



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **100966** (13) **C2**

(51) МПК (2013.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/00**

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

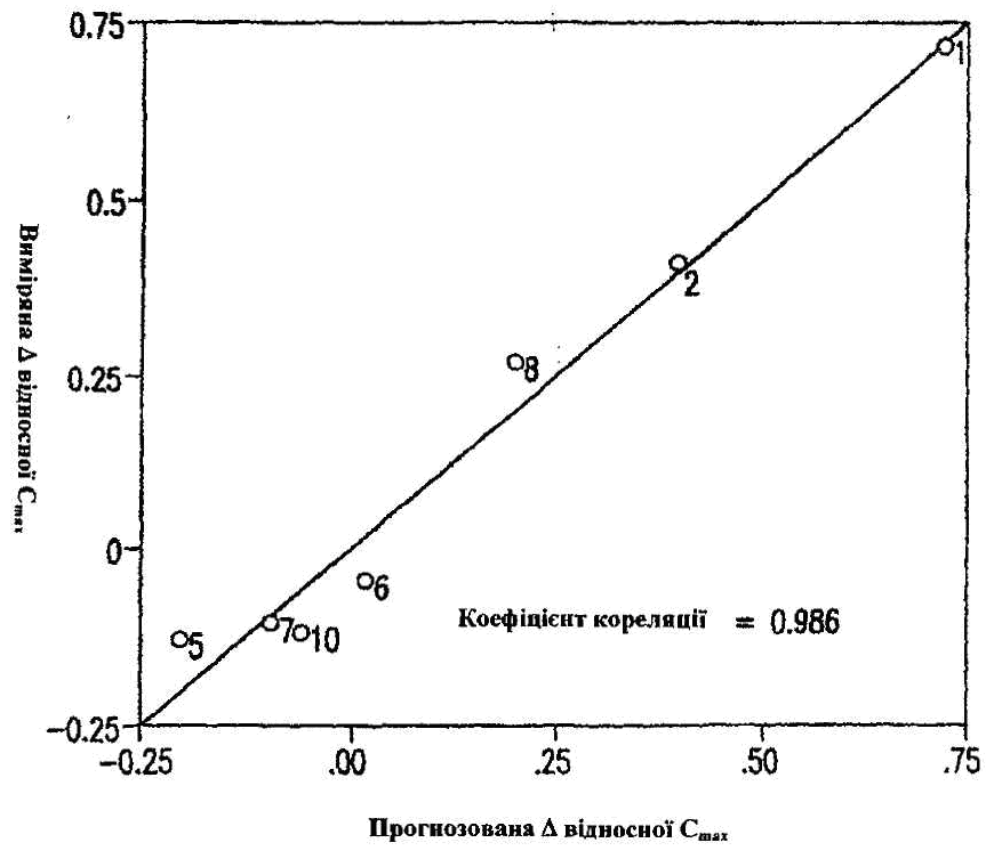
<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2007 12396</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Цзюй Тчжучі Р. (US), Давіла Клаудія М. (US), Енг Кевін Р. (US), Гао І. (US), Густавсон Лінда Е. (US), Джайраман Шьямала К. (US), Леблонд Девід (US), Лі Деніс Й. (US), Чжу Тун (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>07.04.2006</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ЕББОТТ ЛЕБОРЕТРИЗ, Dept. 377 Bldg AP6A-1, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-6008, United States of America (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.02.2013</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>60/669,699</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>WO 2004/0545680 A; 01.07.2004 US 2003/077297 A1; 24.04.2003 GB 1 415 295 A; 26.11.1975</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>08.04.2005</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.06.2008, Бюл.№ 11</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.02.2013, Бюл.№ 4</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ <b>РСТ/US2006/013121, 07.04.2006</b>	

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ОСНОВІ 2-[4-(4-ХЛОРБЕНЗОІЛ)ФЕНОКСИ]-2-МЕТИЛПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ СОЛЕЙ**

**(57) Реферат:**

Представлений винахід стосується пероральних композицій з модифікованим вивільненням, що містять активну речовину, де активна речовина є сіллю 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метилпропіонової кислоти з холіном, та де композиція містить принаймні одне кишковорозчинне покриття.

UA 100966 C2



Фіг. 1

## Галузь винаходу

Даний винахід стосується твердих лікарських форм, що містять принаймні одну з 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солей 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти або забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти.

## Передумови винаходу

2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти 1-метилетиловий ефір, також відомий як "фенофібрат", із сімейства фібратів, є речовиною, що регулює обмін ліпідів. Фенофібрат описаний, наприклад, у патентах США №№ 3 907 792, 4 895 726, 6 074 670 і 6 277 405. Фенофібрат є наявним у продажу у багатьох різних лікарських препаратах і використовується у лікуванні ендогенних гіперліпідемій, гіперхолестеринемій і гіпертригліцеридемій у дорослих. Активним метаболітом фенофібрату є 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонова кислота, яка також відома як фенофіброєва кислота.

Однією з проблем, пов'язаних із фібратами, такими як фенофібрат, є те, що ці сполуки є гідрофобними і погано розчинними у воді. Таким чином, біодоступність цих сполук (тобто їхнє всмоктування у шлунково-кишковому тракті) може бути низькою. Внаслідок гідрофобної природи і поганої розчинності фенофібрату у воді всмоктування фенофібрату у шлунково-кишковому тракті людини підвищується після приймання людиною їжі (у порівнянні з тим, коли людина приймає фенофібрат перорально натщесерце). Цей харчовий ефект є небажаним, коли порівнювати біодоступність фенофібрату за умов ситості і натщесерце. Крім того, для лікарських препаратів, що мають харчовий ефект, проблемою є згода людини, тому що пацієнт повинен узгоджувати приймання ліків із споживанням їжі. Останнім часом були використані складні технології, щоб подолати проблеми харчового ефекту, пов'язані з фенофібратом.

На противагу фенофібрату, фенофіброєва кислота має вищу розчинність у ділянці тонкого кишечника. Однак ця збільшена розчинність могла спричинити проблеми, пов'язані з контролюванням доставки фенофіброєвої кислоти, солей фенофіброєвої кислоти або забуференої фенофіброєвої кислоти (наприклад, потенціал для  $C_{\max}$  перевищуватиме допустимі (затверджені) межі для референтного лікарського препарату, що містить фенофібрат). Наприклад, лікарські форми з негайним вивільненням, що містять аморфну фенофіброєву кислоту, описані, наприклад, у заявці на патент США № 2005/0148594. Як повідомляється в ній, лікарські форми, які містять аморфну фенофіброєву кислоту, при застосуванні у людини демонструють біодоступність, що є вдвічі вищою за біодоступність капсульної лікарської форми, яка містить фенофібрат, описаної у прикладі 6 зазначеної опублікованої заявки. Внаслідок цього, з огляду на вищезгадану описану різницю у розчинності, активний інгредієнт, а саме фенофібрат, просто не може бути замінений на фенофіброєву кислоту у таких лікарських формах. Таким чином, у даній галузі існує потреба у твердих лікарських формах, які містять фенофіброєву кислоту, солі фенофіброєвої кислоти і/або забуферену фенофіброєву кислоту, де вивільнення фенофіброєвої кислоти, солей фенофіброєвої кислоти і/або буферних розчинів фенофіброєвої кислоти контролюється у такий спосіб, що коли зазначену тверду лікарську форму вводять пацієнту, то  $C_{\max}$  зазначеної твердої лікарської форми не перевищує 125 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату, який містить фенофібрат. Коли  $C_{\max}$  зазначених твердих лікарських форм не перевищує 125 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату, тоді можна було б очікувати, що зазначені тверді лікарські форми могли б забезпечити порівнянний профіль безпеки по відношенню до референтного лікарського препарату. З міркувань ефективності, у даній галузі також існує потреба у твердих лікарських формах фенофіброєвої кислоти, солей фенофіброєвої кислоти і/або буферних розчинів фенофіброєвої кислоти, що демонструють AUC, подібну до AUC таких референтних лікарських препаратів.

Крім того, у даній галузі існує потреба у твердих лікарських формах фенофіброєвої кислоти, солей фенофіброєвої кислоти і/або забуференої фенофіброєвої кислоти, які демонструють відсутність значного харчового ефекту при введенні пацієнту за умов ситості або натщесерце. Такі тверді лікарські форми могли б поліпшити згоду пацієнта, даючи пацієнту гнучкість у прийманні зазначеної твердої лікарської форми або за умов ситості, або натщесерце. Однак час і ресурси, необхідні для розробки цих твердих лікарських форм, є значними. Тверді лікарські форми потребують дослідження на придатній експериментальній моделі на тваринах і/або на людях. У випадку, коли твердій лікарській формі не вдається досягнути придатних  $C_{\max}$  і/або AUC, може бути необхідним подальший цикл досліджень *in vitro* та *in vivo*. Отже, для фахівців у даній галузі було б корисним, якби могли бути розроблені одна або більше моделей, щоб описати взаємозв'язок і забезпечити кореляцію між властивістю *in vitro* твердої лікарської форми та відповіддю *in vivo* (такою як, наприклад, харчовий ефект, біоеквівалентність і  $C_{\max}$ ).

Такі моделі зменшили б кількість часу і ресурсів, необхідних для розробки таких твердих лікарських форм. Крім того, такі моделі можуть забезпечити розробника рецептур інструкцією щодо розробки і скринінгу твердих лікарських форм.

Стислий опис винаходу

5 В одному аспекті даний винахід стосується твердої лікарської форми, що містить активну речовину, де активна речовина є принаймні однією з 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солі 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти або забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, де відсоток лікарської форми, розчиненої у розчиненні *in vitro* при єдиному pH, становить: (а) менше ніж, або дорівнює, 70 % через тридцять (30) хвилин; (b) принаймні 0,9 % через тридцять (30) хвилин і менше ніж, або дорівнює, 70 % через тридцять (30) хвилин; (c) менше ніж, або дорівнює, 80 % через шістдесят (60) хвилин; (d) принаймні 7,0 % через шістдесят (60) хвилин і менше ніж, або дорівнює, 80 % через шістдесят (60) хвилин; (e) принаймні 0,9 % і менше ніж, або дорівнює, 70 % через тридцять (30) хвилин і становить принаймні 7,0 % і менше ніж, або дорівнює, 80 % через шістдесят (60) хвилин; (f) менше ніж, або дорівнює, 90 % через дев'яносто (90) хвилин; або (g) принаймні 0,9 % і менше ніж, або дорівнює, 70 % через тридцять (30) хвилин, принаймні 7,0 % і менше ніж, або дорівнює, 80 % через шістдесят (60) хвилин і менше ніж, або дорівнює, 90 % через дев'яносто (90) хвилин.

20 Описана вище лікарська форма (а саме, (a)–(g)), після застосування у людини за умов натщесерце, демонструє  $C_{\max}$ , що не перевищує 125 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату. Зокрема,  $C_{\max}$  описаної вище лікарської форми (а саме (a)–(o)) після застосування у людини за умов натщесерце становить (1) менше ніж  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (2) принаймні 125 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (3) принаймні 120 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (4) принаймні 115 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (5) принаймні 110 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (6) принаймні 105 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (7) принаймні 100 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (8) принаймні 95 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (9) принаймні 90 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (10) принаймні 85 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; або (11) принаймні 80 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату.

30 Крім того, AUC описаної вище лікарської форми (а саме, (a)–(g)), після застосування у людини за умов натщесерце, становить (1) принаймні 65 % AUC референтного лікарського препарату; (2) принаймні 70 % AUC референтного лікарського препарату; (3) принаймні 75 % AUC референтного лікарського препарату; (4) принаймні 80 % AUC референтного лікарського препарату; (5) принаймні 85 % AUC референтного лікарського препарату; (6) принаймні 90 % AUC референтного лікарського препарату; (7) принаймні 95 % AUC референтного лікарського препарату; (8) принаймні 100 % AUC референтного лікарського препарату; (9) принаймні 105 % AUC референтного лікарського препарату; (10) принаймні 110 % AUC референтного лікарського препарату; (11) принаймні 115 % AUC референтного лікарського препарату; або (13) принаймні 125 % AUC референтного лікарського препарату.

45 В іншому аспекті даний винахід стосується твердої лікарської форми, що містить активну речовину, де активна речовина є принаймні однією з 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солі 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти або забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, де відсоток лікарської форми, розчиненої у розчиненні *in vitro* при єдиному pH, (a) через 0,5 години становить принаймні 15,0 % і становить менше ніж, або дорівнює, 57,0 %; (b) через одну (1) годину становить принаймні 40,0 % і менше ніж, або дорівнює, 70,0 %; або (c) через 0,5 години становить принаймні 15,0 % і становить менше ніж, або дорівнює, 57,0 %, і через одну (1) годину становить принаймні 40,0 % і менше ніж, або дорівнює, 70,0 %, і крім того, де профіль розчинення зазначеної твердої лікарської форми підпорядковується кореню квадратному від часу.

50 Описана вище лікарська форма, після застосування у людини за умов натщесерце, становить (1) принаймні 65 % AUC референтного лікарського препарату; (2) принаймні 70 % AUC референтного лікарського препарату; (3) принаймні 75 % AUC референтного лікарського препарату; (4) принаймні 80 % AUC референтного лікарського препарату; (5) принаймні 85 % AUC референтного лікарського препарату; (6) принаймні 90 % AUC референтного лікарського препарату; (7) принаймні 95 % AUC референтного лікарського препарату; (8) принаймні 100 % AUC референтного лікарського препарату; (9) принаймні 105 % AUC референтного лікарського препарату; (10) принаймні 110 % AUC референтного лікарського препарату; (11) принаймні

115 % AUC референтного лікарського препарату; (12) принаймні 120 % AUC референтного лікарського препарату; або (13) принаймні 125 % AUC референтного лікарського препарату.

