



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 110945

(13) C2

(51) МПК

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

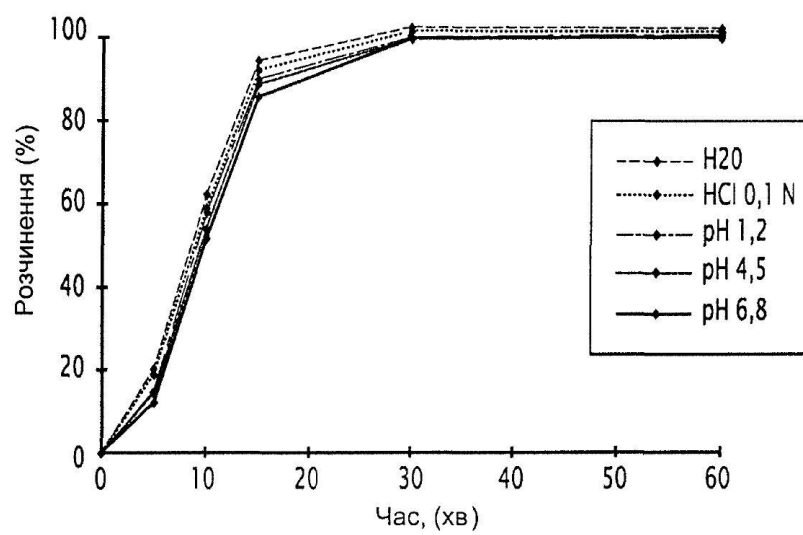
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 03394	(72) Винахідник(и):	Лебон Крістоф (FR), Сюплі Паскаль (FR), Поль Давід Олів'є (FR)
(22) Дата подання заявки:	18.08.2011	(73) Власник(и):	ДЕБРЕЖА Е АСОС'Є ФАРМА, 79 rue de Miromesnil, F-75008 Paris, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.03.2016	(74) Представник:	Слободянюк Олександр Валентинович, реєстр. №138
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10 56689	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 4366159 A, 28.12.1982 US 4282215 A, 04.08.1981
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	20.08.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	FR		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.04.2013, Бюл.№ 8		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.03.2016, Бюл.№ 5		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/FR2011/051929, 18.08.2011		

(54) ПЕРОРАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ОСНОВІ НАЛБУФІНУ (ВАРІАНТИ)**(57) Реферат:**

Винахід стосується пероральної фармацевтичної композиції з негайним вивільненням, що містить налбуфін або одну з його фармацевтично прийнятних солей і щонайменше одну гідрофільну грануляційну основу, одну гідрофільну зв'язуючу речовину і одну змащуючу речовину.

UA 110945 C2



Фіг. 1

Область техніки, до якої належить винахід

Об'єктом заявленого винаходу є нова фармацевтична композиція, що містить налбуфін, а також її застосування при лікуванні болю.

Попередній рівень техніки

5 Біль є дуже частим погіршенням здоров'я і відповідає одному з симптомів, який найчастіше лікують при проведенні терапії.

Так, мільйони людей постійно страждають від болів, що періодично повторюються, не отримуючи повною мірою задовільного лікування в плані полегшення симптомів.

10 У минулому при лікуванні болю широко використовувалися похідні морфіну, і їх застосування ще значно зросло впродовж останніх десяти років,

Налбуфін є напівсинтетичним опіоїдним похідним класу агоністів к-рецепторів і антагоністів ц-рецепторів, що відносяться до ряду фенантренив. Ця молекула внесена в список для стадії ПА по класифікації ВОЗ. Вона має безпечну дію, рівноцінну дії морфіну, і вдесятеро сильнішу, ніж дія пентазоцину.

15 Його також застосовують в анестезії. Інтерес також представляє те, що в порівнянні з іншими опіоїдними похідними він у меншій мірі викликає пригнічення дихання і залежність.

Дійсно, перераховані нижче властивості роблять налбуфін ідеальним анальгетиком: швидкість дії, інтенсивність дії, слабкий пригнічуючий ефект по відношенню до серцево-судинної системи і дихальної системи і відсутність адиктогенної дії.

20 Проте, якщо налбуфін добре абсорбується при внутрішньовенному введенні (ВВ), його абсорбція при пероральному прийомі невисока і мінлива унаслідок вираженого ефекту першого проходження через печінку. Таким чином, форми налбуфіну, що випускаються нині, призначені для парентерального, внутрішньом'язового або ректального введення з недоліками і побічними діями, які припускають ці способи введення.

25 Раніше були вивчені і описані різні фармацевтичні композиції, що містять налбуфін. У міжнародній заявці WO 82/03768 описана назальна форма, що складається з розчину, суспензії або мазі. Про пероральну форму не згадується.

У міжнародних заявках WO 98/0951 і WO 00/24386 описані пластири для черезшкірного введення діючої речовини і, конкретніше, гідрохлорида налбуфіна.

30 Патент US 6680067 відноситься до фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням, що має форму масляної суспензії, містить знеболюючу сполуку, яка є налбуфіном у формі основи або солі, в суміші з олією для ін'єкцій. Ця композиція характеризується тим, що вона включає мікрочастки, присутні в масляній суспензії, розміром менше 100 мкм, отримані апаратом для змішування з дуже високою енергією, який дозволяє отримати частки розміром менше 100 мікрон.

35 У російській заявці на патент RU 02/254852 описаний розчин гідрохлорида налбуфіна для ін'єкцій.

Міжнародна заявка WO 2007/025005 відноситься до композицій з уповільненим вивільненням налбуфіна або однієї з його фармацевтично прийнятних солей, призначених для перорального введення; у цій заявці описані композиції, що містять налбуфін або одну з його солей і систему доставки з уповільненим вивільненням, причому згадана система включає щонайменше одне гідрофільну сполуку, щонайменше одну зшиваючу речовину і щонайменше один фармацевтичний розчинник або щонайменше одну гідрофільну сполуку, щонайменше одну зшиваючу речовину, щонайменше один фармацевтичний розчинник і щонайменше одну катіонну зшиваючу речовину, відмінну від першої зшиваючої речовини або щонайменше одну гідрофільну сполуку і щонайменше одну катіонну зшиваючу речовину і щонайменше один фармацевтичний розчинник.

