даній галузі сьогодні є потреба в пероральних композиціях з контрольованим вивільненням, які мають можливість доставки лікарської речовини (речовин) класу НПЗЗ таким чином, щоб швидкість вивільнення і профіль концентрації лікарської речовини в плазмі відповідали б фізіологічним і хрононотерапевтичним вимогам. І, незважаючи на наявні джерела попереднього рівня техніки, згадані вище, все ще є потреба у винаході, який міг би контролювати симптоми артриту, був би простим у виготовленні, економічним і який би відповідав потребі в хрононотерапевтичній системі доставки лікарської речовини.

Суть винаходу

Завданням даного винаходу є надання хрононотерапевтичної фармацевтичної композиції, яка ефективно контролює протікання захворювань, які виявляють хронологічну залежність.

Один з аспектів винаходу стосується хрононотерапевтичної фармацевтичної композиції, що містить щонайменше один активний інгредієнт, вкритий агентами або полімерами, які є рН-незалежними. Дана композиція також містить гідрофільні агенти, які змішані з вкритим активним інгредієнтом. Активний інгредієнт починає вивільнятися після деякої часової затримки, після якої настає контрольоване вивільнення активного інгредієнта відповідно до циркадного ритму організму. Часова затримка активного інгредієнта з відстроченою пролонгованою дією становить 4-6 годин, за якою настає контрольоване вивільнення активного інгредієнта протягом часового періоду до 24 годин. Композиція також має ентросолюбільну оболонку з рН-залежних полімерів.

Інший аспект даного винаходу стосується способу отримання дозованої форми у вигляді таблетки з хрононотерапевтичної фармацевтичної композиції, що містить активний інгредієнт, рН-незалежний агент і гідрофільний агент. Спосіб включає покриття активних інгредієнтів рН-незалежним агентом. Потім вкритий активний інгредієнт змішують з гідрофільними агентами і пресують у таблетки. На пресовані таблетки наносять додаткову ентросолюбільну оболонку для отримання хрононотерапевтичної композиції.

Короткий опис креслень

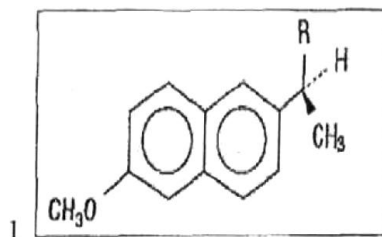
Фіг. 1 являє собою графік, який демонструє профіль розчинення згідно з даними Таблиці 1.

Докладний опис переважних варіантів здійснення

Згідно з одним з варіантів здійснення даного винаходу, хрононотерапевтична фармацевтична композиція містить щонайменше один активний інгредієнт, рН-незалежний агент і гідрофільний агент. Тільки активний інгредієнт покривають рН-незалежним агентом або рН-незалежним полімером. Гідрофільний агент формує матрикс навколо вкритого активного інгредієнта. Концентрація активного інгредієнта знаходиться в діапазоні від 1 мг до 1000 мг. Композиція забезпечує початкову часову затримку до 4-6 годин, після якої настає контрольоване вивільнення активного інгредієнта до 24 годин.

Активний інгредієнт хрононотерапевтичної фармацевтичної композиції належить до класу нестероїдних протизапальних лікарських речовин (НПЗЗ, NSAID). НПЗЗ вибирають з групи, яка складається з напроксену, лорноксикаму, диклофенаку, ібупрофену і їх солей. Переважним НПЗЗ, що використовується в хрононотерапевтичній фармацевтичній композиції, є напроксен.