Крім того, AUC описаної вище лікарської форми після застосування у людини за умов натщесерце становить (1) принаймні 65 % AUC референтного лікарського препарату; (2) принаймні 70 % AUC референтного лікарського препарату; (3) принаймні 75 % AUC референтного лікарського препарату; (4) принаймні 80 % AUC референтного лікарського препарату; (5) принаймні 85 % AUC референтного лікарського препарату; (6) принаймні 90 % AUC референтного лікарського препарату; (7) принаймні 95 % AUC референтного лікарського препарату; (8) принаймні 100 % AUC референтного лікарського препарату; (9) принаймні 105 % AUC референтного лікарського препарату; (10) принаймні 110 % AUC референтного лікарського препарату; (11) принаймні 115 % AUC референтного лікарського препарату; (12) принаймні 120 % AUC референтного лікарського препарату; або (13) принаймні 125 % AUC референтного лікарського препарату.

В іншому аспекті даний винахід стосується твердої лікарської форми, що містить активну речовину, де активна речовина є принаймні однією з 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солі 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти або забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, де відсоток лікарської форми, розчиненої у розчиненні *in vitro* при єдиному pH, становить: (а) принаймні 0,9 % і менше ніж, або дорівнює, 62 % через 0,5 години (тридцять (30) хвилин); (b) принаймні 7,0 % і менше ніж, або дорівнює, 71,0 % через одну (1) годину; або (с) принаймні 0,9 % і менше ніж, або дорівнює, 62 % через 0,5 години (тридцять (30) хвилин), і принаймні 7,0 % і менше ніж, або дорівнює, 71,0 % через одну (1) годину.

Описана вище лікарська форма (а саме, (а)–(с)), після застосування у людини за умов натщесерце, демонструє  $C_{\max}$ , що не перевищує 125 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату. Зокрема,  $C_{\max}$  описаної вище лікарської форми (а саме (а)–(о)) після застосування у людини за умов натщесерце становить (1) менше ніж  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (2) принаймні 125 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (3) принаймні 120 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (4) принаймні 115 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (5) принаймні 110 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (6) принаймні 105 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (7) принаймні 100 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (8) принаймні 95 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (9) принаймні 90 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (10) принаймні 85 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; або (11) принаймні 80 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату.

Крім того, AUC описаної вище лікарської форми (а саме, (а)–(с)) після застосування у людини за умов натщесерце становить (1) принаймні 65 % AUC референтного лікарського препарату; (2) принаймні 70 % AUC референтного лікарського препарату; (3) принаймні 75 % AUC референтного лікарського препарату; (4) принаймні 80 % AUC референтного лікарського препарату; (5) принаймні 85 % AUC референтного лікарського препарату; (6) принаймні 90 % AUC референтного лікарського препарату; (7) принаймні 95 % AUC референтного лікарського препарату; (8) принаймні 100 % AUC референтного лікарського препарату; (9) принаймні 105 % AUC референтного лікарського препарату; (10) принаймні 110 % AUC референтного лікарського препарату; (11) принаймні 115 % AUC референтного лікарського препарату; (12) принаймні 120 % AUC референтного лікарського препарату; або (13) принаймні 125 % AUC референтного лікарського препарату.

В іншому аспекті даний винахід стосується твердої лікарської форми, що містить активну речовину, де активна речовина є принаймні однією з 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солі 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти або забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, де відсоток лікарської форми, розчиненої у розчиненні *in vitro* при єдиному pH, через: (а) одну (1) годину становить принаймні 7,0 %; (b) дві (2) години становить принаймні 16,0 %; (с) три (3) години становить принаймні 24,0 %; (d) три з половиною (3,5) години становить принаймні 28,0 %; (е) чотири (4) години становить принаймні 29,0 %; (f) одну (1) годину становить принаймні 7,0 %, і через дві (2) години становить принаймні 16,0 %; (g) одну (1) годину становить принаймні 7,0 %, через дві (2) години становить принаймні 16,0 %, і через три (3) години становить принаймні 24,0 %; (h) одну (1) годину становить принаймні 7,0 %, через дві (2) години становить принаймні 16,0 %, через три (3) години становить принаймні 24,0 %, і через три з половиною (3,5) години становить принаймні 28,0 %; (i) одну (1) годину становить принаймні 7,0 %, через дві (2) години становить принаймні 16,0 %, через три (3) години становить принаймні 24,0 %, через три з половиною (3,5) години становить принаймні 28,0 %, і через чотири (4) години становить принаймні 29,0 %; (j) одну (1) годину становить менше ніж, або дорівнює, 41,0 %; (k) через дві (2) години становить

менше ніж, або дорівнює, 79,0 %; (l) одну (1) годину становить менше ніж, або дорівнює, 41,0 %, і через дві (2) години становить менше ніж, або дорівнює, 79,0 %; (m) одну (1) годину становить від 7,0 % до 41,0 %; (n) дві (2) години становить від 16,0 % до 79,0 %; або (o) одну (1) годину становить від 7,0 % до 41,0 %, і через дві (2) години становить від 16,0 % до 79,0 %.

5 Описана вище лікарська форма (а саме, (a)–(o)), після застосування у людини за умов натщесерце, демонструє  $C_{\max}$ , що не перевищує 125 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату. Зокрема,  $C_{\max}$  описаної вище лікарської форми (а саме (a)–(o)) після застосування у людини за умов натщесерце становить (1) менше ніж  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (2) принаймні 125 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (3) принаймні 120 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (4) принаймні 115 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (5) принаймні 110 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (6) принаймні 105 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (7) принаймні 100 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (8) принаймні 95 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (9) принаймні 90 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (10) принаймні 85 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; або (11) принаймні 80 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату.

10 Крім того, AUC описаної вище лікарської форми (а саме, (a)–(o)) після застосування у людини за умов натщесерце становить (1) принаймні 65 % AUC референтного лікарського препарату; (2) принаймні 70 % AUC референтного лікарського препарату; (3) принаймні 75 % AUC референтного лікарського препарату; (4) принаймні 80 % AUC референтного лікарського препарату; (5) принаймні 85 % AUC референтного лікарського препарату; (6) принаймні 90 % AUC референтного лікарського препарату; (7) принаймні 95 % AUC референтного лікарського препарату; (8) принаймні 100 % AUC референтного лікарського препарату; (9) принаймні 105 % AUC референтного лікарського препарату; (10) принаймні 110 % AUC референтного лікарського препарату; (11) принаймні 115 % AUC референтного лікарського препарату; (12) принаймні 120 % AUC референтного лікарського препарату; або (13) принаймні 125 % AUC референтного лікарського препарату.

20 У ще одному аспекті даний винахід стосується твердої лікарської форми, що містить активну речовину, де активна речовина є принаймні однією з 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солі 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти або забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, де відсоток лікарської форми, розчиненої у розчиненні *in vitro* при єдиному pH, через: (a) одну (1) годину становить принаймні 9,0 %; (b) дві (2) години становить принаймні 21,0 %; (c) три (3) години становить принаймні 34,0 %; (d) три з половиною (3,5) години становить принаймні 39,0 %; (e) чотири (4) години становить принаймні 44,0 %; (f) одну (1) годину становить принаймні 7,0 %, і через дві (2) години становить принаймні 21,0 %; (g) одну (1) годину становить принаймні 9,0 %, через дві (2) години становить принаймні 21,0 %, і через три (3) години становить принаймні 34,0 %; (h) одну (1) годину становить принаймні 9,0 %, через дві (2) години становить принаймні 21,0 %, через три (3) години становить принаймні 34,0 %, і через три з половиною (3,5) години становить принаймні 39,0 %; (i) одну (1) годину становить принаймні 9,0 %, через дві (2) години становить принаймні 21,0 %, через три (3) години становить принаймні 34,0 %, через три з половиною (3,5) години становить принаймні 39,0 %, і через чотири (4) години становить принаймні 44,0 %; (j) одну (1) годину становить від 9,0 % до 41,0 %; (k) дві (2) години становить від 21,0 % до 79,0 %; або (l) одну (1) годину становить від 9,0 % до 41,0 %, і через дві (2) години становить від 21,0 % до 79,0 %.

45 Описана вище лікарська форма (а саме, (a)–(l)), після застосування у людини за умов натщесерце, демонструє  $C_{\max}$ , що не перевищує 125 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату. Зокрема,  $C_{\max}$  описаної вище лікарської форми (а саме (a)–(o)) після застосування у людини за умов натщесерце становить (1) менше ніж  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (2) принаймні 125 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (3) принаймні 120 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (4) принаймні 115 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (5) принаймні 110 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (6) принаймні 105 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (7) принаймні 100 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (8) принаймні 95 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (9) принаймні 90 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; (10) принаймні 85 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату; або (11) принаймні 80 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату.

50 Крім того, AUC описаної вище лікарської форми (а саме, (a)–(l)) після застосування у людини за умов натщесерце становить (1) принаймні 65 % AUC референтного лікарського препарату; (2) принаймні 70 % AUC референтного лікарського препарату; (3) принаймні 75 % AUC референтного лікарського препарату; (4) принаймні 80 % AUC референтного лікарського препарату; (5) принаймні 85 % AUC референтного лікарського препарату; (6) принаймні 90 % AUC референтного лікарського препарату; (7) принаймні 95 % AUC референтного лікарського препарату; (8) принаймні 100 % AUC референтного лікарського препарату; (9) принаймні 105 % AUC референтного лікарського препарату; (10) принаймні 110 % AUC референтного лікарського препарату; (11) принаймні 115 % AUC референтного лікарського препарату; (12) принаймні 120 % AUC референтного лікарського препарату; або (13) принаймні 125 % AUC референтного лікарського препарату.

AUC референтного лікарського препарату; (7) принаймні 95 % AUC референтного лікарського препарату; (8) принаймні 100 % AUC референтного лікарського препарату; (9) принаймні 105 % AUC референтного лікарського препарату; (10) принаймні 110 % AUC референтного лікарського препарату; (11) принаймні 115 % AUC референтного лікарського препарату; (12) принаймні 120 % AUC референтного лікарського препарату; або (13) принаймні 125 % AUC референтного лікарського препарату.

У ще одному аспекті даний винахід стосується твердої лікарської форми, що містить активну речовину, де активна речовина є принаймні однією з 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солі 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти або забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, де зазначена тверда лікарська форма демонструє різницю між розчиненням *in vitro* при подвійному pH і розчиненням *in vitro* при єдиному pH (а) від -10,0 до 17,0; (b) від -10,0 до 9,0; або (c) від -10,0 до 2,0; і, крім того, де зазначене розчинення при подвійному pH і при єдиному pH визначають кожне через дві (2) години. AUC описаної вище твердої лікарської форми при пероральному застосуванні у людини в стані ситості суттєво не відрізняється, коли порівнювати її з AUC зазначеної лікарської форми при пероральному застосуванні у людини в стані натщесерце. Крім того, AUC зазначеної лікарської форми за умов ситості, розділена на AUC зазначеної лікарської форми за умов натщесерце, становить між (а) 0,7 і 1,43; або (b) 0,80 і 1,25. Додатково, описана вище лікарська форма після застосування у людини за умов натщесерце демонструє  $C_{max}$ , що не перевищує 125 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату. Зокрема,  $C_{max}$  описаної вище лікарської форми після застосування у людини за умов натщесерце становить (1) менше ніж  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; (2) принаймні 125 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; (3) принаймні 120 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; (4) принаймні 115 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; (5) принаймні 110 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; (6) принаймні 105 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; (7) принаймні 100 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; (8) принаймні 95 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; (9) принаймні 90 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; (10) принаймні 85 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; або (11) принаймні 80 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату.

У ще одному аспекті даний винахід стосується твердої лікарської форми, що містить активну речовину, де активна речовина є принаймні однією з 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солі 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти або забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, де зазначена тверда лікарська форма має прогнозовану  $\Delta$  відносної  $C_{max}$  від (а) -0,2 до +0,8; або (b) від -0,2 до +0,2. AUC описаної вище твердої лікарської форми при пероральному застосуванні у людини в стані ситості суттєво не відрізняється, коли порівнювати її з AUC зазначеної лікарської форми при пероральному застосуванні у людини в стані натщесерце. Крім того, AUC зазначеної лікарської форми за умов ситості, розділена на AUC зазначеної лікарської форми за умов натщесерце, становить між (а) 0,7 і 1,43; або (b) 0,80 і 1,25. Додатково, описана вище лікарська форма після застосування у людини за умов натщесерце демонструє  $C_{max}$ , що не перевищує 125 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату. Зокрема,  $C_{max}$  описаної вище лікарської форми після застосування у людини за умов натщесерце становить (1) менше ніж  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; (2) принаймні 125 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; (3) принаймні 120 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; (4) принаймні 115 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; (5) принаймні 110 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; (6) принаймні 105 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; (7) принаймні 100 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; (8) принаймні 95 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; (9) принаймні 90 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; (10) принаймні 85 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату; або (11) принаймні 80 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату.

У ще одному аспекті даний винахід стосується нових пероральних фармацевтичних композицій, що містять принаймні одну активну речовину, де активна речовина є принаймні однією з 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солі 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти або сумішшю принаймні однієї з 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солі 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти або забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти.

У ще одному аспекті даний винахід стосується нових пероральних фармацевтичних композицій з модифікованим вивільненням, що містять принаймні одну активну речовину, де активна речовина є принаймні однією з 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової

кислоти, солі 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти або сумішшю принаймні однієї з 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солі 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти або забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти. Необов'язково, зазначені композиції можуть містити принаймні один механізм регулювання швидкості, принаймні одне кишковорозчинне покриття, або будь-яке поєднання принаймні одного механізму регулювання швидкості і принаймні одного кишковорозчинного покриття.

У додатковому аспекті пероральні фармацевтичні композиції з модифікованим вивільненням за даним винаходом можуть включати принаймні одну внутрішню частину. Внутрішня частина композиції за даним винаходом може містити принаймні одну активну речовину. Наприклад, внутрішня частина може містити принаймні одну з 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солей 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти або забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти. Альтернативно, внутрішня частина може містити суміш принаймні однієї з 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солі 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти або забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти. Необов'язково, внутрішня частина також може містити принаймні один механізм регулювання швидкості.