Міжнародна заявка WO 2005/127683 також відноситься до композицій, в основному з уповільненим вивільненням налбуфіна або однієї з його фармацевтично прийнятних солей, призначених для перорального введення.

Суть винаходу

Одне із завдань представленого тут винаходу полягає в тому, щоб запропонувати клініцистові пероральну форму налбуфіна, що має швидку дію, близьку до такої форми для ВВ введення, і досить вираженою.

55 Дійсно, нині не існує пероральної композиції негайної дії, оскільки було відмічено, що композиції негайної дії, які були випробувані до заявленого моменту, мають слабку біодоступність внаслідок ефекту болюса, який викликає насичення ферментної системи печінки (цитохром р 450), що пояснює інтенсивні дослідження з метою розробки форми з уповільненим вивільненням.

Ще одна складність застосування пероральної форми налбуфіна полягає в дуже неприємному і вираженому смаку діючої речовини, що перешкоджає його безпосередньому застосуванню у вигляді розчину. Тому мається на увазі маскуввання смаку звичайними хитрощами за допомогою галенових препаратів (ароматизація і покриття захисною оболонкою), які перешкоджатимуть негайному вивільненню діючої речовини.

З цієї причини дослідження були більшою мірою спрямовані на композиції з уповільненим вивільненням.

Метою заявленого винаходу є надання нової твердої пероральної фармацевтичної композиції, що містить налбуфін, забезпечує швидке розчинення і біодоступність, рівноцінну такої форми налбуфіна у вигляді розчину.

Так, заявлений винахід відноситься до пероральної фармацевтичної композиції з негайним вивільненням, що містить налбуфін або одну з його фармацевтично прийнятних солей і щонайменше одну гідрофільну грануляційну основу, одну гідрофільну зв'язуючу речовину і одну змащуючу речовину.

Під терміном "гідрофільний" мають на увазі будь-яку речовину, що є розчинна або диспергує у воді або в полярному розчиннику.

За переважним способом здійснення винаходу, фармацевтична композиція містить виключно налбуфін або одну з його фармацевтично прийнятних солей в якості діючої речовини, переважно гідрохлорид налбуфіна.

Заявлений винахід є наслідком несподіваного виявлення винахідниками, що фармацевтична пероральна композиція з негайним вивільненням, що містить налбуфін і щонайменше одну гідрофільну грануляційну основу, одну гідрофільну зв'язуючу речовину і одну змащуючу речовину, дозволяє забезпечити хорошу розчинність і, отже, біодоступність, рівноцінну такої розчиненої форми налбуфіна для ін'єкцій при прийомі через рот. Таким чином, композиція за винаходом має ефективність при лікуванні болю, еквівалентного такій композиції для ін'єкцій, і забезпечує негайне вивільнення активної сполуки для швидкого лікування болю.

Так, заявлений винахід описує пероральну композицію з негайним вивільненням налбуфіна, що дозволяє отримати *in vivo* результати, що можуть бути порівняні з такими композиції налбуфіна для ін'єкцій у вигляді розчину, що приймається перорально.

Вираз фармацевтична композиція "з негайним вивільненням" включає усі фармацевтичні композиції, міра вивільнення і абсорбції у яких не були змінені, конкретніше, без ефекту уповільненого вивільнення за рахунок якої-небудь обробки, пов'язаної з галеновим препаратом. У заявленому випадку, негайне вивільнення досягається застосуванням щонайменше однієї гідрофільної грануляційної основи, однієї гідрофільної зв'язуючої речовини і однієї змащуючої речовини, схвалених для фармацевтичного застосування, які не істотно не подовжують вивільнення або абсорбцію композиції. Вираз "з негайним вивільненням" виключає композиції, адаптовані для так званого "продовженого", "уповільненого" або "контрольованого" вивільнення. Переважно форма з негайним вивільненням є формою, для якої кількість речовини, що вивільняється, складає щонайменше 75% впродовж сорока п'яти хвилин ("Керівництво для промисловості по тестуванню розчинення твердих дозованих форм негайного вивільнення 1997, Управління по контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами (FDA), Центр оцінки і дослідженні біопрепаратів (CDER)").

Переважно, композиція за винаходом не містить зшиваючу речовину, здатну у присутності гідрофільної сполуки утворювати матрицю, яку можна застосовувати для уповільненого вивільнення діючої речовини. Під зшиваючою речовиною мають на увазі, наприклад, гомополісахариди, серед яких гуарова камедь, камедь ріжкового дерева, або катіонові зшиваючі речовини.

Композиція може характеризуватися своєю кінетикою вивільнення *in vitro*. Переважно композиція з негайним вивільненням за винаходом має кінетику вивільнення *in vitro*, що дорівнює або перевищує 80% за 45 хвилин.

Вираз "налбуфін або одна з його солей" включає за винаходом налбуфін, гідрохлорид/HCl налбуфіна, складні ефіри налбуфіна, а також їх фармацевтично прийнятні солі, їх комплекси і похідні. Переважно, налбуфін за винаходом має форму гідрохлориду. Термін "фармацевтично прийнятні" відноситься до молекул і композицій, які не викликають побічних, алергічних або небажаних реакцій при введенні ссавцеві, конкретніше, людині.

Композиція за винаходом містить гідрофільну грануляційну основу, гідрофільну зв'язуючу речовину і змащуючу речовину. Переважно гідрофільну грануляційну основу, гідрофільну зв'язуючу речовину і змащуючу речовину вибирають так, щоб забезпечити дуже швидке розчинення діючої речовини, що дозволяє таким чином швидко лікувати біль. Переважно гідрофільну грануляційну основу, гідрофільну зв'язуючу речовину і змащуючу речовину

вибирають так, щоб вивільнення діючої речовини не мінялося залежно від коливань рН, що дозволяє приймати композиції за винаходом незалежно від їжі, яка може змінювати рН в шлунку.