Напроксен являє собою похідне пропіонової кислоти, що належить до групи нестероїдних протизапальних лікарських речовин на основі арилоцтових кислот. Хімічною назвою напроксену і напроксену натрію є "(S)-6-метокси- α -метил-2-нафталеноцтова кислота" "(S)-6-метокси- α -метил-2-нафталеноцтова кислота, натрієва сіль", відповідно. Напроксен і напроксен натрію мають наступні структури, представлені, відповідно, формулою I:



Формула I

Напроксен ($R = -COOH$)

Напроксен натрію ($R = -COONa$)

Напроксен являє собою нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), що звичайно використовується для полегшення середнього і сильного болю, жару, запалення і ригідності, що викликаються такими станами, як остеоартрит, ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, подагра, анкілозуючий спондилоартрит, менструальні болі, тендиніт, бурсит, і для лікування дисменореї. Він діє шляхом придушення активності ферментів як COX-1, так і COX-2. Розчинність напроксену залежить від pH фактора, тобто при кислих pH він є слабкорозчинним, і добре розчинним - при лужних pH. Згідно з BCS (біофармацевтичною системою класифікації) він належить до лікарської речовини класу II (з низькою розчинністю і високою проникністю).

pH незалежний агент або pH незалежний полімер вибирають з групи, яка складається з гідроксипропілметилцелюлози (HPMC), гідроксипропілцелюлози (HPC), полівінілпіролідону (PVP), метилцелюлози, гуарової смоли, ксантанової смоли, гуміарабіку, дисперсії гідроксіетилцелюлози і співполімеру етилакрилату і метилакрилату (Eudragit® NE 30 D), етилцелюлози, дисперсії полівінілацетату (Kollicoat® SR 30D) або їх комбінацій та інших аналогічних матеріалів, відомих фахівцям у даній галузі.

Гідрофільний агент або набухаючий полімер вибирають з групи, яка складається з поліетиленоксиду, простих ефірів целюлози, гуару, похідних гуару, смоли плодворіжкового дерева, псиліуму, гуміарабіку, камеді гхаті, камеді карайї, трагакантової камеді, карагенану, агару, альгінатів, ксантану, склероглюкану, декстрану, пектину, крохмалю, хітину і хітозану, гідроксіетилцелюлози (HEC), гідроксипропілцелюлози (HPC), карбоксиметилцелюлози (CMC), карбоксиметилгідроксіетилцелюлози (CMHEC), гідроксипропілгідроксіетилцелюлози (HPHEC), метилцелюлози (MC), метилгідроксипропілцелюлози (MHPC), метилгідроксіетилцелюлози (MHEC), карбоксиметилметилцелюлози (CMMC), гідрофобно модифікованої карбоксиметилцелюлози (HMCMC) або їх комбінацій, або інших аналогічних матеріалів, відомих фахівцям у даній галузі.

Згідно з іншим варіантом здійснення даного винаходу, хронотерапевтична фармацевтична композиція містить щонайменше один активний інгредієнт, pH-незалежний агент або pH-незалежний полімер і гідрофільний агент. Тільки активний інгредієнт покривають pH-незалежним полімером. Концентрація активного інгредієнта знаходиться в межах від 1 мг до 1000 мг. Композиція забезпечує початкову часову затримку до 4-6 годин, після якої наступає контрольоване вивільнення активного інгредієнта до 24 годин. Композиція також містить ентросолюбільний полімер оболонки. Ентросолюбільний полімер оболонки також має здатність затримувати вивільнення активного інгредієнта. pH-залежні полімери вибирають з групи, яка складається з шелаку, співполімерів метакрилової кислоти (Eudragit® S або L), ацетату фталат целюлози, фталату гідроксипропілметилцелюлози, ацетату сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, ацетату тримелітат целюлози і фталату полівінілацетату (Opadry® кишковий білий OY-P-7171) або їх комбінацій і аналогічних матеріалів, відомих фахівцям у даній галузі.

Згідно з іншим варіантом здійснення даного винаходу, представлений спосіб отримання дозованої форми у вигляді таблетки з хронотерапевтичної фармацевтичної композиції, що містить активний інгредієнт, вкритий pH-незалежним агентом, і гідрофільний агент. Даний спосіб включає стадії покриття активного інгредієнта pH-незалежним агентом. Покриття активного інгредієнта здійснюється методом псевдозрідження шару. Потім вкриті активні інгредієнти змішують з набухаючими і швидко желеутворюючими агентами. Після цього змішану композицію пресують у таблетки. Потім пресовані таблетки додатково покривають

ентеросолюбільним полімером оболонки, отримуючи хронотерапевтичну фармацевтичну композицію.