Описана вище внутрішня частина може бути оточена або вкрита принаймні одним шаром, що не регулює швидкість, принаймні одним механізмом регулювання швидкості, принаймні одним кишковорозчинним покриттям або будь-якими їхніми поєднаннями. Наприклад, внутрішня частина може бути оточена кишковорозчинним покриттям. Альтернативно, внутрішня частина може бути оточена або вкрита шаром, що не регулює швидкість. Необов'язково, цей шар, що не регулює швидкість, може бути оточений або вкритий механізмом регулювання швидкості, кишковорозчинним покриттям або поєднанням механізму регулювання швидкості і кишковорозчинного покриття. Альтернативно, внутрішня частина може бути оточена або вкрита механізмом регулювання швидкості. Цей механізм регулювання швидкості може бути оточений або вкритий шаром, що не регулює швидкість, кишковорозчинним покриттям або поєднанням механізму, що не регулює швидкість, і кишковорозчинного покриття.

В іншому аспекті внутрішня частина може містити інертний субстрат. Цей інертний субстрат може бути вкритий принаймні однією з 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солей 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти або сумішшю принаймні однієї з 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солі 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти або забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти. Цей вкритий субстрат може бути оточений або вкритий принаймні одним шаром, що не регулює швидкість, принаймні одним механізмом регулювання швидкості, принаймні одним кишковорозчинним покриттям або будь-якими їхніми поєднаннями. Наприклад, внутрішня частина може бути оточена кишковорозчинним покриттям. Альтернативно, субстрат може бути оточений або вкритий шаром, що не регулює швидкість. Необов'язково, цей шар, що не регулює швидкість, може бути оточений або вкритий механізмом регулювання швидкості, кишковорозчинним покриттям або поєднанням механізму регулювання швидкості і кишковорозчинного покриття. Альтернативно, цей субстрат може бути оточений або вкритий механізмом регулювання швидкості. Цей механізм регулювання швидкості може бути оточений або вкритий шаром, що не регулює швидкість, кишковорозчинним покриттям або поєднанням механізму, що не регулює швидкість, і кишковорозчинного покриття.

Описані тут композиції з модифікованим вивільненням можуть містити принаймні один фармацевтично прийнятний наповнювач. Може бути використаний або включений будь-який фармацевтично прийнятний наповнювач, що є придатним для використання у композиції за даним винаходом, наприклад, але не обмежуючись ними, наповнювачі, зв'язувальні речовини, змашувальні речовини, речовини, що сприяють ковзанню, речовини, що підвищують розчинність, суспендувальні речовини, підсолоджувачі і/або ароматизатори, консерванти, буферні розчини, змочувальні речовини, дезінтегрувальні речовини, шипучі речовини, поверхнево-активні речовини, зволожувальні речовини, уповільнювачі розчинення та їхні поєднання.

Принаймні один механізм регулювання швидкості, описаний тут, може бути використаний у суміші, що містить активні речовини або покриття (мембрану), що оточує активні речовини. При використанні як суміші, що містить активні речовини, механізм регулювання швидкості, використовуваний у композиції за даним винаходом, може бути гідрофільними речовинами, гідрофобними речовинами або їхніми поєднаннями. Додатково, механізм регулювання



швидкості за даним винаходом може необов'язково включати будь-який фармацевтично прийнятний наповнювач, що може допомогти модулювати гідрофільність і/або гідрофобність гідрофільних і/або гідрофобних речовин. Приклади гідрофільних речовин, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, целюлози (такі як гідроксипропілметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози і гідроксіетилцелюлози), поліоксіетилени, поліетиленгліколі, ксантанові смоли, альгірати, полівінілпіролідони, крохмалі, сітчасті гомополімери і співполімери акрилової кислоти та їхні поєднання. Гідрофобні речовини, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, воски або водонерозчинні речовини. Приклади восків, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, природні і синтетичні воски, такі як карнаубський віск, бджолиний віск, канделільський віск, парафінові воски та їхні поєднання. Водонерозчинні речовини, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, співполімери амоніометакрилату (такі як Eudragit® RL100 і RS100), целюлозу, етилцелюлозу, ацетати целюлози, целюлози ацетат бутират, целюлози ацетат пропіонат, співполімери складного ефіру метакрилової кислоти (такі як Eudragit® NE30D), мікрокристалічну целюлозу і двохоновий кальцію фосфат та їхні поєднання. При використанні як покриття (мембрани), що оточує активну речовину (речовини), механізм регулювання швидкості включає, але не обмежується ними, етилцелюлозу (таку як Surelease® і Aquacoat® ECD), співполімери амоніометакрилату (такі як Eudragit® RL30D і RS30D) та співполімери складного ефіру метакрилової кислоти (такі як Eudragit® NE30D).

Як описано тут раніше, композиція за даним винаходом може містити один або більшу кількість шарів, що не регулюють швидкість, мембран або покриттів. Локалізація шару, що не регулює швидкість, у композиції не є критичною. Наприклад, шар, що не регулює швидкість, може бути розташований між принаймні однією внутрішньою частиною і кишковорозчинним покриттям або механізмом регулювання швидкості. Альтернативно, шар, що не регулює швидкість, може оточувати або вкривати кишковорозчинне покриття або механізм регулювання швидкості. Шар, що не регулює швидкість, може бути виготовлений з одного або більшої кількості полімерів, а також інших інгредієнтів, відомих у даній галузі, таких як, але не обмежуючись ними, пластифікатори, пігменти/речовини, що надають непрозорості, тощо. Приклади полімерів, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, метилцелюлозу, етилцелюлозу, полівініловий спирт і поліетиленгліколь. Приклади пластифікаторів, які можуть бути використані, включають, але обмежуються ними, поліетиленгліколь (поліетиленгліколі), гліцерин, триацетин, триетилцитрат, діетилфталат і мінеральні масла. Приклади пігментів/речовин, що надають непрозорості, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, водорозчинні барвники, пігменти і природні продукти.

Як також обговорювалося тут раніше, композиції за даним винаходом можуть також включати принаймні одне кишковорозчинне покриття. У даному винаході може бути використане будь-яке кишковорозчинне покриття, включаючи, але не обмежуючись ними, розчини або дисперсії метакрилової кислоти і співполімери складного ефіру метакрилової кислоти, целюлози ацетат фталат, гідроксипропілметилцелюлози фталат, гідроксипропілметилцелюлози ацетат сукцинат, полівініл ацетат фталат, співполімери етилакрилату/метакрилової кислоти, целюлози ацетат тримелітат, шелак та їхні поєднання. Додатково, кишковорозчинне покриття, використовуване у композиціях за даним винаходом, може бути створене у вигляді одиничного шару або багатшарової плівки. Товщина покриття легко може бути визначена фахівцями у даній галузі, але вона повинна бути достатньою, щоб захистити композицію у кислому середовищі шлунка.

Композиції за даним винаходом можуть, крім того, містити активні речовини, що відрізняються від 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солей 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти або забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти. Локалізація цих інших речовин у композиції не є критичною. Альтернативно, композиції за даним винаходом можуть бути введені спільно з однією або більшою кількістю окремих лікарських форм, що містять одну або більшу кількість речовин, які відрізняються від 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солей 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти і/або забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти. Приклади інших речовин, що відрізняються від 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солей 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти або забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, речовини, що регулюють обмін ліпідів (такі як, але не обмежуючись ними, аторвастатин, симвастатин, флувастатин, правастатин, ловастатин, церівастатин,

розувастатин, пітавастатин, клофіброєва кислота, ніацин/нікотинова кислота, торцетрапіб, колестипол, етилові ефіри омега-3 кислоти, колесевелам, холестирамін, езетиміб, MD-0727, гемфіброзил або пробукол); антигіпертензивні засоби (такі як, але не обмежуючись ними, амлодипін, беназеприл, бенидипін, кандесартан, каптоприл, карведилол, дародипін, ділітазем, діазоксид, доксазосин, еналаприл, еплеронон, епросартан, фелодипін, фенолдопам, фозиноприл, гуанабенз, ілопрост, ірбесартан, ісрадіпін, леркардинипін, лізиноприл, лосартан, міноксидил, небіволол, нікардипін, ніфедипін, німодипін, нісолдипін, омапатрилат, феноксибензамін, празосин, хінаприл, резерпін, семотіадил, ситакссентан, теразосин, телмісартан, лабетолол, триамтерен, метопролол, метилдопа, раміприл, олмесартан, тимолол, верапаміл, клонідин, надолол, бендроменіазид, торсемід, гідрохлортіазид, спіронолактон, периндоприл, гідралазин, бетаксолол, фурсемід, пенбутолол, ацебутолол, атенолол, бісопролол, надолол, піндолол, пропранолол, індапамід, трандолоприл, амілорид, моекзиприл, метозолон або валсартан); протидіабетичні засоби (такі як, але не обмежуючись ними, акарбоза, інсулін для перорального застосування, ацетогексамід, хлорпропамід, сиглітазон, фарглітазар, глібенкламід, гліклазид, гліпізид, глюкагон, глібурид, глімепірид, миглітол, піоглітазон, натеглілід, пімагедин, репаглілід, розиглітазон, толазамід, толбутамід, триампретин або троглітазон); засоби для схуднення (такі як, але не обмежуючись ними, фентермін, фендиметразин, бензфетамін, діетилпропіон, сибутрамін, орлістат або римонабант); антиретровірусні засоби (такі як, але не обмежуючись ними, ампренавір, типринавір, ламівудин, індинавір, емтрицитабін, абакавір, енфувіртид, сахінавір, лопінавір, ритонавір, фосампренавір, делавірадин мезилат, зидовудин, атазанавір, ефавіренц, тенофівір, диданозин, нелфінавір, невірапін або ставудин); антитромбоцитарні засоби (такі як, але не обмежуючись ними, аспірин, цилостазол або пентоксифілін); або вітаміни, мінерали чи поєднання вітамінів і мінералів (такі як, але не обмежуючись ними, фолієва кислота, кальцій або залізо).

Стислий опис фігур

Фігура 1 показує прогнозування  $C_{\max}$  харчового ефекту in vivo з відмінностей розчинення in vitro у моменти часу 0,5, 1,0 і 2,0 години.

Фігура 2 показує прогнозування  $C_{\max}$  харчового ефекту in vivo з відмінностей розчинення in vitro у момент часу 2,0 години.

Фігура 3 показує профілі розчинення композицій 1-13 з використанням методу єдиного pH.

Фігура 4 показує профілі розчинення композицій 1-13 з використанням методу подвійного pH.

Детальний опис винаходу

I. Визначення

Як вжито у цьому патентному описі і прикладеній формулі винаходу, форми однини включають посилання на множину, якщо тільки контекст чітко не диктує протилежне. Так, наприклад, посилання на "активну речовину" включає одну активну речовину, а також дві або більше різні активні речовини у поєднанні, посилання на "наповнювач" включає суміші двох або більше наповнювачів, а також один наповнювач, тощо.

В описі та формулі винаходу даного винаходу, буде використана нижченаведена термінологія, відповідно до визначень, викладених нижче.

Як вжито тут, термін "приблизно" використовують як синонім терміну "біля". Ілюстративно, використання терміну "приблизно" вказує, що величини незначно виходять за межі наведених значень, а саме, плюс або мінус 10 %. Таким чином, такі дозування входять до обсягу пунктів формули винаходу, що перераховують терміни "приблизно" і "біля".

Як вжито тут, термін "AUC" стосується площі під фармакокінетичною кривою "концентрація у плазмі-час" для активної речовини, яку розраховують, використовуючи формулу трапецій. Термін " $AUC_t$ " означає площу під фармакокінетичною кривою "концентрація у плазмі-час" із часом від 0 до 120 годин після застосування, в одиницях  $ng \times год./мл$ , яку визначають, використовуючи формулу трапеції. Термін " $AUC_{\infty}$ " означає площу під фармакокінетичною кривою "концентрація у плазмі-час" із часом від 0 до нескінченності.  $AUC_{\infty}$  розраховують як  $AUC_t + LMT/(-\beta)$ , де "LMT" є останньою вимірною концентрацією у плазмі і  $\beta$  є константою швидкості елімінації кінцевої фази. Якщо тут не зазначене інше, наведене значення для AUC є центральним значенням AUC.

Як вжито тут, терміни "активна речовина", "фармакологічно активна речовина" і "лікарський препарат" використовують тут як взаємозамінні при посиланні на 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонову кислоту. Ці терміни також включають солі і забуферену 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонову кислоту. Коли використовують терміни "активна речовина", "фармакологічно активна речовина" і "лікарський препарат", слід розуміти, що заявники мали намір включити 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонову кислоту per se,

а також солі і забуферену 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонову кислоту. Солі 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти включають, але не обмежуються ними, холін, етаноламін, діетаноламін, дициклогексиламін, трометамін, лізин, піперазин, кальцій і трометамін. Приклади протиіонів, які можуть бути використані для забезпечення забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, включають, але не обмежуються ними, кальцію гідроксид, холіну гідроксид, діетилетаноламін, діетаноламін, етилендіамін, гуанідин, магнію гідроксид, меглумін, етаноламін, піперазин, піперидин, натрію гідроксид, триетиламін, трометамін, бензатин, бензол-етанамін, аденін, алюмінію гідроксид, амонію гідроксид, цитозин, діетиламін, глюкозамін, гуанін, нікотинамід, калію гідроксид, цинку гідроксид, гідрабамін, трибутиламін, деанол, еполамін, літію гідроксид, прокаїн, піридоксин, триетаноламін, орнітин, гліцин, лізин, аргінін, валін, серин, пролін, аспарагінову кислоту, аланін, ізолейцин, лейцин, метіонін або тренін. Твердий стан активної речовини, використовуваної у приготуванні твердих лікарських форм за даним винаходом, не є критичним. Наприклад, активна речовина, використовувана у приготуванні твердої лікарської форми, може бути аморфною або кристалічною. Кінцева лікарська форма містить принаймні таку кількість кристалічної активної речовини, яку можна виявити. Кристалічну природу активної речовини можна виявити, використовуючи порошковий рентгеноструктурний аналіз, диференціальну сканувальну калориметрію або будь-які інші методи, відомі у даній галузі.