Дійсно, композиції за винаходом призводять до майже "імпульсного" вивільнення діючої речовини.

Вираз "грануляційна основа" включає усі сполуки, що дозволяють гранулювати фармацевтичну композицію за винаходом.

Під "грануляцією" мають на увазі усі способи, що дозволяють трансформувати кристалічні або аморфні частки порошку в тверді агрегати, більш менш міцні і більш менш пористі.

Переважно гідрофільну грануляційну основу вибирають з групи, що включає багатоатомні спирти, наприклад, маніт, сорбіт, мальтит або ксиліт, лактозу, дикальційфосфат, карбонат, наприклад, карбонат кальцію, калію, магнію або натрію, глюконат, похідне двоокису кремнію, наприклад, силікат, такий як силікат магнію алюмінію (неузілін - Neusilin® UFL2), кристали цукру, похідні крохмалю, сахарозу, полівінілпіролідон (PVP) або одну з його похідних, похідну целюлози, наприклад, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу або карбоксиметилцелюлозу, поліетиленгліколь або одну з його похідних, окремо або в суміші.

Також переважно гідрофільну грануляційну основу за винаходом вибирають з числа манітолу, полівінілпіролідону або однієї з його похідних, багатоатомного спирту, лактози, похідної целюлози, наприклад, метилцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози або карбоксиметилцелюлози, поліетиленгліколю або однієї з його похідних і похідного двоокису кремнію. За переважним способом здійснення грануляційна основа є лактозою.

Вираз "щонайменше одна грануляційна основа" вказує, що фармацевтична композиція за винаходом може містити одну, дві, три або більшу кількість різних грануляційних основ.

Композиція за винаходом також містить щонайменше одну гідрофільну зв'язуючу речовину. Зв'язуюча речовина за винаходом може бути вибрана з числа камеді, наприклад, аравійської або адраггантової камеді, желатину, крохмалів, мальтодекстринів, поліетиленгліколю, наприклад PEG (ПЕГ) 4000 або 6000, PVP або однієї з його похідних, розчинів сахарози, глюкози або сорбіту, багатоатомного спирту, лактози, карбомерів, похідної целюлози, наприклад метилцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози або карбоксиметилцелюлози.

Переважно зв'язуючу речовину вибирають з групи, включаючою PVP або одну з його похідних, багатоатомний спирт, лактозу, похідну целюлози, наприклад, метилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу або карбоксиметилцелюлозу, поліетиленгліколь або одну з його похідних, камеді, наприклад, аравійську або адраггантову камедь, і карбомери.

За переважним способом здійснення зв'язуюча речовина є PVP.

Вираз "щонайменше одна гідрофільна зв'язуюча речовина" вказує, що фармацевтична композиція за винаходом може містити одне, два, три або більшу кількість різних зв'язуючих речовин.

Композиція також містить щонайменше одну змащуючу речовину. Змащуюча речовина за винаходом може бути вибрана з діоксиду силікону, стеарату магнію, колоїдного безводного двоокису кремнію, стеарилфумарата натрію або тальку.

Вираз "щонайменше одна змащуюча речовина" вказує, що фармацевтична композиція за винаходом може містити одне, два, три або більшу кількість різних змащуючих речовин. Змащуючу(і) речовину (и) вибирають так, щоб вони не впливали на кінетику вивільнення діючих(ої) речовин(и).

За переважним способом здійснення композиція містить три різні змащуючі речовини.

Композиція за винаходом може містити інші сполуки, наприклад, щонайменше один ексципієнт. Переважно ексципієнт, який можна застосовувати в композиції за винаходом, вибирають з числа ароматизаторів або речовин, що маскують смак, підсолоджувачів, ексципієнтів, що підфарбовують, і дезінтегрантів, таких як полівінілпіролідон. У композиції за винаходом особливо бажані ароматизатори і речовини, що маскують смак, а також підсолоджувачі для усунення або згладжування неприємного смаку налбуфіна.

Під "ароматизатором" мають на увазі будь-яку речовину, вживану у фармацевтичній промисловості, призначену для включення в композицію з тим, щоб змінити або замаскувати їх смак або запах. Можна також погодитися на застосування підсолоджувачів, які є натуральними або синтетичними продуктами, що мають солодкий смак. Переважно застосовують фармакологічно прийнятні підсолоджувачі, такі як заміники цукру (похідні багатоатомних спиртів, природні похідні: стевія, тощо) і підсолоджувачі, що мають виражений смак (аспартам, цикламат, сахарин, тощо).

Композиція за винаходом може також містити щонайменше одну плівкоутворюючу речовину, зокрема щоб забезпечити покриття зв'язуючою оболонкою, підвищити стабільність лікарського

засобу або замаскувати смак. Переважно плівкоутворюючу речовину вибирають з числа похідних целюлози, гідроксипропілметилцелюлози, похідних пропіленгліколю, похідних полівінілпіролідону, воску, акрилових похідних (наприклад, Eudragit® L, RL, S) і карбомерів. Конкретніше, плівкотвірну речовину вибирають так, щоб вона маскувала смак, не впливаючи на кінетику вивільнення діючої речовини. Плівкотвірна речовина переважно є гідрофільною.

Композиція за винаходом є спеціальним поєднанням ексципієнтів, які дозволяють отримати пероральну форму з "імпульсним" вивільненням. Це "імпульсне" вивільнення дозволяє забезпечити дуже швидке вивільнення діючих(ої) речовин(и). Дійсно, з композицією за винаходом кількість речовини, що вивільняється, складає щонайменше 95% впродовж п'ятнадцяти хвилин. У традиційної форми з негайним вивільненням кількість речовини, що вивільняється, складає щонайменше 75% впродовж сорока п'яти хвилин ("Керівництво для промисловості по тестуванню розчинення твердих дозованих форм негайного вивільнення 1997, Управління по контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами (FDA), Центр оцінки і дослідженні біопрепаратів (CDER)"). За переважним способом здійснення композиція за винаходом додатково містить:

- принаймні, один дезінтегрант;
- принаймні, один ексципієнт.