Згідно з іншим варіантом здійснення даного винаходу хронотерапевтична фармацевтична композиція додатково містить фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

5 Інший варіант здійснення даного винаходу стосується застосування хронотерапевтичної композиції для лікування захворювань, які виявляють хронофармакологічну залежність. Ці захворювання являють собою артрити, гастроезофагеальну рефлюксну хворобу, бронхіальну астму, інфаркт міокарда, стенокардію, гіпертензію.

10 Інший варіант здійснення даного винаходу стосується способу лікування захворювань, які виявляють хронофармакологічну залежність, що містить введення терапевтично ефективної кількості даної композиції суб'єкту.

15 Фармацевтичну композицію надають у формі таблетки і вводять перорально один раз на добу. Активні інгредієнти у таблетці до пресування знаходяться або в формі пелети і/або у формі гранули. Можна використовувати будь-які інші дозовані форми даної композиції; вона також може бути у формі капсули, заповненої гранулами або мінітаблетками.

Дана технологія забезпечує два підходи: i) початкове відстрочене вивільнення, тобто, часову затримку до 4-6 годин, ii) подальше контрольоване вивільнення до 24 годин.

20 У даному винаході активний інгредієнт вкритий і змішаний з гідрофільним агентом, що формує матрикс, і спресований у таблетки. Пресовані таблетки потім додатково вкривають ентосолюбільними затримуючими вивільнення рН-залежними агентами. Хронотерапевтична композиція містить дві оболонки, одна з яких наноситься на активний інгредієнт, а інша наноситься на пресовану таблетку. Коли лікарську речовину у вигляді твердих частинок або вкритий активний інгредієнт пресують з гідрофільним агентом, що формує матрикс, вивільнення лікарської речовини з такої системи здійснюється через тверді частинки оболонки, а потім через матрикс, який оточує вкриті частинки. Гідрофільні агенти надають додатковий бар'єр, забезпечуючи рівномірну дію і збільшену часову затримку. Перевагою винаходу є те, що біфазне вивільнення лікарської речовини разом із затримуючою вивільнення оболонкою забезпечує ефективну затримку вивільнення лікарської речовини, перешкоджаючи її передчасному вивільненню з системи. Дана система забезпечує вивільнення лікарської речовини і, отже, зменшену варіацію профілю концентрації лікарської речовини в плазмі від суб'єкта до суб'єкта. Композиція являє собою подвійну систему з контрольованим вивільненням, таким чином забезпечуючи необхідну часову затримку і контрольоване вивільнення активного інгредієнта. Спосіб отримання таких композицій є простим і економічно доцільним.

35 Хронотерапевтична фармацевтична композиція і спосіб її отримання більш детально описані нижче в прикладах здійснення винаходу.

Визначення термінів

Термін "затримане вивільнення", що використовується тут означає вивільнення активного інгредієнта із затримкою на 4-6 годин (часова затримка), при якій кількість лікарської речовини, яка вивільняється, повинна складати менше 10 % від заявленого вмісту.

40 Термін "активний інгредієнт", що використовується тут, стосується класу нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ).

Термін "допоміжні речовини", що використовується тут, означає компонент фармацевтичного продукту, який не є активним інгредієнтом, наприклад, наповнювачі, розріджувачі, носії, підлговувачі, пластифікатори, антиадгезиви, гліданти, зв'язувальні речовини, розчинники і т. п. Наповнювачі, що використовуються при виготовленні фармацевтичної композиції, є безпечними, нетоксичними і прийнятними для фармацевтичного використання.

50 Термін "розріджувач", що використовується тут, або "наповнювач" означає інертні речовини, що використовуються як наповнювачі для отримання бажаного об'єму і реологічних властивостей. Такі сполуки включають, у вигляді прикладу, а не обмеження, двоосновний фосфат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, маніт, прежелатинізований крохмаль, сахарозу, целюлозу у порошку, осаджений карбонат кальцію, крохмаль, лактозу, глюкозу та їх комбінації, і інші аналогічні матеріали, відомі фахівцям у даній галузі.