Як описано тут, два продукти, тверді лікарські форми або методи розглядають як "біоеквівалентні", якщо 90 % довірчий інтервал для порівняння AUC між двома композиціями становить від 0,70 до 1,43, більш переважно, довірчий інтервал становить від 0,80 до 1,25.

Як вжито тут, термін "CL/F" стосується явного перорального кліренсу і його розраховують шляхом ділення дози на AUC.

Як вжито тут, термін " $C_{\max}$ " стосується максимальної концентрації 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, що спостерігається в плазмі. Якщо тут не зазначене інше, наведене значення для  $C_{\max}$  є центральним значенням  $C_{\max}$ .

Як вжито тут, термін "уповільнене вивільнення" стосується типу модифікованого вивільнення, де лікарська форма лікарського препарату демонструє часову затримку між пероральним застосуванням лікарської форми лікарського препарату і вивільненням лікарського препарату із зазначеної лікарської форми. Системи переривчастого вивільнення (також відомого як "пульсуюче вивільнення лікарського препарату") і використання кишковорозчинних покриттів, які добре відомі фахівцям у даній галузі, є прикладами механізмів уповільненого вивільнення.

Як вжито тут, фраза "дельта часу розчинення" або " $\Delta diss_t$ " стосується такої формули:  $\Delta diss_t =$  розчинення через час  $t$  (використовуючи метод подвійного pH) – розчинення через час  $t$  (використовуючи метод єдиного pH).

Наприклад, час (" $t$ ") може становити 0,5 години (30 хвилин), 1,0 годину, 2,0 години, тощо.

Як вжито тут, " $\Delta diss_{0,5\text{год}}$ " стосується величини або числа, одержаних з різниці у вивільненні при вимірюванні з використанням тесту на розчинення *in vitro* при подвійному pH через 0,5 години (30 хвилин) для лікарської форми і розчинення *in vitro* при єдиному pH через 0,5 години (30 хвилин) для тієї ж зазначеної лікарської форми.

Як вжито тут, " $\Delta diss_{1,0\text{год}}$ " стосується величини або числа, одержаних з різниці у вивільненні при вимірюванні з використанням тесту на розчинення *in vitro* при подвійному pH через одну (1) годину для лікарської форми і розчинення *in vitro* при єдиному pH через одну (1) годину для тієї ж зазначеної лікарської форми.

Як вжито тут, " $\Delta diss_{2,0\text{год}}$ " стосується величини або числа, одержаних з різниці у вивільненні при вимірюванні з використанням тесту на розчинення *in vitro* при подвійному pH через дві (2) години для лікарської форми і розчинення *in vitro* при єдиному pH через дві (2) години для тієї ж зазначеної лікарської форми.

Як вжито тут, фрази "розчинення при подвійному pH", "подвійний pH" або "система подвійного pH", які вживають тут як взаємозамінні, стосуються методу, описаного нижче у таблиці 1:

Таблиця 1

Параметр	Умови
Прилад	Прилад 2 Фармакопеї США (USP 29 NF 24)
Перемішування	50 обертів/хвилину $\pm$ 4 %
Середовище	Дві стадії: Кислотна стадія: – 500 мл буферу 0,05 М фосфату натрію + 0,2 М NaCl, 500 мл, pH 3,5 $\pm$ 0,05, підтримують при 37 $\pm$ 0,5 °C протягом 2 годин Буферна стадія: – супроводжувана 400 мл 0,05 М фосфату натрію (pH біля 11,5), які додають до середовища кислотної стадії до загального об'єму 900 мл, і кінцевий pH 6,8 підтримують при 37 $\pm$ 0,5 °C
Моменти часу відбору зразків	2,25-12 годин (час відбору зразків починаються з додавання по краплях лікарських форм у буфері 0,05 М фосфату натрію + 0,2 М NaCl (pH 3,5))
УФ-спектрофотометричний аналіз	At 300 нм

Для уникнення сумнівів, у системі подвійного pH вимірювання відсотка (%) активної речовини, розчиненої у зазначеній системі, починається після того, як лікарську форму або композицію витримували протягом двох (2) годин у середовищі кислотної стадії, pH 3,5. Наприклад, кількість активної речовини X, розчиненої через 30 хвилин у системі подвійного pH, вимірюють через дві (2) години і тридцять (30) хвилин після додавання середовища кислотної стадії. Лікарська форма або композиція, що містить активну речовину X, проводить початкові дві (2) години у середовищі кислотної стадії. Після того, як лікарську форму витримували протягом двох (2) годин на кислотній стадії з pH 3,5, додавали 400 мл 0,05 М фосфату натрію (pH біля 11,5) до 500 мл буферу 0,05 М фосфату натрію + 0,2 М NaCl (pH 3,5), одержуючи буфер 0,05 М фосфату натрію з pH 6,8 $\pm$ 0,05. Кількість розчиненої активної речовини (а саме відсоток (%) розчинення) вимірювали через тридцять (30) хвилин після додавання середовища буферної стадії. Відсоток (%) розчинення, виміряний за допомогою цього методу подвійного pH, був нормалізований до концентрації лікарської форми.

Як вжито тут, фрази "розчинення при єдиному pH", "єдиний pH" або "система єдиного pH", які вживають тут як взаємозамінні, стосуються методу, описаного нижче у таблиці 2:

Таблиця 2

Параметр	Умови
Прилад	Прилад 2 Фармакопеї США (USP 29 NF 24)
Перемішування	50 обертів/хвилину $\pm$ 4 %
Середовище	900 мл буферу 0,05 М фосфату натрію, pH 6,8 $\pm$ 0,05, підтримують при 37 $\pm$ 0,5 °C
Моменти часу відбору зразків	від 30 хвилин до 10 годин
УФ-спектрофотометричний аналіз	При 300 нм

Відсоток (%) розчинення, виміряний за допомогою цього методу єдиного pH, був нормалізований до концентрації лікарської форми.

Під "ефективною кількістю" або "терапевтичною ефективною кількістю" активної речовини мають на увазі нетоксичну, але достатню для забезпечення бажаного ефекту кількість активної речовини. Кількість активної речовини, що є "ефективною", буде змінюватися від пацієнта до пацієнта, в залежності від віку і загального стану особи, конкретної активної речовини або речовин, тощо. Таким чином, не завжди можливо точно визначити точну "ефективну кількість." Однак доцільна "ефективна кількість" у будь-якому індивідуальному випадку може бути визначена фахівцем у даній галузі з використанням стандартного експериментування.

Як вжито тут, термін "пролонговане вивільнення" або "уповільнене вивільнення" стосується лікарської форми, що передбачає поступове вивільнення лікарського препарату протягом тривалого періоду часу.

Як вжито тут, терміни "голодний" пацієнт, "умови натщесерце" або "натщесерце" стосуються пацієнта, який не вживав ніякої їжі, тобто був голодним протягом принаймні 10 годин перед застосуванням пероральної композиції за даним винаходом, що містить принаймні одну активну речовину, і який не вживав ніякої їжі і продовжував голодувати протягом принаймні 4 годин після застосування композиції. Композицію переважно вводять з 240 мл води протягом періоду голодування, і вода може бути дозволена в необмеженій кількості протягом 1 години до і 1 години після перорального надходження композиції.

Як вжито тут, терміни "ситий пацієнт", "умови ситості" або "ситість" стосуються пацієнта, який був голодним протягом принаймні 10 годин з вечора і потім з'їв повний пробний сніданок, починаючи за 30 хвилин перед першим пероральним надходженням досліджуваних композицій. Композицію за даним винаходом вводять з 240 мл води протягом 5 хвилин після закінчення сніданку. Потім не дозволяють споживати їжу протягом принаймні 4 годин після застосування композиції. Вода може бути дозволена в необмеженій кількості протягом 1 години до і 1 години після перорального надходження композиції. Пробний сніданок із високим вмістом жиру забезпечує пацієнту біля 1000 калорій, з яких біля 50 % калорійності одержують із вмісту жиру в їжі. Типовий висококалорійний пробний сніданок із високим вмістом жиру включає 2 яйця, смажених на маслі, 2 смужки бекону, 2 шматочки грінок з маслом, 4 унції (113 грамів) відвареної, а потім дрібно порізаної і підсмаженої картоплі, і 8 унцій (227 г) цільного молока для забезпечення 150 білкових калорій, 250 вуглеводних калорій і від 500 до 600 жирних калорій. Їжа з високим вмістом жиру може бути використана у клінічних дослідженнях харчового ефекту 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти. Пацієнта, який одержує такий пробний сніданок із високим вмістом жиру, тут називають таким, що перебуває в "умовах ситості з високим вмістом жиру". Пробний сніданок із низьким вмістом жиру забезпечує пацієнту біля 500 калорій, з яких біля 30 % калорійності одержують із вмісту жиру в їжі. Пацієнта, який одержує такий пробний сніданок із низьким вмістом жиру, тут називають таким, що перебуває в "умовах ситості з низьким вмістом жиру".

Як вжито тут, терміни "композиція", "форма" або "лікарська форма", які вживають тут як взаємозамінні, означають будь-яку форму фармацевтичної композиції, що містить кількість активної речовини, достатню для досягнення бажаного терапевтичного ефекту. Частота застосування, що забезпечуватиме найбільш ефективні результати у раціональний спосіб без передозування, буде змінюватися в залежності від властивостей конкретної активної речовини, включаючи як її фармакологічні характеристики, так і її фізичні характеристики.

Як вжито тут, термін "інертний субстрат" стосується (а) водонерозчинних субстратів або зерен, що включають різні оксиди, целюлози, органічні полімери та інші матеріали, самі по собі або в сумішах; або (b) водорозчинних субстратів або зерен, що включають різні неорганічні солі, цукри, дрібнозернистий кольоровий цукор та інші речовини, самі по собі або в сумішах.

Як вжито тут, термін "мембрана" стосується плівки або шару, який є проникним для водних розчинів або рідин організму і може також бути проникним для активної речовини.

Як вжито тут, термін "модифікований" стосується лікарського препарату, що містить композицію, в якій вивільнення лікарського препарату не є негайним (дивіться, наприклад, Guidance for Industry SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In vitro Dissolution, Testing and In vivo Bioequivalence Documentation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research ("CDER"), September 1997 CMC 8, page 34, включену сюди за допомогою посилання). У модифікованій композиції застосування зазначеної композиції не призводить до негайного вивільнення лікарського препарату або активної речовини в абсорбційний пул. Цей термін використовують як взаємозамінний з терміном "не негайне вивільнення", як визначено в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995). Як вжито тут, термін "модифіковане вивільнення" включає пролонговане вивільнення, уповільнене вивільнення, відстрочене вивільнення і контрольоване вивільнення композиції.

Як вжито тут, фраза "виміряна  $\Delta_{\text{відносна}} C_{\text{max}}$ " стосується такої формули:

Виміряна  $\Delta_{\text{відносна}} C_{\text{max}}$  = відносна  $C_{\text{max}}$  за умов ситості – відносна  $C_{\text{max}}$  за умов натщесерце

Як вжито тут, фраза "фармацевтично прийнятний", наприклад, у виразі "фармацевтично прийнятний наповнювач" або "фармацевтично прийнятна добавка", означає речовину, що є нетоксичною або іншим чином фізіологічно прийнятною.

Як вжито тут, термін "референтний лікарський препарат" або "референтний препарат" стосується капсули, що містить 200 мг 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти 1-метилетилового ефіру. Цей референтний лікарський препарат застосовують у людини перорально за умов ситості з низьким вмістом жиру. Цим референтним лікарським препаратом є TRICOR<sup>®</sup>, Abbott Laboratories, Abbott Park, Іллінойс.

Як вжито тут, термін "відносна  $C_{\max}$ " стосується такої формули:

$$\text{Відносна } C_{\max} = \frac{\text{Виміряна } C_{\max}}{C_{\max, \text{виміряна для референтного лікарського препарату}}}$$

"Виміряна  $C_{\max}$ " у вищенаведеній формулі є  $C_{\max}$  випробовуваної лікарської форми (наприклад, але не обмежуючись нею, лікарської форми за даним винаходом після перорального застосування за умов ситості або натщесерце).

Як вжито тут, термін "коефіцієнт подібності" або " $f_2$ " стосується такої формули:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

де  $\log$  = логарифм з основою 10,  $n$  = кількість моментів часу відбору зразків,  $\Sigma$  = сума моментів часу,  $R_t$  = середнє розчинення у момент часу  $t$  референтної фармацевтичної композиції і  $T_t$  = середнє розчинення у момент часу  $t$  випробовуваної лікарської форми (наприклад, але не обмежуючись нею, твердої лікарської форми за даним винаходом).

Значення  $f_2$  між 50 і 100 означає, що два профілі розчинення є подібними. Детальне обговорення коефіцієнта подібності або  $f_2$  можна знайти у Guidance for Industry SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In vitro Dissolution, Testing and In vivo Біоеквівалентність Documentation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research ("CDER"), September 1997 CMC 8, page 32-33, включений сюди за допомогою посилання.

Як вжито тут, термін "суб'єкт" стосується тварини, переважно ссавця, включаючи людину або не людину. Терміни "пацієнт" і "суб'єкт" можуть використовуватися тут як взаємозамінні.

Як вжито тут, термін " $T_{\max}$ " стосується часу до досягнення максимальної виміряної концентрації у плазмі.

Як вжито тут, терміни "лікування" і "терапія" стосуються зменшення тяжкості і/або частоти симптомів, усунення симптомів і/або їхніх першопричин, запобігання виникнення симптомів і/або їхніх першопричин, і поліпшення або відновлення ушкоджень. Так, наприклад, "лікування" пацієнта включає попередження конкретного розладу або несприятливого фізіологічного явища у сприйнятливої особи, а також лікування особи з клінічними симптомами шляхом пригнічення або спричинення регресії розладу або захворювання.