Композиція за винаходом може бути доповнена ексципієнтами, наприклад, одним або декількома добавками для пресування.

По деяких переважних способах здійснення фармацевтична композиція за винаходом містить менше 30% ваг. налбуфіна, переважно від 4 до 30% ваг. налбуфіна і найприйнятніше від 18 до 22% ваг. налбуфіна по відношенню до загальної ваги композиції.

По деяких переважних способах здійснення фармацевтична композиція за винаходом містить щонайменше 45% ваг. гідрофільної грануляційної основи, переважно від 45 до 70% ваг. і прийнятніше від 55 до 65% ваг. гідрофільної грануляційної основи по відношенню до загальної ваги композиції.

По деяких переважних способах здійснення фармацевтична композиція за винаходом містить менше 10% ваг. гідрофільної зв'язуючої речовини, переважно від 2 до 10% ваг. і найприйнятніше від 4 до 8% ваг. зв'язуючої речовини по відношенню до загальної ваги композиції.

По деяких переважних способах здійснення фармацевтична композиція за винаходом містить менше 10% ваг. змащуючої речовини, переважно від 0,9 до 7% ваг. і найприйнятніше від 2 до 3% ваг. змащуючої речовини по відношенню до загальної ваги композиції.

За переважним способом здійснення винаходу конкретніше композиція містить:

- від 4 до 30% ваг. налбуфіна;
- від 45 до 70% ваг. лактози;
- від 2 до 10% ваг. PVP; і
- від 0,9 до 7%> ваг. щонайменше однієї змащуючої речовини з додаванням ексципієнтів.

Фармацевтична композиція за винаходом призначена для перорального прийому.

Фармацевтична композиція за винаходом переважно виготовляється в твердій формі. Тверді форми за винаходом включають зокрема пігулки, гранули, грануляти, мікрогранули, капсули, желатинові капсули, під'язикові пігулки, пастили, пігулки, порошки, крохмальні пігулки, перепічки і драже. Переважно, тверду форму за винаходом вибирають з групи, що включає пігулки, гранули, грануляти, мікрогранули, желатинові капсули і пастили. Особливо переважні форми композиції за винаходом, призначені для прямого проковтування користувачем, такі як желатинові капсули або пігулки. Найпереважнішою формою є форма пігулки. Дійсно, цей спосіб прийому дозволяє досить швидко проковтувати композицію, при цьому користувача не турбує неприємний смак налбуфіна.

Прийоми, вживані для отримання твердої форми композиції за винаходом, можуть включати усі способи, відомі фахівцям в цій області, для отримання композицій в твердій формі. Конкретніше, ці способи можуть бути вибрані з числа методів сухого або вологого гранулювання, прямого пресування, гранулювання в псевдозрізженому шарі, покриття плівкою і сушки розпорошенням.

Композиція за винаходом переважно забезпечує хорошу біодоступність налбуфіна. Під "хорошою біодоступністю" мають на увазі, що в організмі ефективно діятиме достатня частина налбуфіна, що міститься в композиції, відносно абсорбованої кількості і здійснювати бажаний терапевтичний ефект.

За конкретним способом здійснення винахід відноситься до фармацевтичної композиції згідно з визначенням вище для її застосування в якості лікарського засобу для лікування болю, переважно для лікування болів, що не є хронічними.

Перевага композицій з негайним вивільненням за винаходом для такого застосування полягає в тому, що вони дозволяють швидко лікувати біль на відміну від композицій з уповільненим вивільненням.

Болі, які можна лікувати фармацевтичними композиціями за винаходом, можуть бути викликані будь-якими причинами, наприклад, біль, породжений лікуванням залежності від опіоїдів, раком, аутоімунними захворюваннями, інфекціями і травмами і тому подібним.

Переважно біль, який лікують композицією за винаходом, породжений лікуванням залежності від опіоїдів.

За конкретним способом здійснення винахід відноситься до фармацевтичної композиції згідно з визначенням вище для її застосування в якості лікарського засобу для лікування залежності від опіоїдів.

Короткий опис фігур

На фігурі 1 представлені різні профілі розчинення налбуфіна залежно від pH.

На фігурі 2 представлена процентна доля розчиненого налбуфіна залежно від часу для композиції з прикладу 5 в різних умовах проведення випробування.

Приклади

Отримання фармацевтичних композицій у формі пігулок.

Нижче описані композиції і способи отримання 9 типів композицій (приклад 1, приклад 2, приклад 3, приклад 4, приклад 5, приклад 6, приклад 7, приклад 8, приклад 9) :

Приклад 1: пігулки зі вмістом 30 міліграм

Склад

Початкові матеріали	Вміст (міліграм)	%
Налбуфін/HCl	30,00	4,69
Повідон (PVP)	242,01	37,80
Манітол (грануляційна основа)	349,49	54,58
Кросповідон	12,81	2,00
Колоїдний безводний двоокис кремнію	0,64	0,10
Стеарилфумарат натрію	3,20	0,50
Тальк	2Д4	0,33
Всього	640,29	100

Ця композиція була отримана в результаті виконання наступних операцій :

- зважування початкових матеріалів (ваги);
 - змішування налбуфіна, очищеної води і повідону (гвинтовий змішувач);
 - розчинення суміші і комплексоутворювання (псевдозріджений шар GPCG3, Wiirster і перистальтичний насос);
 - покриття манітолу сумішшю і висушування покритого таким чином манітолу з отриманням гранул;
 - просіювання гранул (сито з діаметром отворів 600 мкм, вібраційне сито, сита 630, 500 і 400 мкм);
 - змазування гранул додаванням тальку (змішувач Erweka і кубічний резервуар на 8 л) ;
 - змішування і змазування гранул манітолом, повідоном, кросповідоном, колоїдним безводним двоокисом кремнію і стеарилфумаратом натрію (змішувач Erweka і кубічний резервуар на 8 л);
 - отримання пігулок з суміші (поворотний прес SVIAC RP2080, пуансон 13 мм).
- Приклад 2: пігулки зі вмістом 30 міліграм