55 Термін "зв'язувальна речовина", що використовується тут, означає агенти, які використовуються при виготовленні гранул активного інгредієнта шляхом змішування його з розріджувачем/наповнювачем. Такі сполуки включають, у вигляді прикладу, а не обмеження, полівінілпіролідон, гідроксипропілцелюлозу (HPC), прежелатинізований крохмаль, крохмаль, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), кросповідон і гідроксіетилцелюлозу (HEC), та їх комбінації, а також інші аналогічні матеріали, відомі фахівцям у даній галузі.

60 Термін "глідант, що використовується тут, означає агенти, що використовуються в лікарській

формі для поліпшення реологічних властивостей. Такі сполуки включають, як приклад, а не обмеження, колоїдний діоксид кремнію, силікат кальцію, силікат магнію, кукурудзяний крохмаль, тальк, їх комбінації та інші аналогічні матеріали, відомі фахівцям у даній галузі.

Термін "рН-незалежний агент", або "рН-незалежний полімер", що використовується тут, означає полімери, які мають однакову активність у всьому діапазоні рН, тобто не демонструють ніяких змін у певному діапазоні рН.

Термін "гідрофільний агент" або "набухаючі полімери", що використовується тут означає полімери, які мають явно виражену афінність, завдяки своїй хімічній структурі, до водних розчинників, у яких вони набухають, а не розчиняються.

Термін "ентеросолюбильний полімер оболонки", що використовується тут, означає полімери, що використовуються для визначення терміну "рН-залежна" оболонка, яка стійка до розчинення в кислому середовищі шлунку і розчиняється в середовищі тонкої кишки.

Більшість із цих допоміжних речовин більш детально описана у, наприклад, Howard C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, (7th Ed. 1999); Alfonso R. Gennaro et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (20th Ed. 2000); та A. Kibbe, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (3rd Ed. 2000), зміст яких включений у даний опис у повному обсязі як посилання.

Наведені нижче приклади подані з метою ілюстрації винаходу. Ці приклади не треба розглядати як такі, що обмежують об'єм даного винаходу. Можливі різні модифікації, що не відводять у бік від об'єму і суті даного винаходу.

Приклад 1

Агенти, що використовуються в цих прикладах, і їх кількість в мг на одиничну дозу лікарської форми композиції наведені нижче в таблицях.

Стадія 1: Виготовлення гранул напроксену за допомогою процесора з псевдозрідженим шаром (FBP)

компоненти	Мг на таблетку
напроксен	500,0
Дигідрат двоосновного фосфату кальцію	126,5
Колоїдний діоксид кремнію	3,5
Полівінілпіролідон К30	70,0
Демінералізована (ДМ) вода	За потребою

Процедура:

1. Напроксен, дигідрат двоосновного фосфату кальцію і колоїдний діоксид кремнію зважували і пропускали через сито з осередками розміром #40 згідно із стандартами американського товариства з випробування матеріалів (ASTM).

2. Вищезгадану суміш переносили у процесор з псевдозрідженим шаром і ретельно змішували протягом 2 хв.

3. Зважували необхідну кількість полівінілпіролідону К30 і додавали ДМ воду, продовжуючи перемішувати до отримання кінцевого 25 % мас./об. водного розчину як зв'язувального розчину.

4. Змішану суміш, отриману на етапі 2, гранулювали в процесорі з псевдозрідженим шаром, використовуючи зв'язувальний розчин, приготований на етапі 3.

5. Отримані гранули сушили в процесорі з псевдозрідженим шаром до отримання 2-3 % вмісту вологи.

Стадія II: Покриття отриманих на стадії I гранул напроксену 30 мас. % дисперсією поліакрилатів (Eudragit® NE 30D), до 5 % збільшення маси полімеру, використовуючи FBP

компоненти	Мг на таблетку
Eudragit® NE 30D	116,7
Тальк	17,5
ДМ вода	За потребою

Процедура:

1. Зважували необхідну кількість Eudragit® NE 30D.