Даний винахід стосується твердих лікарських форм, що містять принаймні одну активну речовину. Тверді лікарські форми за даним винаходом досягають ряду об'єктів. По-перше, тверді лікарські форми за даним винаходом при застосуванні у людини за умов натщесерце досягають  $C_{\max}$ , що не перевищує  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату. Такі тверді лікарські форми забезпечують порівнянний профіль безпеки для референтного лікарського препарату. По-друге, деякі з твердих лікарських форм за даним винаходом при застосуванні у людини демонструють AUC, що суттєво не відрізняється від AUC референтного лікарського препарату. Таким чином, такі тверді лікарські форми демонструють ефективність, подібну до ефективності референтного лікарського препарату. По-третє, деякі з твердих лікарських форм за даним винаходом не виявляють суттєвого харчового ефекту при застосуванні у суб'єкта за умов ситості і натщесерце. Такі тверді лікарські форми призводять до підвищеної зручності для пацієнта, яка призводить до підвищення згоди пацієнта, оскільки пацієнту не потрібно гарантувати, що він приймає лікарську форму або з їжею, або без неї. Це важливо, оскільки, коли має місце недостатня згода пацієнта, захворювання, проти якого призначений цей лікарський препарат, може бути не вилікуване належним чином.

Даний винахід також забезпечує модель для визначення того, чи розроблена нова тверда лікарська форма є, імовірно, біоеквівалентною до референтного лікарського препарату, ґрунтуючись на кореляції між розчиненням in vitro і біоеквівалентністю. Додатково, даний винахід далі забезпечує модель для визначення того, чи розроблена нова тверда лікарська форма буде, імовірно, виявляти суттєвий харчовий ефект при застосуванні у людини. Крім того, даний винахід також забезпечує модель для прогнозування  $C_{\max}$  розробленої нової твердої лікарської форми, ґрунтуючись на кореляції між розчиненням in vitro і  $C_{\max}$ . Описані тут моделі скорочують час і ресурси, необхідні для розробки таких твердих форм.

## II. Лікарські форми за даним винаходом

## A. Розчинення

Показники розчинення, наведені тут, були визначені зі стандартною лікарською формою, що містить або 130 мг, або 135 мг активної речовини, якщо не зазначене інше.

- 5 В одному аспекті даний винахід стосується лікарських форм, що містять принаймні одну активну речовину, де відсоток (%) активної речовини лікарської форми, розчиненої у розчиненні *in vitro* при єдиному рН, є таким, як показано нижче у таблицях 3 і 4. Показники розчинення, наведені у таблиці 3, були визначені з використанням методу єдиного рН зі стандартною капсулою, що містить 135 мг 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти (надалі "чистий лікарський препарат").
- 10 Грунтуючись на значеннях  $C_{max}$  у таблицях 25-30 у прикладах, очікують, що  $C_{max}$  чистого лікарського препарату перевищуватиме  $C_{max}$  референтного лікарського препарату. Верхня межа показників розчинення, наведена у таблиці 4, взята з таблиці 3. Нижні межі показників розчинення, наведені у таблиці 4, були визначені, грунтуючись на розрахунках коефіцієнта подібності, з використанням композицій 1-2 і 5-13 (описані у прикладах).
- 15 Показники розчинення відображають найнижче значення з усіх розрахованих коефіцієнтів подібності для описаних вище композицій.

Таблиця 3

Відсоток (%) розчинення	Час
Менше ніж, або дорівнює, приблизно 70 %	Через приблизно тридцять (30) хвилин
Менше ніж, або дорівнює, приблизно 80 %	Через приблизно шістдесят (60) хвилин
Менше ніж, або дорівнює, приблизно 90 %	Через приблизно дев'яносто (90) хвилин

Таблиця 4

Принаймні приблизно 0,9 % через приблизно тридцять (30) хвилин і менше ніж, або дорівнює, приблизно 70 % через приблизно тридцять (30) хвилин
Принаймні приблизно 7,0 % через приблизно шістдесят (60) хвилин і менше ніж, або дорівнює, приблизно 80 % через приблизно шістдесят (60) хвилин
Принаймні приблизно 0,9 % через приблизно тридцять (30) хвилин, менше ніж, або дорівнює, приблизно 70 % через приблизно тридцять (30) хвилин, принаймні приблизно 7,0 % через приблизно шістдесят (60) хвилин і менше ніж, або дорівнює, приблизно 80 % через приблизно шістдесят (60) хвилин
Принаймні приблизно 0,9 % через приблизно тридцять (30) хвилин, менше ніж, або дорівнює, приблизно 70 % через приблизно тридцять (30) хвилин, принаймні приблизно 7,0 % через приблизно шістдесят (60) хвилин, менше ніж, або дорівнює, приблизно 80 % через приблизно шістдесят (60) хвилин і менше ніж, або дорівнює, приблизно 90 % через приблизно дев'яносто (90) хвилин

- 20 Описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, всі мають  $C_{max}$ , що не перевищує 125 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату. Переважно, описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, всі мають  $C_{max}$ , що є меншою ніж  $C_{max}$  референтного лікарського препарату. Додатково, описані вище лікарські форми можуть мати  $C_{max}$ , що становить приблизно 125 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{max}$ , що становить приблизно 120 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{max}$ , що становить приблизно 115 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{max}$ , що становить приблизно 110 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{max}$ , що становить приблизно 105 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату або  $C_{max}$ , що становить приблизно 100 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату. Крім того, описані вище лікарські форми мають  $C_{max}$ , що становить приблизно 95 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{max}$ , що становить приблизно 90 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{max}$ , що становить приблизно 85 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату, або  $C_{max}$ , що становить приблизно 80 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату. Внаслідок цього очікують, що лікарські форми, описані тут, будуть забезпечувати профіль безпеки, що є порівнянним з, або кращим ніж профіль безпеки референтного лікарського препарату.
- 35

До того ж, описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, демонструють AUC, що становить принаймні 65 % AUC референтного лікарського препарату. Конкретніше, описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, демонструють AUC, що становить принаймні 70 % AUC референтного лікарського препарату,

демонструють AUC, що становить принаймні 75 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 80 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 85 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 90 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 95 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 100 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 105 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 110 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 115 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 120 % AUC референтного лікарського препарату; або принаймні 125 % AUC референтного лікарського препарату.

У другому аспекті даний винахід стосується твердих лікарських форм, де характеристики вивільнення принаймні однієї активної речовини із зазначених твердих лікарських форм підпорядковуються профілю кореня квадратного від часу ( $t$ ) у розчиненні *in vitro* при єдиному рН. Профілі розчинення, що підпорядковуються кореню квадратному від часу, відомі у даній галузі і описані, наприклад, у T. Higuchi, J. Pharm. Sci., 52:1145 (1963), Peppas et al., Pharm. Aata. Helv., 60:110-111 (1985); і J.L. Ford et al., Int. J. Pharm., 71:95-104 (1991). Профіль кореня квадратного від часу, використаний тут, має формулу:

$$\% \text{ розчинення} = A + B(t^n),$$

де  $A$  є розрахованим відрізком, який відтинають на осі  $Y$  від початку координат, в одиницях % розчинення;  $B$  є константою, що стосується швидкості розчинення.  $A$  і  $B$  є характеристиками конкретної твердої лікарської форми, що містить принаймні одну активну речовину,  $t$  є часом (у годинах),  $n$  є експонентою дифузії. Для твердих лікарських форм за даним винаходом  $n$  становить від приблизно 0,4 до приблизно 0,8, переважно, від приблизно 0,4 до приблизно 0,7.

Відсоток (%) активної речовини лікарської форми, розчиненої у розчиненні *in vitro* при єдиному рН, є таким, як показано нижче у таблиці 5.

Таблиця 5

Відсоток (%) розчинення	Час
Принаймні приблизно 15,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 71,0 %	Через приблизно 0,5 години (30 хвилин)
Принаймні приблизно 40,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 81,0 %	Через приблизно 1,0 годину

Розчинення активної речовини при єдиному рН у зазначеному розчиненні *in vitro* вимірюють через мінімум три (3) моменти часу, які вибирають до того, як відсоток розчинення становитиме приблизно 80 %. Переважно, ці вимірювання виконують принаймні у трьох повторностях (хоча може бути використана більша кількість повторностей), і середнє значення (також відоме як середнє) з цих вимірювань використовують у формулі кореня квадратного від часу. Описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, всі мають  $C_{\max}$ , що не перевищує 125 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату. Переважно, описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, всі мають  $C_{\max}$ , що є меншою ніж  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату. Додатково, описані вище лікарські форми можуть мати  $C_{\max}$ , що становить приблизно 125 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{\max}$ , що становить приблизно 120 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{\max}$ , що становить приблизно 115 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{\max}$ , що становить приблизно 110 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{\max}$ , що становить приблизно 105 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату, або  $C_{\max}$ , що становить приблизно 100 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату. Крім того, описані вище лікарські форми мають  $C_{\max}$ , що становить приблизно 95 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{\max}$ , що становить приблизно 90 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{\max}$ , що становить приблизно 85 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату, або  $C_{\max}$ , що становить приблизно 80 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату. Внаслідок цього очікують, що лікарські форми, описані тут, будуть забезпечувати профіль безпеки, що є порівняним з, або кращим ніж профіль безпеки референтного лікарського препарату.

До того ж, описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, демонструють AUC, що становить принаймні 65 % AUC референтного лікарського препарату. Конкретніше, описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, демонструють AUC, що становить принаймні 70 % AUC референтного лікарського препарату, демонструють AUC, що становить принаймні 75 % AUC референтного лікарського препарату, демонструють AUC, що становить принаймні 80 % AUC референтного лікарського препарату,



принаймні 85 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 90 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 95 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 100 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 105 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 110 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 115 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 120 % AUC референтного лікарського препарату; або принаймні 125 % AUC референтного лікарського препарату.

У третьому аспекті даний винахід стосується лікарських форм, що містять принаймні одну активну речовину, де відсоток (%) активної речовини лікарської форми, розчиненої у розчиненні *in vitro* при єдиному рН, є таким, як показано нижче у таблиці 6. Показники розчинення, наведені нижче у таблиці 6, були визначені з використанням коефіцієнта подібності. Нижні межі показників розчинення, наведені у таблиці 6, були визначені, ґрунтуючись на розрахунках коефіцієнта подібності, з використанням композицій 1-2 і 5-13. Показники розчинення відображають найнижче значення з усіх розрахованих коефіцієнтів подібності для описаних вище композицій. Верхні межі показників розчинення, наведені у таблиці 6, були визначені, ґрунтуючись на розрахунках коефіцієнта подібності, з використанням чистого лікарського препарату. Показники розчинення відображають нижнє значення розрахованих коефіцієнтів подібності для чистого лікарського препарату.

Таблиця 6

Відсоток (%) розчинення	Час
Менше ніж, або дорівнює, 56,0 %	Через приблизно 0,25 години (15 хвилин)
Принаймні приблизно 0,9 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 62,0 %	Через приблизно 0,5 години (30 хвилин)
Менше ніж, або дорівнює, 66,0 %	Через приблизно 0,75 години (45 хвилин)
Принаймні приблизно 7,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 71,0 %	Через приблизно одну (1) годину (60 хвилин)
Менше ніж, або дорівнює, 79 %	Через приблизно 1,5 години (90 хвилин)

Описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, всі мають  $C_{max}$ , що не перевищує 125 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату. Переважно, описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, всі мають  $C_{max}$ , що є меншою ніж  $C_{max}$  референтного лікарського препарату. Додатково, описані вище лікарські форми можуть мати  $C_{max}$ , що становить приблизно 125 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{max}$ , що становить приблизно 120 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{max}$ , що становить приблизно 115 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{max}$ , що становить приблизно 110 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{max}$ , що становить приблизно 105 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату або  $C_{max}$ , що становить приблизно 100 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату. Крім того, описані вище лікарські форми мають  $C_{max}$ , що становить приблизно 95 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{max}$ , що становить приблизно 90 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{max}$ , що становить приблизно 85 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату, або  $C_{max}$ , що становить приблизно 80 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату. Внаслідок цього очікують, що лікарські форми, описані тут, будуть забезпечувати профіль безпеки, що є порівняним з, або кращим ніж профіль безпеки референтного лікарського препарату.

До того ж, описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, демонструють AUC, що становить принаймні 65 % AUC референтного лікарського препарату. Конкретніше, описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, демонструють AUC, що становить принаймні 70 % AUC референтного лікарського препарату, демонструють AUC, що становить принаймні 75 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 80 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 85 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 90 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 95 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 100 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 105 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 110 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 115 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 120 % AUC референтного лікарського препарату; або принаймні 125 % AUC референтного лікарського препарату.

У четвертому аспекті даний винахід стосується лікарських форм, що містять принаймні одну активну речовину, де відсоток (%) активної речовини лікарської форми, розчиненої у розчиненні *in vitro* при єдиному рН, є таким, як показано нижче у таблицях 7, 8, 9, 10, 11 і 12. Показники

розчинення, наведені нижче у таблицях 7, 8, 9, 10, 11 і 12, були визначені з використанням коефіцієнта подібності. Нижні межі показників розчинення, наведені у таблицях 7, 8, 11 і 12, були визначені, ґрунтуючись на розрахунках коефіцієнта подібності, з використанням композицій 1-2 і 5-13. Показники розчинення відображають найнижче значення з усіх розрахованих коефіцієнтів подібності для описаних вище композицій. Верхні межі показників розчинення, наведені у таблицях 9, 10, 11 і 12, були визначені, ґрунтуючись на розрахунках коефіцієнта подібності, з використанням композицій 1-2 і 5-13. Показники розчинення відображають найвище значення з усіх розрахованих коефіцієнтів подібності для описаних вище композицій.