Склад

Початкові матеріали	Вміст (міліграм)	%
Налбуфін/HCl	30,00	18,65
Тальк	4,47	2,70
Колоїдний безводний двоокис кремнію	0,74	0,45
Авісель PH 200 (Avicel PH 200) (грануляційна основа)	23,17	14,00
Таблетоза 80 (Tablettose 80) (грануляційна основа)	79,44	48,00
Повідон	7,45	4,50
Стеарат магнію	0,74	0,45
Сепіфільм LP 014 (Sepifilm LP014)	14,89	9,00
Кросповідон	3,72	2,25
Спирт 96° Surfin Pharmaceutical composition	-	-
Очищена вода	-	-
Всього	320,15	100,00

- Ця композиція була отримана в результаті виконання наступних операцій :
- 5 - зважування початкових матеріалів (ваги);
 - змішування налбуфіна, тальку і Tablettose® і Avicel®;
 - отримання зв'язуючого розчину змішуванням повідону і очищеної води;
 - розпорошення зв'язуючого розчину на першу суміш з отриманням грануляту;
 - висушування отриманого грануляту в псевдозрідженому шарі;
 - 10 - змазування додаванням стеарату магнію і колоїдного безводного двоокису кремнію;
 - гомогенізація і додавання до грануляту;
 - пряме пресування суміші;
 - приготування суспензії для покриття плівкою: Sepifilm® LP014 і спирт;
 - покриття плівкою, потім висушування.
 - 15 Приклад 3: пігулки зі вмістом 10 міліграм
 - Склад

Початкові матеріали	Вміст (міліграм)	%
Налбуфін/HCl	10,00	11,86
Авісель PH 200 (Avicel® PH 200) (мікрокристалічна целюлоза) (грануляційна основа)	15,54	18,43
Тальк	1,54	1,83
Таблетоза 80 (Tablettose® 80) (агломерований моногідрат а-лактози) (грануляційна основа)	44, 94	53,28
Стеарат магнію	0,39	0,46
Аеросил 200 (Aerosil® 200) (двоокис кремнію)	0,39	0,46
PVP K30	3,85	4,56
Сепіфільм LP 014 (Sepifilra LP014) (покриття оболонкою)	7,70	9,13
Всього	84,70	100,00

- Ця композиція була отримана в результаті виконання наступних операцій:
- 20 - зважування початкових матеріалів (ваги);
 - гомогенізація в кубічному змішувачі (8 л), 5 хвилин при 150 об/хв. (налбуфін, Avicel® PH 200, тальк, Aerosil® 200, Tablettose® 80 і PVP K30);
 - змазування суміші стеаратом магнію впродовж 1 хвилини при 150 об/хв.;
 - пресування суміші на Korsch (G009, діаметр 9);
 - 25 - приготування розчину для покриття плівкою з Sepifilm LP014 і очищеної води на магнітній пластинці;
 - нанесення водного покриття на спресовану суміш на LAF GPCG 1.
 - Приклад 3-1: пігулки зі вмістом 50 міліграм

Склад

Початкові матеріали	Вміст (міліграм)	%
Налбуфін/HCl	51,60	20,55
Авісель PH 200 (Avicel® PH 200) (мікрокристалічна целюлоза) (грануляційна основа)	119,35	47,53
PVP CL	12,50	4,98
Лактоза	55,30	22,02
Стеарат магнію	1,25	0,50
Ароматизатор	10,01	3,98
Сепіфільм IR 777 (Sepifilm IR 777))	1,08	0,44
Всього	251,09	100,00

Ця композиція була отримана в результаті виконання наступних операцій :

- 5 - зважування початкових матеріалів (ваги);
 - гомогенізація в кубічному змішувачі (8 л), 5 хвилин при 150 об/хв. (налбуфін, Avicel®, лактоза, PVP CL і ароматизатор);
 - змазування суміші стеаратом магнію впродовж 1 хвилини при 150 об/хв.;
 - пресування суміші на Korsch (G009, діаметр 9);
 10 - приготування розчину для покриття плівкою з Sepifilm IR 777, очищеної води і ароматизатора на магнітній пластинці;
 - нанесення водного покриття на спресовану суміш на LAF GPCG 1.
 Приклад 4: гранули зі вмістом 10 міліграм
 Склад

15

Початкові матеріали	Вміст (міліграм)	%
Налбуфін/HCl	10,00	1,99
Маскуючий ароматизатор	146,72	29,20
PEG (ПЕГ) 400	139,71	27,80
Сукралоза (підсолоджувач)	18,54	3,69
Карамелевий ароматизатор	12,84	2,56
Неузілін UFL2 (Neusilin UFL2) (грануляційна основа)	107,00	21,29
Повідон K30 (PVP)	32, 61	6,49
Сепіфільм LP 014 (Sepifilm LP014)	32,60	6,49
Тальк	2,50	0,50
Всього	502,52	100,00

Ця композиція була отримана в результаті виконання наступних операцій:

- 20 - зважування початкових матеріалів (ваги);
 - диспергування ПЕГ 400, налбуфіна, сукралози, маскуючого ароматизатора, карамелевого ароматизатора в етанолі (змішувач);
 - просочення (змішувач і перистальтичний насос) неузіліну (Neusilin UFL2) цією сумішшю, калібрування (ротор, що коливається) і висушування (осушувач з псевдозрідженим шаром, розпорошувальний резервуар згори);
 25 - додавання PVP 30 і очищеної води і гранулювання отриманої суміші (осушувач з псевдозрідженим шаром, розпорошувальний резервуар згори);
 - калібрування гранул (ротор, що коливається, і сито 800 мкм);
 - додавання Sepifilm LP014 і води для покриття часток плівкою і висушування (гранулятор з псевдозрідженим шаром, резервуар Wurster);
 - змазування покритих плівкою часток тальком (кубічний змішувач) .
 30 Приклад 5: пігулки зі вмістом 30 міліграм