2. Зважували необхідну кількість тальку і просівали через сито з осередками розміром #60 (ASTM).

3. Зважували необхідну кількість ДМ води і додавали туди приготований на етапі 2 тальк при перемішуванні (щоб уникнути утворення піни).

4. Після отримання однорідної дисперсії, отриманої на етапі 3, в неї повільно додавали Eudragit® NE 30D і перемішували протягом 30 хв. Кінцева дисперсія містила 20 % (мас./об.) твердих речовин.

5. Цю дисперсію використовували для нанесення оболонки на гранули напроксену.

6. Гранули розміром #60 згідно з ASTM пропускали через сито, а гранули, розміром #80, що залишилися, згідно з ASTM використовували для нанесення на них оболонки, використовуючи Eudragit® NE 30D (рН-незалежний полімер).

Стадія III: Пресування таблеток з хронотерапевтичним вивільненням лікарської речовини напроксену (500 мг) і нанесення ентросолюбільної оболонки

компоненти	Мг на таблетку
Гранули напроксену, вкриті 5 % по масі Eudragit® NE 30D	752,5
Дигідрат двоосновного фосфату кальцію	116,5
Поліетиленоксид	110,0
Альгінат натрію	110,0
Стеарат магнію	11,0
Вага непокритої таблетки	1100,0
Фталат полівінілацетату (Opadry® кишковий, білий OY-P-7171)	66,0
Ізопропіловий спирт:метиленхлорид (60:40)	За потребою
Вага таблетки, вкритої ентросолюбільною оболонкою	1166,0

Процедура:

1. Зважували необхідну кількість гранул напроксену, покритих 5 мас. % Eudragit® NE 30D.

2. Змішували гранули, приготовані на етапі 1, з дигідратом двоосновного фосфату кальцію, поліетиленоксидом і альгінат натрію, пропущених через сито з осередками розміром #40, згідно зі ASTM.

3. На суміш, приготовану на етапі 2, наносили лубрикант у вигляді стеарату магнію і пресували у таблетки.

4. Потім на пресовані таблетки наносили ентросолюбільну оболонку, що містить фталат полівінілацетату (Opadry® кишковий, білий OY-P-7171).

Після чого тестували профіль розчинення хронотерапевтичної фармацевтичної композиції напроксену в наступних умовах: USP тип II, 1000 мл, 75 об./хв, 0-2 г у 0,1 н HCl і 2-24 г у фосфатному буфері, рН 6,8. Профілі розчинення приведені нижче в таблиці 1, які показані у вигляді графіка на Фіг.1.

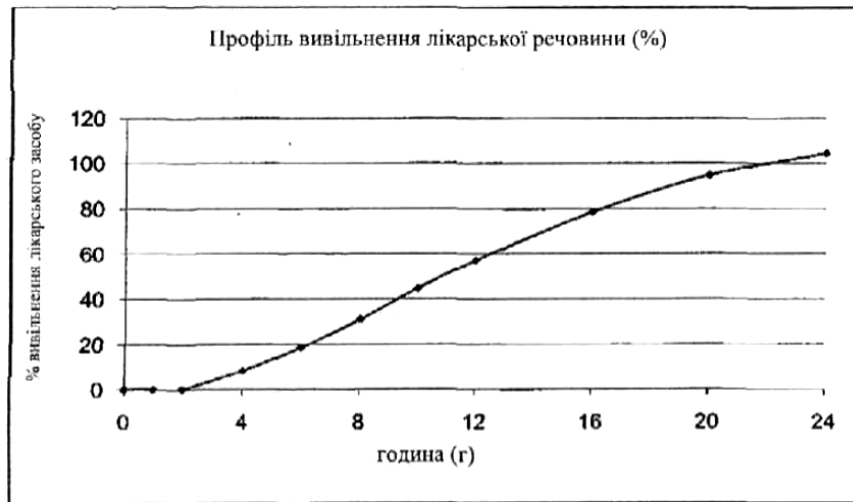
Таблица 1

Профіль розчинення

Година (г)	% вивільнення лікарської речовини
1	0,0
2	0,1
4	8,4
6	18,7
8	31,1
10	44,6
12	57,0
16	78,4
20	94,7
24	104,3