Таблиця 7

Відсоток (%) розчинення	Час
Принаймні приблизно 7,0 %	Через приблизно одну (1) годину
Принаймні приблизно 16,0 %	Через приблизно дві (2) години
Принаймні приблизно 24,0 %	Через приблизно три (3) години
Принаймні приблизно 28,0 %	Через приблизно три з половиною (3,5) години
Принаймні приблизно 29,0 %	Через приблизно чотири (4) години
Принаймні приблизно 31,0 %	Через приблизно п'ять (5) годин
Принаймні приблизно 32,0 %	Через приблизно шість (6) годин
Принаймні приблизно 35,0 %	Через приблизно вісім (8) годин
Принаймні приблизно 37,0 %	Через приблизно десять (10) годин

Таблиця 8

Принаймні приблизно 7,0 % через приблизно 1 годину, і принаймні приблизно 16,0 % через приблизно 2 години
Принаймні приблизно 7,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 16,0 % через приблизно 2 години, і принаймні приблизно 24,0 % через приблизно 3 години
Принаймні приблизно 7,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 16,0 % через приблизно 2 години, принаймні приблизно 24,0 % через приблизно 3 години, і принаймні приблизно 28,0 % через приблизно 3,5 години
Принаймні приблизно 7,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 16,0 % через приблизно 2 години, принаймні приблизно 24,0 % через приблизно 3 години, принаймні приблизно 28,0 % через приблизно 3,5 години, і принаймні приблизно 29,0 % через приблизно 4 години
Принаймні приблизно 7,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 16,0 % через приблизно 2 години, принаймні приблизно 24,0 % через приблизно 3 години, принаймні приблизно 28,0 % через приблизно 3,5 години, принаймні приблизно 29,0 % через приблизно 4 години, і принаймні приблизно 31,0 % через приблизно 5 годин
Принаймні приблизно 7,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 16,0 % через приблизно 2 години, принаймні приблизно 24,0 % через приблизно 3 години, принаймні приблизно 28,0 % через приблизно 3,5 години, принаймні приблизно 29,0 % через приблизно 4 години, принаймні приблизно 31,0 % через приблизно 5 годин, і принаймні приблизно 32,0 % через приблизно 6 годин
Принаймні приблизно 7,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 16,0 % через приблизно 2 години, принаймні приблизно 24,0 % через приблизно 3 години, принаймні приблизно 28,0 % через приблизно 3,5 години, принаймні приблизно 29,0 % через приблизно 4 години, принаймні приблизно 31,0 % через приблизно 5 годин, принаймні приблизно 32,0 % через приблизно 6 годин, і принаймні приблизно 35,0 % через приблизно 8 годин
Принаймні приблизно 7,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 16,0 % через приблизно 2 години, принаймні приблизно 24,0 % через приблизно 3 години, принаймні приблизно 28,0 % через приблизно 3,5 години, принаймні приблизно 29,0 % через приблизно 4 години, принаймні приблизно 31,0 % через приблизно 5 годин, принаймні приблизно 32,0 % через приблизно 6 годин, принаймні приблизно 35,0 % через приблизно 8 годин, і принаймні приблизно 37,0 % через приблизно 10 годин

Таблиця 9

Відсоток (%) розчинення	Час
Менше ніж, або дорівнює, приблизно 41,0 %	Через приблизно одну (1) годину
Менше ніж, або дорівнює, приблизно 79,0 %	Через приблизно дві (2) години

Таблиця 10

Менше ніж, або дорівнює, приблизно 41,0 % через приблизно 1 годину і менше ніж, або дорівнює, приблизно 79,0 % через приблизно 2 години
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Таблиця 11

Відсоток (%) розчинення	Час
Принаймні приблизно 7,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 41,0 %	Через приблизно одну (1) годину
Принаймні приблизно 16,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 79,0 %	Через приблизно дві (2) години
Принаймні приблизно 24,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 %	Через приблизно три (3) години
Принаймні приблизно 28,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 %	Через приблизно три з половиною (3,5) години
Принаймні приблизно 29,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 %	Через приблизно чотири (4) години
Принаймні приблизно 31,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 %	Через приблизно п'ять (5) годин
Принаймні приблизно 32,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 %	Через приблизно шість (6) годин
Принаймні приблизно 35,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 %	Через приблизно вісім (8) годин
Принаймні приблизно 37,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 %	Через приблизно десять (10) годин

Таблиця 12

Принаймні приблизно 7,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 41,0 % через приблизно 1 годину, і принаймні приблизно 16,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 79,0 % через приблизно 2 години
Принаймні приблизно 7,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 41,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 16,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 79,0 % через приблизно 2 години, і принаймні приблизно 24,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 3 години
Принаймні приблизно 7,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 41,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 16,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 79,0 % через приблизно 2 години, принаймні приблизно 24,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 3 години, і принаймні приблизно 28,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 3,5 години
Принаймні приблизно 7,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 41,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 16,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 79,0 % через приблизно 2 години, принаймні приблизно 24,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 3 години, принаймні приблизно 28,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 3,5 години, і принаймні 29,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 4 години

[illegible]

Описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, всі мають  $C_{max}$ , що не перевищує 125 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату. Переважно, описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, всі мають  $C_{max}$ , що є меншою ніж  $C_{max}$  референтного лікарського препарату. Додатково, описані вище лікарські форми можуть мати  $C_{max}$ , що становить приблизно 125 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{max}$ , що становить приблизно 120 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{max}$ , що становить приблизно 115 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{max}$ , що становить приблизно 110 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{max}$ , що становить приблизно 105 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату або  $C_{max}$ , що становить приблизно 100 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату. Крім того, описані вище лікарські форми мають  $C_{max}$ , що становить приблизно 95 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{max}$ , що становить приблизно 90 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{max}$ , що становить приблизно 85 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату, або  $C_{max}$ , що становить приблизно 80 %  $C_{max}$  референтного лікарського препарату. Внаслідок цього очікують, що лікарські форми, описані тут, будуть забезпечувати профіль безпеки, що є порівнянним з, або кращим ніж профіль безпеки референтного лікарського препарату.

20 До того ж, описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, демонструють AUC, що становить принаймні 65 % AUC референтного лікарського препарату. Конкретніше, описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, демонструють AUC, що становить принаймні 70 % AUC референтного лікарського препарату, демонструють AUC, що становить принаймні 75 % AUC референтного лікарського препарату.

принаймні 80 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 85 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 90 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 95 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 100 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 105 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 110 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 115 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 120 % AUC референтного лікарського препарату; або принаймні 125 % AUC референтного лікарського препарату.

У п'ятому аспекті даний винахід стосується лікарських форм, що містять принаймні одну активну речовину, де відсоток (%) активної речовини лікарської форми, розчиненої у розчиненні *in vitro* при єдиному рН, є таким, як показано нижче у таблицях 13, 14, 15 і 16. Показники розчинення, наведені нижче у таблицях 13, 14, 15 і 16, були визначені з використанням коефіцієнта подібності. Нижні межі показників розчинення, наведені у таблицях 13 і 14, були визначені, ґрунтуючись на розрахунках коефіцієнта подібності, з використанням композицій 1, 5, 8 і 9-13. Показники розчинення відображають найнижче значення з усіх розрахованих коефіцієнтів подібності для описаних вище композицій. Верхні межі показників розчинення, наведені у таблицях 15 і 16, були визначені, ґрунтуючись на розрахунках коефіцієнта подібності, з використанням композицій 1, 5, 8 і 9-13. Показники розчинення відображають найвище значення з усіх розрахованих коефіцієнтів подібності для описаних вище композицій.

Таблиця 13

Відсоток (%) розчинення	Час
Принаймні приблизно 9,0 %	Через приблизно одну (1) годину
Принаймні приблизно 21,0 %	Через приблизно дві (2) години
Принаймні приблизно 34,0 %	Через приблизно три (3) години
Принаймні приблизно 39,0 %	Через приблизно три з половиною (3,5) години
Принаймні приблизно 44,0 %	Через приблизно чотири (4) години
Принаймні приблизно 49,0 %	Через приблизно п'ять (5) годин
Принаймні приблизно 54,0 %	Через приблизно шість (6) годин
Принаймні приблизно 60,0 %	Через приблизно вісім (8) годин
Принаймні приблизно 67,0 %	Через приблизно десять (10) годин

20

Таблиця 14

Принаймні приблизно 9,0 % через приблизно 1 годину, і принаймні приблизно 21,0 % через приблизно 2 години
Принаймні приблизно 9,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 21,0 % через приблизно 2 години, і принаймні приблизно 34,0 % через приблизно 3 години
Принаймні приблизно 9,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 21,0 % через приблизно 2 години, принаймні приблизно 34,0 % через приблизно 3 години, і принаймні приблизно 67,0 % через приблизно 3,5 години
Принаймні приблизно 9,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 21,0 % через приблизно 2 години, принаймні приблизно 34,0 % через приблизно 3 години, принаймні приблизно 67,0 % через приблизно 3,5 години, і принаймні приблизно 44,0 % через приблизно 4 години
Принаймні приблизно 9,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 21,0 % через приблизно 2 години, принаймні приблизно 34,0 % через приблизно 3 години, принаймні приблизно 67,0 % через приблизно 3,5 години, принаймні приблизно 44,0 % через приблизно 4 години, і принаймні приблизно 49,0 % через приблизно 5 годин
Принаймні приблизно 9,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 21,0 % через приблизно 2 години, принаймні приблизно 34,0 % через приблизно 3 години, принаймні приблизно 67,0 % через приблизно 3,5 години, принаймні приблизно 44,0 % через приблизно 4 години, принаймні приблизно 49,0 % через приблизно 5 годин, і принаймні приблизно 54,0 % через приблизно 6 годин
Принаймні приблизно 9,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 21,0 % через приблизно 2 години, принаймні приблизно 34,0 % через приблизно 3 години, принаймні приблизно 67,0 % через приблизно 3,5 години, принаймні приблизно 44,0 % через приблизно 4 години, принаймні приблизно 49,0 % через приблизно 5 годин, принаймні приблизно 54,0 % через приблизно 6 годин, і принаймні приблизно 60,0 % через приблизно 8 годин

Продовження таблиці 14

Принаймні приблизно 9,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 21,0 % через приблизно 2 години, принаймні приблизно 34,0 % через приблизно 3 години, принаймні приблизно 67,0 % через приблизно 3,5 години, принаймні приблизно 44,0 % через приблизно 4 години, принаймні приблизно 49,0 % через приблизно 5 годин, принаймні приблизно 54,0 % через приблизно 6 годин, принаймні приблизно 60,0 % через приблизно 8 годин, і принаймні приблизно 67,0 % через приблизно 10 годин

Таблица 15

Відсоток (%) розчинення	Час
Принаймні приблизно 9,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 41,0 %	Через приблизно одну (1) годину
Принаймні приблизно 21,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 79,0 %	Через приблизно дві (2) години
Принаймні приблизно 34,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 %	Через приблизно три (3) години
Принаймні приблизно 39,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 %	Через приблизно три з половиною (3,5) години
Принаймні приблизно 44,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 %	Через приблизно чотири (4) години
Принаймні приблизно 49,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 %	Через приблизно п'ять (5) годин
Принаймні приблизно 54,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 %	Через приблизно шість (6) годин
Принаймні приблизно 60,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 %	Через приблизно вісім (8) годин
Принаймні приблизно 67,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 %	Через приблизно десять (10) годин

Таблиця 16

[illegible]

Принаймні приблизно 9,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 41,0 % через приблизно 1 годину, і принаймні приблизно 21,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 79,0 % через приблизно 2 години
Принаймні приблизно 9,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 41,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 21,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 79,0 % через приблизно 2 години, принаймні приблизно 34,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 3 години, принаймні приблизно 39,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 3,5 години, принаймні приблизно 44,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 4 години, принаймні приблизно 49,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 5 годин, і принаймні приблизно 54,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 6 годин
Принаймні приблизно 9,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 41,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 21,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 79,0 % через приблизно 2 години, принаймні приблизно 34,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 3 години, принаймні приблизно 39,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 3,5 години, принаймні приблизно 44,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 4 години, принаймні приблизно 49,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 5 годин, принаймні приблизно 54,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 6 годин, і принаймні приблизно 60,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 8 годин
Принаймні приблизно 9,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 41,0 % через приблизно 1 годину, принаймні приблизно 21,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 79,0 % через приблизно 2 години, принаймні приблизно 34,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 3 години, принаймні приблизно 39,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 3,5 години, принаймні приблизно 44,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 4 години, принаймні приблизно 49,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 5 годин, принаймні приблизно 54,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 6 годин, принаймні приблизно 60,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 8 годин, і принаймні приблизно 67,0 %, але менше ніж, або дорівнює, приблизно 100,0 % через приблизно 10 годин

- Лікарські форми, що мають наведені вище показники розчинення, після застосування у людини за умов натщесерце демонструють AUC, подібну до AUC референтного лікарського препарату (тобто вони є біоеквівалентними). Внаслідок цього очікують, що описані тут лікарські форми будуть забезпечувати ефективність, порівнянну з ефективністю референтного лікарського препарату.

- До того ж, описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, демонструють AUC, що становить принаймні 65 % AUC референтного лікарського препарату.
- Конкретніше, описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, демонструють AUC, що становить принаймні 70 % AUC референтного лікарського препарату, демонструють AUC, що становить принаймні 75 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 80 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 85 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 90 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 95 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 100 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 105 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 110 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 115 % AUC референтного лікарського препарату, принаймні 120 % AUC референтного лікарського препарату; або принаймні 125 % AUC референтного лікарського препарату.
- Описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, всі мають  $C_{\max}$ , що не перевищує 125 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату. Переважно, описані вище лікарські форми, після застосування у людини за умов натщесерце, всі мають  $C_{\max}$ , що є меншою ніж  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату. Додатково, описані вище лікарські форми можуть мати  $C_{\max}$ , що становить приблизно 125 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{\max}$ , що становить приблизно 120 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{\max}$ , що становить приблизно 115 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{\max}$ , що становить приблизно 110 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{\max}$ , що становить приблизно

105 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату або  $C_{\max}$ , що становить приблизно 100 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату. Крім того, описані вище лікарські форми мають  $C_{\max}$ , що становить приблизно 95 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{\max}$ , що становить приблизно 90 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату,  $C_{\max}$ , що становить приблизно 85 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату, або  $C_{\max}$ , що становить приблизно 80 %  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату. Внаслідок цього очікують, що лікарські форми, описані тут, будуть забезпечувати профіль безпеки, що є порівнянним з, або кращим ніж профіль безпеки референтного лікарського препарату.