Початкові матеріали	Склад композиції, кількість (міліграм)	% за вагою
Налбуфін	30,00	20,31
PVP K30	9,83	6,65
Поліпластдон Ікс Ел-10 (Polyplasdone XL-10)	3,52	2,38
Авісель РН 200 (Avicel PH 200)	1,19	1,76
Таблетоза 80 (Tablettose® 80)	91,85	62,16
Аеросил 200 (Aerosil® 200)	0,14	0,10
Стеарат магнію	0,71	0,48
Тальк	2,83	1,92
Сепіфільм LP 014 (Sepifilm LP014)	7,11	4,81
Очищена вода	-	-
Всього	147,75	100,00

Ця композиція була отримана в результаті виконання наступних операцій :

- зважування початкових матеріалів (ваги);
- змішування налбуфіна, тальку і Tablettose® (грануляційна основа);
- отримання зв'язуючого розчину змішуванням очищеної води і PVP K30;
- розпорошення зв'язуючого розчину на першу суміш з отриманням грануляту;
- висушування отриманого грануляту в псевдозрідженому шарі;
- змішування Avicel®, Aerosil® і Polyplasdone XL, гомогенізація і додавання до грануляту;
- змазування суміші додаванням стеарату магнію;
- пряме пресування суміші;
- приготування суспензії для покриття плівкою: Sepifilm® LP014 і очищена вода;
- покриття плівкою, потім висушування.

Приклад 6: Порівняльне дослідження часу руйнування пігулок з композицією із застосуванням різних грануляційних основ

Заміна Таблетози 80 (Tablettose 80) гліцерофосфатом кальцію

Початкові матеріали	Пігулки з оболонкою			
	г	міліграм	%	Отримано міліграм
Налбуфін	63,978	30,865	20,659	30,947
Тальк	5,880	2,837	1,899	2,844
Гліцерофосфат кальцію	190,522	91,913	61,520	92,157
PVP K30, 25%	20,398	9,840	6,586	9,867
Поліпластдон Ікс Ел-10 (Polyplasdone XL-10)	8,130	3,922	2,625	3,932
Авісель РН 200 (Avicel PH 200)	4,067	1,962	1,313	1,967
Аеросил 200 (Aerosil® 200)	0,332	0,160	0,107	0,160
Стеарат магнію	1,634	0,788	0,528	0,790
Сепіфільм LP 014 (Sepifilm LP014)	14,750	7,116	4,763	7,135
Очищена вода	132,72	-	-	-
Всього	309,690	149,40	100,00	149,80

Кількості початкових матеріалів дуже близькі до таких композицій з прикладу 5. У цій композиції пігулок, покритих оболонкою, була змінена тільки грануляційна основа.

Були випробувані пігулки з композиції, приведеної вище, і пігулки з композиції з прикладу 5.

Їх піддали постійному перемішуванню в апараті для розчинення в середовищі з температурою, яка підтримувалася на рівні 37,0 °C (+/- 0,5 °C). Поршневим насосом і приладдям для відбору проб проби відбирали через 5, 10, 15, 30 і 60 хвилин. Потім відібрані проби аналізували методом ВЕЖХ.

Були встановлені наступні умови розчинення:

- апарат 1 згідно з вимогами Фармакопеї США (USP <711>) (апарат з кошиками)
- Швидкість обертання : 50 об/хв.
- Середовище розчинення : HCl 0,1N
- Об'єм: 500 мл
- Матеріал для випробування: одна пігулка зі вмістом 30 міліграм.

Час руйнування цих пігулок, покритих оболонкою, складає більше 8 годин 30 хв.

Час руйнування в тих же умовах випробування для пігулок з прикладу 5 складає від 5 до 8 хвилин.

Приклад 7: Дослідження розчинення в середовищах з різним показником рН

Умови проведення випробувань були ідентичними умовам, які були створені при попередньому порівняльному дослідженні.

В ході цього дослідження були випробувані ряд середовищ з різними показниками рН : HCl 0,1N, рН 1, 2; 4, 5 і 6, 8 (Фіг. 1).

Було встановлено, що рН і природа середовища практично не робили впливу на профіль розчинення композиції.

Приклад 8: Розчинність композицій

Підвищення біодоступності композицій оцінювали залежно від розчинення фармацевтичної форми.

Форма з негайним вивільненням є формою, в якій кількості речовини, що вивільняється, складає щонайменше 75% впродовж сорока п'яти хвилин ("Керівництво для промисловості по тестуванню розчинення твердих дозованих форм негайного вивільнення 1997, Управління по контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами (FDA), Центр оцінки і дослідженні біопрепаратів (CDER)"). Виміром розчинення були отримані профілі розчинення різних композицій.

Для цієї мети був використаний апарат для розчинення, оснащений лопатями. Композиції піддавали постійному перемішуванню при 50 об/хв. в резервуарі, що містить 500 мл очищеної води, температура якої підтримувалася на рівні 37 °С.

Відбір проб проводили у встановлені періоди часу впродовж 1 години, потім проби аналізували методом ВЕРХ з виявленням в ультрафіолетовій області при довжині хвилі 285 нм.

Композиція з прикладу 1

	Час (хв.)	5	15	30	45
% розчинення	Налбуфін	84	96	97	97

Композиція з прикладу 3

	Час (хв.)	5	15	30
% розчинення	Налбуфін	84	93	96

Композиція з прикладу 4

	Час (хв.)	5	10	15
% розчинення	Налбуфін	97	99	98

Як показують результати цих дослідів, представлені різні композиції, які були спеціально розроблені для забезпечення дуже швидкого розчинення, відповідають визначенню.