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Хронотерапевтична фармацевтична композиція, що містить: щонайменше один активний інгредієнт, покритий рН-незалежним агентом; і гідрофільний агент, який формує матрикс навколо вказаного покритого активного інгредієнта;
де активний інгредієнт являє собою нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), вибраний з групи, яка складається з напроксену, лорноксикаму, диклофенаку, ібупрофену і їх солей;
рН-незалежний агент вибраний з гідроксипропілметилцелюлози (HPMC), гідроксипропілцелюлози (HPC), полівінілпіролідону (PVP), метилцелюлози, гуарової смоли, ксантанової смоли, гуміарабіку, дисперсії гідроксіетилцелюлози і співполімеру етилакрилату та метилакрилату або їх комбінацій; і гідрофільний агент вибраний з поліетиленоксиду, похідних гуару, смоли плодворіжкового дерева, псиліуму, камеді гхаті, камеді карайї, трагакантової камеді, карагенану, агару, альгінатів, склероглюкану, декстрану, пектину, крохмалю, хітину і хітозану, карбоксиметилцелюлози (CMC), карбоксиметилгідроксіетилцелюлози (CMHEC), гідроксипропілгідроксіетилцелюлози (HPHEC), метилгідроксипропілцелюлози (MHPC), метилгідроксіетилцелюлози (MHEC), карбоксиметилметилцелюлози (CMMC), гідрофобно модифікованої карбоксиметилцелюлози (HMCMC), етилцелюлози, дисперсії полівінілацетату або їх комбінацій; і де композиція забезпечує початкову часову затримку від 4 до 6 годин, за якою настає контрольоване вивільнення активного інгредієнта протягом 24-годинного періоду.
2. Композиція за п. 1, де НПЗЗ переважно являє собою напроксен натрію.
3. Композиція за п. 1, де композиція додатково містить ентросолюбільну оболонку.
4. Композиція за п. 3, де ентросолюбільна оболонка являє собою рН-залежний полімер.
5. Композиція за п. 4, де рН-залежний полімер вибирають з групи, яка складається з: шелаку, співполімерів метакрилової кислоти, ацетатфталату целюлози, фталату гідроксипропілметилцелюлози, ацетатсукцинату гідроксипропілметилцелюлози, ацетаттримелітату целюлози і полівінілацетатфталату або їх комбінацій.
6. Композиція за п. 1, де композиція знаходиться у формі таблеток, гранул або капсул.
7. Композиція за п. 1, де композиція додатково містить фармакологічно прийнятні допоміжні речовини.
8. Композиція за п. 1, де концентрація активного інгредієнта знаходиться в межах від 1 мг до 1000 мг.
9. Композиція за п. 1, де композиція використовується для лікування захворювань, які демонструють хронофармакологічну залежність, при цьому захворювання вибирають з групи, яка складається з артритів, гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, бронхіальної астми, інфаркту міокарда, стенокардії, гіпертензії.
10. Спосіб отримання дозованої форми у вигляді таблетки з хронотерапевтичної композиції за будь-яким із пп. 1-8, де спосіб включає стадії на яких:
активний інгредієнт вкривають рН-незалежним агентом;
змішують вкритий активний інгредієнт з гідрофільним агентом; і
пресують дану суміш покритого активного інгредієнта з гідрофільним агентом у таблетки і, коли необхідно, покривають таблетку ентросолюбільною оболонкою.
11. Спосіб лікування захворювань, які демонструють хронофармакологічну залежність і вибрані з групи, яка складається з артритів, гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, бронхіальної астми, інфаркту міокарда, стенокардії, гіпертензії, що включає введення терапевтично ефективної кількості композиції за п. 1.



Профіль in vitro вивільнення (приклад 1)

Фіг. 1