В. Відсутність суттєвого харчового ефекту при пероральному застосуванні

Даний винахід також стосується твердих лікарських форм, що містять принаймні одну активну речовину, в якій відсутній суттєвий харчовий ефект при пероральному застосуванні зазначеної лікарської форми в одного або більшої кількості суб'єктів, що потребують лікування нею. Як вжито тут, термін "відсутність суттєвого харчового ефекту" означає, що (а) коли тверду лікарську форму за даним винаходом, яка містить активну речовину, застосовують у людини перорально за умов ситості, то зазначена лікарська форма демонструє AUC, що є подібною до (або суттєво не відрізняється від) AUC зазначеної лікарської форми після перорального застосування у людини за умов натщесерце (це означає, що на AUC лікарської форми за даним винаходом після перорального застосування у людини за умов ситості їжа не впливає); або (b) коли  $C_{\max}$  твердої лікарської форми за даним винаходом (надалі " $C_{\max}$  Д.В.") після перорального застосування у людини за умов ситості або натщесерце ділять на  $C_{\max}$  референтного лікарського препарату (надалі " $C_{\max}$  Р.Л.П."), то одержане у результаті співвідношення становить менше ніж 1,25 (а саме, [ $C_{\max}$  Д.В. (умови ситості або натщесерце)/  $C_{\max}$  Р.Л.П. (умови ситості з низьким вмістом жиру)] < 1,25). Переважно, тверді лікарські форми за даним винаходом при пероральному застосуванні у людини в стані ситості і натщесерце, мають AUC (стан ситості)/AUC (стан натщесерце), що знаходиться між 0,70 і 1,43, або більш переважно, між 0,80 і 1,25.

В одному аспекті даний винахід стосується лікарських форм, що містять активну речовину, де зазначена лікарська форма демонструє  $\Delta diss_{2,0 год}$  від -10,0 до 17,0, переважно, від -10,0 до 9,0, більш переважно, від -10,0 до 2,0. Було виявлено, що у лікарських форм, які демонструють  $\Delta diss_{2,0 год}$  від -10,0 до 17,0, переважно, від -10,0 до 9,0, більш переважно, від -10,0 до 2,0 (які надалі називають "діапазонами  $\Delta$  розчинення"), відсутній суттєвий харчовий ефект при пероральному застосуванні у людини за умов ситості. Не лише лікарські форми, що демонструють діапазон  $\Delta$  розчинення, виявляють відсутність суттєвого харчового ефекту при пероральному застосуванні, але й описана вище кореляція, а саме, різниця у вивільненні, як виміряна з використанням  $\Delta diss$ , забезпечує прогнозуючу модель, яка може бути використана для опису взаємозв'язку між властивістю *in vitro* (а саме, розчиненням) твердої лікарської форми та властивістю *in vivo*, а саме, харчовим ефектом. Ця модель може бути використана, щоб допомогти у розробці нових твердих лікарських форм, що містять активний інгредієнт. Зокрема, ця модель дозволяє розробнику рецептур відносно швидко здійснити тест на розчинення *in vitro*, щоб визначити, чи розроблена нова лікарська форма, що містить активний інгредієнт, буде або не буде, імовірно, виявляти суттєвий харчовий ефект при пероральному застосуванні у суб'єкта за умов ситості, без необхідності проводити більш дорогі випробування *in vivo* (тобто на людях). При використанні цієї моделі лікарські форми, ідентифіковані як такі, що, імовірно, не виявляють суттєвий харчовий ефект при пероральному застосуванні, можуть бути заплановані для подальшої розробки продукту, у той час як для лікарських форм, ідентифікованих як такі, що, імовірно, виявляють суттєвий харчовий ефект, може бути припинена будь-яка подальша розробка.

Описана вище модель була розроблена за допомогою початкового визначення  $\Delta diss_{2,0 год}$  для кожної з семи лікарських форм, що містять принаймні одну активну речовину (а саме, лікарських форм 1, 2, 5, 6, 7, 8 і 10, які описані більш детально у прикладах).  $\Delta diss_{2,0 год}$ , одержану для кожної лікарської форми, розглядали як прогнозуючий параметр харчового ефекту *in vivo* по відношенню до  $C_{\max}$ .

Додатково до  $\Delta diss_{2,0 год}$ , для кожної з семи лікарських форм, описаних вище, визначали виміряну  $\Delta$  відносної  $C_{\max}$ . Значення виміряної  $\Delta$  відносної  $C_{\max}$ , одержані для кожної лікарської форми, потім були регресовані на  $\Delta diss_{2,0 год}$  із використанням простої лінійної регресії, щоб одержати рівняння регресійного прогнозу методом найменших квадратів, що включає лише тангенс кута нахилу і відрізок, що відсікається на осі координат. Це рівняння регресійного прогнозу було використане для одержання прогнозованої  $\Delta$  відносної  $C_{\max}$  (надалі "прогнозована  $\Delta$  відносної  $C_{\max}$ "). Значення мінімальної і максимальної прогнозованої  $\Delta$  відносної  $C_{\max}$  були взяті як допустимий діапазон для прогнозованої  $\Delta$  відносної  $C_{\max}$ .



Співвіднесені допустимі діапазони для  $\Delta \text{diss}_{2,0\text{год}}$  (а саме, діапазон  $\Delta$  розчинення, описаний вище) були одержані шляхом розв'язання рівняння регресійного прогнозу для  $\Delta \text{diss}_{2,0\text{год}}$  при мінімальному і максимальному діапазоні для прогнозованої  $\Delta$  відносної  $C_{\text{max}}$  (див. фігуру 2).

У ще одному аспекті даний винахід стосується лікарських форм, що містять активну речовину, де зазначена лікарська форма має прогнозовану  $\Delta$  відносної  $C_{\text{max}}$  від -0,2 до +0,8, переважно, від -0,2 до +0,2 (яку надалі називають "діапазоном прогнозованої  $\Delta$  відносної  $C_{\text{max}}$ "). Для того, щоб визначити, чи тверда лікарська форма має прогнозовану  $\Delta$  відносної  $C_{\text{max}}$  від -0,2 до +0,8, використовують таку формулу:

$$\text{Прогнозована } \Delta \text{ відносної } C_{\text{max}} = 0,096 - 0,035 \Delta \text{diss}_{0,5\text{год}} + 0,082 \Delta \text{diss}_{1,0\text{год}} + 0,037 \Delta \text{diss}_{2,0\text{год}}$$

У лікарських форм, що мають прогнозовану  $\Delta$  відносної  $C_{\text{max}}$ , яка потрапляє до описаного вище діапазону прогнозованої  $\Delta$  відносної  $C_{\text{max}}$  (а саме, від -0,2 до +0,8, переважно, від -0,2 до +0,2), відсутній суттєвий харчовий ефект при пероральному застосуванні у суб'єкта за умов ситості або натщесерце. Не лише лікарські форми, що мають цю величину в межах вищезазначеного діапазону прогнозованої  $\Delta$  відносної  $C_{\text{max}}$ , виявляють відсутність суттєвого харчового ефекту при пероральному застосуванні, але й описана вище кореляція забезпечує прогнозуючу модель, яка може бути використана для опису взаємозв'язку між властивістю *in vitro* (а саме, розчиненням) твердої лікарської форми та властивістю *in vivo*, а саме, харчовим ефектом. Ця модель може бути використана, щоб допомогти у розробці нових твердих лікарських форм, що містять активний інгредієнт. Зокрема, ця модель дозволяє розробнику рецептур відносно швидко здійснити тест на розчинення *in vitro*, щоб визначити, чи розроблена нова лікарська форма, що містить активний інгредієнт, буде або не буде, імовірно, виявляти суттєвий харчовий ефект при пероральному застосуванні у суб'єкта за умов ситості, без необхідності проводити більш дорогі випробування *in vivo* (тобто на людях). При використанні цієї моделі лікарські форми, ідентифіковані як такі, що, імовірно, не виявляють суттєвий харчовий ефект при пероральному застосуванні, можуть бути заплановані для подальшої розробки продукту, у той час як для лікарських форм, ідентифікованих як такі, що, імовірно, виявляють суттєвий харчовий ефект, може бути припинена будь-яка подальша розробка.

Описана вище модель була розроблена за допомогою початкового визначення  $\Delta \text{diss}_{0,5\text{год}}$ ,  $\Delta \text{diss}_{1,0\text{год}}$  і  $\Delta \text{diss}_{2,0\text{год}}$  для семи композицій (а саме, лікарських форм 1, 2, 5, 6, 7, 8 і 10, які описані більш детально у прикладах).  $\Delta \text{diss}_{0,5\text{год}}$ ,  $\Delta \text{diss}_{1,0\text{год}}$  і  $\Delta \text{diss}_{2,0\text{год}}$ , одержані для кожної лікарської форми при кожному з цих моментів часу, розглядали як прогнозуючі параметри харчового ефекту *in vivo* по відношенню до  $C_{\text{max}}$ .

Додатково до описаних вище  $\Delta \text{diss}_{0,5\text{год}}$ ,  $\Delta \text{diss}_{1,0\text{год}}$  і  $\Delta \text{diss}_{2,0\text{год}}$ , для кожної з семи лікарських форм, описаних вище, визначали вимірну  $\Delta$  відносної  $C_{\text{max}}$ . Вимірну  $\Delta$  відносної  $C_{\text{max}}$  для кожної лікарської форми потім була регресована на  $\Delta \text{diss}_{0,5\text{год}}$ ,  $\Delta \text{diss}_{1,0\text{год}}$  і  $\Delta \text{diss}_{2,0\text{год}}$  із використанням множинної лінійної регресії, щоб одержати рівняння регресійного прогнозу методом найменших квадратів. Одержане рівняння регресійного прогнозу (надалі "РРП") було тим самим рівнянням, що і використане для прогнозованої  $\Delta$  відносної  $C_{\text{max}}$ , описаної тут (а саме, прогнозована  $\Delta$  відносної  $C_{\text{max}} = 0,096 - 0,035 \Delta \text{diss}_{0,5\text{год}} + 0,082 \Delta \text{diss}_{1,0\text{год}} + 0,037 \Delta \text{diss}_{2,0\text{год}}$ ). Таким чином, це рівняння було використане для одержання прогнозованої  $\Delta$  відносної  $C_{\text{max}}$ . Значення мінімальної і максимальної прогнозованої  $\Delta$  відносної  $C_{\text{max}}$  були взяті як допустимий діапазон для прогнозованої  $\Delta$  відносної  $C_{\text{max}}$ . Графік кореляції вимірної  $\Delta$  відносної  $C_{\text{max}}$  (на осі Y) у порівнянні з мінімальною і максимальною прогнозованою  $\Delta$  відносної  $C_{\text{max}}$  (на осі X) показаний на фігурі 1. Коефіцієнт кореляції був визначений як 0,986.

### III. Композиція і способи виробництва лікарських форм за даним винаходом

Переваги лікарських форм за даним винаходом можуть бути одержані з будь-якою лікарською формою, що передбачає модифіковане вивільнення активної речовини. Приклади таких лікарських форм, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, матричні системи, мембранно-контрольовані системи (які також називають "резервуарними системами"), системи пульсуючого вивільнення або осмотичні помпи. Кожна з цих систем описана тут більш детально. Детальне обговорення таких лікарських форм можна також знайти в: (i) Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, ed. D.L. Wise, et al., Marcel Dekker, Inc., New York, New York (2000), і (ii) Treatise on Controlled Drug Delivery, Fundamentals, Optimization, and Applications, ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, Inc., New York, New York (1992).

Матричні системи добре відомі фахівцям у даній галузі. Для лікарських форм за даним винаходом принаймні одну активну речовину гомогенно диспергують у принаймні одному механізмі регулювання швидкості і, необов'язково, з принаймні одним фармацевтично

прийнятним наповнювачем. Ця суміш може бути перетворена на лікарську форму, таку як, але не обмежуючись нею, порошок, гранула, пілюля, частинка, таблетка, міні-таблетка або агломерат. Даний винахід також розглядає, що лікарська форма, така як, але не обмежуючись нею, порошок, гранула, пілюля, частинка, таблетка, міні-таблетка або агломерат, може бути розсипана по поверхні їжі або розчинена у придатному напої для споживання суб'єктом. Даний винахід також розглядає, що після виготовлення зазначеної лікарської форми вона може бути необов'язково оточена або вкрита одним або більшою кількістю шарів, що регулюють швидкість, і/або одним або більшою кількістю кишковорозчинних покриттів, які будуть описані тут більш детально.

Як вжито тут, термін "принаймні один механізм регулювання швидкості" стосується речовини, що регулює або модулює швидкість вивільнення активної речовини з лікарської форми. Принаймні один механізм регулювання швидкості звичайно включає інертну, нетоксичну речовину, що принаймні частково, і, як правило, в основному повністю руйнується в середовищі використання. Вибір речовин, придатних для механізму регулювання швидкості за даним винаходом, буде залежати від бажаного періоду для вивільнення активної речовини з лікарської форми, який є добре відомим фахівцям у даній галузі.