Приклад 9: Фармакокінетичне дослідження

Дослідження фази 1, відкрите, в двох варіантах, було проведено на наступних композиціях:

- пероральна композиція з прикладу 1 (пігулки зі вмістом 30 міліграм);
- внутрішньовенна форма (ВВ) налбуфіна, що приймається перорально.

Проведене дослідження включало введення одноразової дози 8 здоровим добровольцям чоловічої статі натщесерце (4 добровольці на варіант). Заміряли різні параметри: T_{max} (час, після закінчення якого розчиняється максимальна кількість композиції), C_{max} (максимальна розчинена кількість композиції) і AUC (поверхня під кривою залежності концентрація/ час). Були отримані наступні результати:

Таблиця 1

T_{max} на базі середніх значень

Композиція	T _{max} (година)
Тверда пероральна форма з прикладу 1, 30 міліграм	1,25
Пероральний розчин, 30 міліграм (для порівняння) форма для ВВ введення, що приймається перорально	0,75

Можна відмітити, що показник T_{max} злегка зміщений у твердої пероральної форми за винаходом в порівнянні з рідким розчином налбуфіна.

Таблиця 2

Фармакокінетичні параметри, середньоарифметичне значення

Композиція	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (година)	AUC _t (нг/мл* годину)	AUC _{inf} (нг/мл* годину)
Тверда пероральна форма з прикладу 1, 30 міліграм	7,91	1,21	30,93	38,08
Пероральний розчин, 30 міліграм (для порівняння) форма для ВВ введення, що приймається перорально	9,34	0,71	33,06	39,07

- 5 Можна відмітити, що без урахування легкого зміщення показника T_{max} фармакокінетичні параметри у твердої форми за винаходом порівнянні з такими у перорального розчину.

Таблиця 3

Відносна біодоступність (на базі середньоарифметичного значення, стандартизованого за дозою)

Композиція	C _{max} , відношення	AUC _t , відношення	AUC _{inf} , відношення
Тверда пероральна форма з прикладу 1, 30 міліграм/ пероральний розчин, 30 міліграм (для порівняння)	0,85	0,95	0,97

Таблиця 4

Фармакокінетичні параметри, середньометричне значення

Композиція	C _{max} (нг/мл)	AUC _t (нг/мл* годину)	AUC _{inf} (нг/мл* годину)
Тверда пероральна форма з прикладу 1, 30 міліграм	6,72	26,22	31,80
Пероральний розчин, 30 міліграм (для порівняння)	8,63	29,72	34,47

Таблиця 5

Відносна біодоступність (на базі середньометричного значення, стандартизованого за дозою)

Композиція	C _{max} , відношення	AUC _t , відношення	AUC _{inf} , відношення
Тверда пероральна форма з прикладу 1, 30 міліграм/ пероральний розчин, 30 міліграм (для порівняння)	0,78	0,88	0,92

10

Ці дані показують, що біодоступність випробуваної твердої пероральної форми близька до такої, як зафіксована у формі для ВВ, що приймається перорально; відзначається легке зміщення показника T_{max}, але вивільнення залишається дуже швидким, і це не зменшує шуканий терапевтичний ефект.

15

Приклад 10: Дослідження порівняно з пероральним стандартним розчином

Результати попереднього дослідження порівняли з даними, узятими з бібліографії. На підставі лінійності дози, що вводиться, були отримані наступні значення:

Таблиця 6

Фармакокінетичні параметри (середньоарифметичне значення (доза, стандартизована по 30 міліграм))

Композиція	C _{max} (нг/мл)	AUC _t (нг/мл* годину)	AUC _{inf} (нг/мл* годину)
Тверда пероральна форма з прикладу 1, 30 міліграм	7,91	30,93	38,08
Пероральний розчин налбуфіна, 30 міліграм	6,88	30,93	34,25

Таблиця 7

Відносна біодоступність (на базі середньоарифметичного значення, стандартизованого за дозою 30 міліграм)

Композиція	C _{max} , відношення	AUC _t , відношення	AUC _{inf} , відношення
Тверда пероральна форма з прикладу 1, 30 міліграм/ пероральний розчин, 30 міліграм (для порівняння)	1, 15	1,00	U1

Таблиця 8

Фармакокінетичні параметри (середньоеометричне значення, стандартизоване за дозою 30 міліграм)

Композиція	C _{max} (нг/мл)	AUC _t (нг/мл* годину)	AUC _{inf} (нг/мл* годину)
Тверда пероральна форма з прикладу 1, 30 міліграм	6,72	26,22	31,8ф
Пероральний розчин налбуфіна, 30 міліграм	6,24	28,15	31,57

Таблиця 9

Відносна біодоступність (на базі середньоеометричного значення, стандартизованого за дозою 30 міліграм)

Тверда пероральна форма з прикладу 1, 30 міліграм/пероральний розчин, 30 міліграм (для порівняння)	1,08	0,93	1,01
--	------	------	------

- 5 На підставі середньоеометричних даних заявлена біодоступність перорального розчину налбуфіна порівняна з такою, як відмічена для твердої форми.
- Приклад 11: Дослідження порівняно з пероральним стандартним розчином
- Друге дослідження фази 1, в одному варіанті, було проведено на пероральній композиції з прикладу 2 (пігулки зі вмістом 30 міліграм)
- 10 Це дослідження полягало у введенні одноразової дози 30 міліграм налбуфіна 12 здоровим добровольцям чоловічої статі натщесерце. Заміряли різні параметри: T_{max} (час, після закінчення якого розчиняється максимальна кількість композиції), C_{max} (максимальна розчинена кількість композиції) і AUC (поверхня лід кривою залежності концентрація/час).
- 15 Отримані результати порівняли з даними, отриманими при дослідженні прикладу 9 для форми налбуфіна для внутрішньовенного введення (ВВ), що приймається перорально.

Композиція	C _{max} (нг/мл)	T _{max} (година)	AUC _{inf} (нг/мл*годину)
Тверда пероральна форма з прикладу 2, 30 міліграм	12,2	2, 63	38,1
Пероральний рідкий розчин, 30 міліграм (для порівняння)	9,3	3,11	39,1

Тут також отримані схожі показники. Помітно, що значення C_{max} і AUC близькі. T_{max} коротше для композиції з прикладу 2.

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Пероральна фармацевтична композиція з негайним вивільненням у формі 30 мг пігулки, що містить (%):

Налбуфін/HCl	18,65
Тальк	2,70
Колоїдний безводний двоокис кремнію	0,45
Авісель PH 200 (Avicel PH 200) (грануляційна основа)	14,00
Таблетоза 80 (Tablettose 80) (грануляційна основа)	48,00
Повідон	4,50
Стеарат магнію	0,45
Сепіфільм LP 014 (Sepifilm LP 014)	9,00
Кросповідон	2,25

10 2. Пероральна фармацевтична композиція з негайним вивільненням у формі 30 мг пігулки, що містить (%):

Налбуфін/HCl	4,69
Повідон	37,80
Манітол (грануляційна основа)	54,58
Кросповідон	2,00
Колоїдний безводний двоокис кремнію	0,10
Стеарилфумарат натрію	0,50
Тальк	0,33

3. Пероральна фармацевтична композиція з негайним вивільненням у формі 10 мг пігулки, що містить (%):

Налбуфін/HCl	11,86
Авісель PH 200 (Avicel PH 200)(мікрокристалічна целюлоза) (грануляційна основа)	2,70
Тальк	1,83
Таблетоза 80 (Tablettose 80) агломерований моногідрат α-лактози(грануляційна основа)	53,28
Стеарат магнію	0,46
Аеросил 200 (Aerosil 200) (двоокис кремнію)	0,46
PVP K30	4,56
Сепіфільм LP 014 (Sepifilm LP 014) (покриття оболонкою)	9,13

15 4. Пероральна фармацевтична композиція з негайним вивільненням у формі 50 мг пігулки, що містить (%):

Налбуфін/HCl	20,55
Авісель PH 200 (Avicel PH 200) (мікрокристалічна целюлоза) (грануляційна основа)	47,53
PVP CL	4,98

Лактоза	22,02
Стеарат магнію	0,50
Ароматизатор	3,98
Сепіфільм IR 777 (Sepifilm IR 777)	0,44

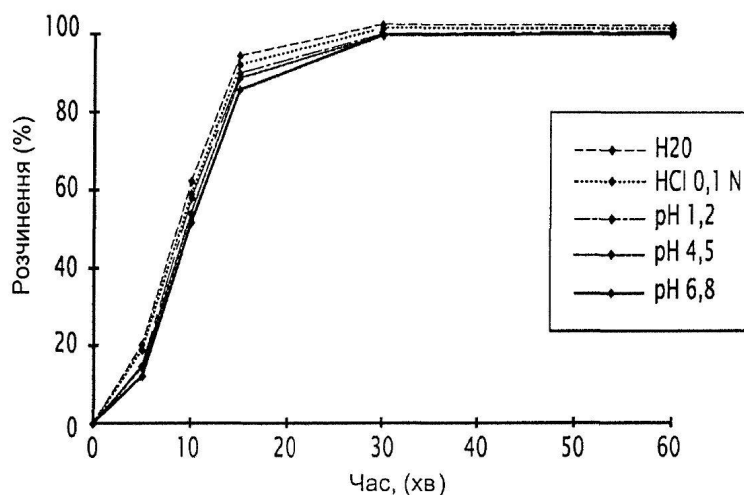
5. Пероральна фармацевтична композиція з негайним вивільненням у формі 10 мг пігулки, що містить (%):

Налбуфін/НСІ	1,99
Маскувальний ароматизатор	29,20
РЕГ (ПЕГ) 400	27,80
Сукралоза (підсолоджувач)	3,69
Карамельний ароматизатор	2,56
Неузільн UFL2 (Neusilin UFL2)	
(грануляційна основа)	21,29
Повідон К30 (PVP)	6,49
Сепіфільм LP 014 (Sepifilm LP 014)	6,49
Тальк	0,50

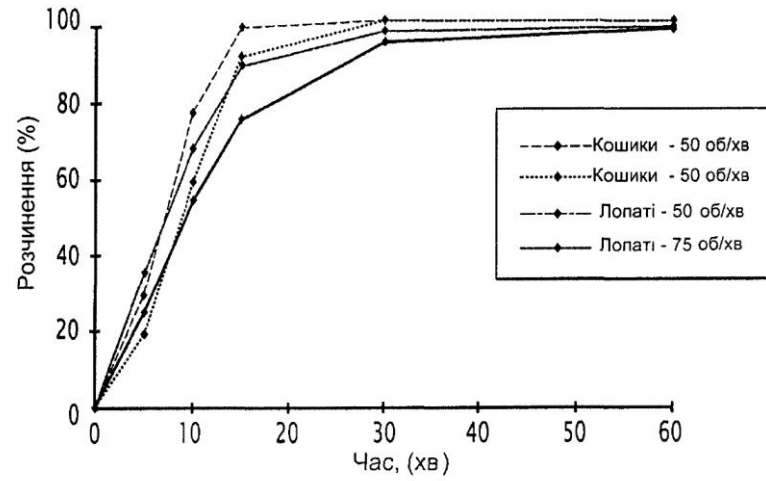
6. Пероральна фармацевтична композиція з негайним вивільненням у формі 30 мг пігулки, що містить (%):

Налбуфін/НСІ	20,31
PVP K30	6,65
Поліпластдон Ікс Ел-10	
(Polyplasdone XL-10)	2,38
Авісель РН 200 (Avicel PH 200)	1,76
Таблетоза 80 (Tablettose 80)	62,16
Аеросил 200 (Aerosil 200)	0,10
Стеарат магнію	0,48
Тальк	1,92
Сепіфільм LP 014 (Sepifilm LP 014)	4,81

5 7. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-6, для лікування болю, який породжений лікуванням залежності від опіоїдів.



Фіг. 1



Фіг. 2

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601