Механізм регулювання швидкості, використаний у матричній лікарській формі, може бути гідрофільною речовиною, гідрофобними речовинами або їхніми поєднаннями. Додатково, механізм регулювання швидкості може необов'язково включати будь-який фармацевтично прийнятний наповнювач, що може допомогти модулювати гідрофільність і/або гідрофобність гідрофільних і/або гідрофобних речовин. Гідрофільні речовини, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, поліоксietилен, поліетиленгліколі ("ПЕГ"), ксантанову смолу, альгінати, полівінілпіролідон, крохмалі, сітчасті гомополімери і співполімери акрилової кислоти та інші фармацевтично прийнятні речовини з властивостями розбухання і/або утворення гелю, та їхні поєднання. Гідрофобні речовини, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, воски і водонерозчинні речовини. Приклади восків, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, природні і синтетичні воски, такі як карнаубський віск, бджолиний віск, канделільський віск, парафінові воски та їхні поєднання. Водонерозчинні речовини включають, але не обмежуються ними, співполімери амоніометакрилату (такі як Eudragit® RL100, RS100), целюлозу, етилцелюлозу, ацетати целюлози, целюлози ацетат бутират, целюлози ацетат пропіонат, співполімери складного ефіру метакрилової кислоти (Eudragit® NE30D), мікрокристалічну целюлозу і двохосновний кальцію фосфат та їхні поєднання. Приклади механізму регулювання швидкості, використаного у формі покриття або мембрани, включають, але не обмежуються ними, етилцелюлозу (таку як Surelease® і Aquacoat® ECD), співполімери амоніометакрилату (такі як Eudragit® RL30D і RS30D) та співполімери складного ефіру метакрилової кислоти (такі як Eudragit® NE30D).

Фахівець у даній галузі міг би визначити типи і кількості фармацевтично прийнятних наповнювачів, які були б придатними і доцільними для таких матричних лікарських форм. Приклади фармацевтично прийнятних наповнювачів, які можуть бути використані у лікарських формах за даним винаходом, включають, але не обмежуються ними, один або більшу кількість наповнювачів, зв'язувальних речовин, змащувальних речовин/речовин, що сприяють ковзанню, речовин, що підвищують розчинність, суспендувальних речовин, підсолоджувачів і/або ароматизаторів, консервантів, буферних розчинів, змочувальних речовин, дезінтегрувальних речовин, шипучих речовин, поверхнево-активних речовин, зволожувальних речовин, уповільнювачів розчинення, абсорбентів, розчинників, інших фармацевтично прийнятних добавок, та їхні поєднання.

Наповнювачі, які можуть бути використані у даному винаході, включають, але не обмежуються ними, крохмалі, лактозу, мікрокристалічну целюлозу, сахарозу, глюкозу, сорбіт, маніт та їхні поєднання. Прикладами наповнювачів, які можуть бути використані, є мікрокристалічна целюлоза, така як Avicel® PH101 і Avicel® PH102; лактоза, така як лактози моногідрат, лактоза безводна і Pharmatose® DCL21; двохосновний кальцію фосфат, такий як Emcompress®.

Зв'язувальні речовини, які можуть бути використані у даному винаході, включають, але не обмежуються ними, целюлози, такі як гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза, полівінілпіролідон, крохмалі та інші фармацевтично прийнятні речовини з когезійними властивостями.

Змащувальні речовини і речовини, що сприяють ковзанню, які можуть бути використані у даному винаході, включають, але не обмежуються ними, колоїдний кремнію діоксид, такий як Aerosil® 200, тальк, стеаринову кислоту, магнію стеарат, кальцію стеарат, тверді

поліетиленгліколі, натрію стеарилфумарат, силікагель та їхні суміші, та інші речовини зі змашувальними або ковзними властивостями.

Речовини, що підвищують розчинність, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, співрозчинники, такі як етанол або пропіленгліколь, поверхнево-активні речовини і полімерні речовини, такі як полісорбати, поліалкіленгліколі, полоксамери або полівінілпіролідон, і олійсті жирні кислоти та їхні моно- або дигліцериди складні ефіри, такі як лінолева кислота або гліцерилмонолаурат.

Суспендувальні речовини, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, карбоксиметилцелюлозу, вігум, трагакантову камедь, бентоніт, метилцелюлозу і поліетиленгліколі.

Підсолоджувальні речовини, які можуть бути використані у даному винаході, включають будь-які природні або штучні підсолоджувачі, такі як, але не обмежуючись ними, сахароза, ксиліт, натрію сахарин, цикламат, аспартам і ацесульфам. Прикладами ароматизаторів є Magnasweet®, ароматизатор жувальної гумки, фруктові ароматизатори, тощо.

Консерванти, які можуть бути використані у даному винаході, включають, але не обмежуються ними, калію сорбат, метилпарабен, пропілпарабен, бензойну кислоту та її солі, інші складні ефіри парагідроксибензойної кислоти, такі як бутилпарабен, спирти, такі як етиловий або бензиловий спирт, фенольні сполуки, такі як фенол, або четвертинні сполуки, такі як бензалконій хлорид.

Придатні буферні розчини, які можуть бути використані у даному винаході, включають, але не обмежуються ними, фосфатний, ацетатний, цитратний, сукцинатний і гістидиновий буферні розчини.

Змочувальні речовини, які можуть бути використані у даному винаході, включають, але не обмежуються ними, амонію лаурилсульфат і натрію лаурилсульфат.

Придатні дезінтегрувальні речовини, які можуть бути використані у даному винаході, включають, але не обмежуються ними, зшитий полівінілпіролідон, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль і модифіковані крохмалі, агар-агар, кальцію карбонат, натрію карбонат, альгінові кислоти, натрію кроскармелозу, натрію крохмаль гліколят, мікрокристалічну целюлозу та їхні суміші.

Придатні шипучі речовини, які можуть бути використані у даному винаході, є шипучими парами, такими як, але не обмежуючись ними, органічна кислота і карбонат або бікарбонат. Придатні органічні кислоти включають, але не обмежуються ними, лимонну, винну, яблучну, фумарову, адипінову, янтарну та альгінову кислоти, і ангідриди та солі кислот. Придатні карбонати і бікарбонати включають, але не обмежуються ними, натрію карбонат, натрію бікарбонат, калію карбонат, калію бікарбонат, магнію карбонат, натрію гліцинкарбонат, L-лізину карбонат і аргініну карбонат.

Термін "поверхнево-активна речовина" використовують у даному винаході у його традиційному значенні. Придатною є будь-яка поверхнево-активна речовина, чи є вона амфотерною, чи неіонною, катіонною або аніонною. Приклади придатних поверхнево-активних речовин включають, але не обмежуються ними, натрію лаурилсульфат, полісорбати, такі як поліоксіетилен сорбітмоноолеат, монолаурат, монопальмітат, моностеарат або інший складний поліоксіетиленовий ефір сорбіту (наприклад, наявні у продажу Tweens®, такі як Tween® 20 і Tween® 80 (ICI Speciality Chemicals)), натрію діоктилсульфосукцинат (ДОСС), лецитин, стеариловий спирт, цетостеариловий спирт, холестерин, поліоксіетиленрицинову олію, поліоксіетиленові гліцериди жирних кислот, полоксамери (наприклад, Pluronic F68® і F108®, які є блок-співполімерами етиленоксиду і пропіленоксиду); похідні поліоксіетиленкасторової олії або їхні суміші.

Приклади зволожувальних речовин, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, гліцерин, сорбіт, пентатол, поліетиленгліколь або пропіленгліколь.

Приклади абсорбентів, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, каолін і бентоніт.

Лікарська форма необов'язково може бути оточена або вкрита принаймні одним шаром, що не регулює швидкість. Функції шару, що не регулює швидкість, включають, але не обмежуються ними, забезпечення стабільності для активної речовини, функціонування як технологічної добавки і/або як косметичного поліпшення для композиції. Шар, що не регулює швидкість, може бути утворений як одиничний шар, покриття або мембрана, або як множина одиничних шарів, покриттів або мембран.

Коли лікарська форма містить шар, що не регулює швидкість, зазначений шар, що не регулює швидкість, може бути виготовлений з одного або більшої кількості полімерів, а також з інших інгредієнтів, відомих у даній галузі, таких як, але не обмежуючись ними, пластифікатори,

пигменти/речовини, що надають непрозорості, воски, тощо. Приклади полімерів, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, метилцелюлозу, полівініловий спирт і поліетиленгліколь. Приклади пластифікаторів, які можуть бути використані, включають, але обмежуються ними, поліетиленгліколь (поліетиленгліколі), гліцерин, триацетин, триетилцитрат, діетилфталат і мінеральні масла. Приклади пігментів/речовин, що надають непрозорості, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, водорозчинні барвники (наприклад, барвник жовтий заходу сонця, хіноліновий жовтий, еритрозин і тартразин), пігменти (наприклад, алюмінієві лаки, оксиди титану, оксиди заліза і тальк), і природні продукти (наприклад, рибофлавін, каротиноїди, хлорофіл, антоціаніни і кармін). Прикладом восків, які можуть бути використані, є парафіновий віск.

Матричні лікарські форми можуть бути виготовлені з використанням стандартних технологій, добре відомих фахівцям у даній галузі, прямого змішування, сухої грануляції (вальцьового пресування), вологої грануляції (грануляції з великим зусиллям зсуву), розмелювання або просіювання, висушування (якщо використовують вологу грануляцію), екструзійного пресування/сферонізації, грудкування або пресування, і, необов'язково, покриття. Наприклад, такі лікарські форми можуть бути виготовлені шляхом змішування принаймні однієї активної речовини, принаймні одного механізму регулювання швидкості, і, необов'язково, принаймні одного фармацевтично прийняттого наповнювача для одержання порошкової суміші. Потім порошковою сумішшю може бути заповнена капсула або вона може бути спресована у таблетки. Додатково, порошкова суміш далі може бути піддана грануляції або екструзійному пресуванню, і гранулят або екструдат може бути сформований у таблетки або ним може бути заповнена капсула, з використанням стандартних технологій, відомих у даній галузі. Такі матричні лікарські форми можуть містити активну речовину у кількості від приблизно 10 % до приблизно 85 %, у масовому співвідношенні, ґрунтуючись на кінцевій масі лікарської форми. Залишок лікарської форми може містити описані вище інгредієнти у кількостях, які можуть бути відрегульовані, щоб досягнути бажаного профілю вивільнення активної речовини, технології якого є відомими у даній галузі.

Даний винахід також розглядає, що описані тут матричні лікарські форми можуть згодом, наприклад, після заповнення ними капсул або пресування у таблетки, бути вкриті одним або більшою кількістю кишковорозчинних покриттів. Кишковорозчинні покриття, що можуть бути використані для таких покриттів, описані тут більш детально. Наприклад, такі лікарські форми можуть бути виготовлені шляхом змішування принаймні однієї активної речовини і принаймні одного фармацевтично прийняттого наповнювача для одержання порошкової суміші. Потім порошкова суміш може бути вкрита кишковорозчинним покриттям, може бути спресована у таблетки, що можуть бути вкриті кишковорозчинним покриттям, або порошковою сумішшю може бути заповнена капсула, яка може бути вкрита кишковорозчинним покриттям. Також порошкова суміш може бути піддана подальшій грануляції з використанням стандартних технологій, відомих у даній галузі, і одержані у результаті гранули вкриті кишковорозчинним покриттям. Одержаними у результаті гранулами потім може бути заповнена капсула, і капсула вкрита принаймні одним кишковорозчинним покриттям із використанням стандартних технологій, відомих у даній галузі.

Ще однією системою, яка може бути використана для виготовлення лікарських форм за даним винаходом, є резервуарна система. У цій системі принаймні одну внутрішню частину, що містить або включає принаймні одну активну речовину, вкривають (або наносять шар) принаймні одним фармацевтично прийнятним покриттям, шаром або мембраною. Покриття, шар або мембрана, і їх відносна кількість, пропонують наперед визначену стійкість до дифузії активної речовини з резервуара до шлунково-кишкового тракту. Таким чином, активна речовина поступово вивільняється з внутрішньої частини у шлунково-кишковий тракт, тим самим забезпечуючи бажане уповільнене вивільнення принаймні однієї активної речовини.

Як коротко згадано вище, резервуарні системи і способи виробництва таких лікарських форм добре відомі у даній галузі. Наприклад, патенти США №№ 5 286 497 і 5 737 320, обидва з яких включені сюди за допомогою посилання, описують такі лікарські форми і способи їхнього виробництва. У лікарських формах за даним винаходом внутрішня частина (частини) може бути гранулою, пілюлем, частинкою, мікросферою, міні-таблеткою, таблеткою або агломератом. Внутрішня частина може бути виготовлена за допомогою ряду різних способів. Наприклад, внутрішня частина може містити суміш принаймні однієї активної речовини і принаймні одного з механізмів регулювання швидкості, описаних тут раніше, і, необов'язково, принаймні один із фармацевтично прийнятних наповнювачів, описаних тут раніше. Альтернативно, внутрішня частина може містити принаймні одну активну речовину і, необов'язково, принаймні один

фармацевтично прийнятний наповнювач і може бути додатково оточена або вкрита принаймні одним механізмом регулювання швидкості. Альтернативно, внутрішня частина може містити інертний субстрат, на який нанесена принаймні одна активна речовина, і, необов'язково, принаймні один фармацевтично прийнятний наповнювач. Крім того, субстрат може бути

5 додатково оточений або вкритий принаймні одним механізмом регулювання швидкості, принаймні одним шаром, що не регулює швидкість, принаймні одним кишковорозчинним покриттям або будь-якими їхніми поєднаннями.

Необов'язково, внутрішня частина може також містити один або більшу кількість шарів, що не регулюють швидкість, як описано тут раніше. Локалізація шару, що не регулює швидкість, у композиції не є критичною. Наприклад, шар, що не регулює швидкість, може бути присутнім між

10 внутрішньою частиною і кишковорозчинним покриттям або іншим полімерним покриттям. Альтернативно, шар, що не регулює швидкість, може оточувати або вкривати кишковорозчинне покриття або інше полімерне покриття.

Внутрішня частина може містити активну речовину у кількості від приблизно 10 % до

15 приблизно 99 %, у масовому співвідношенні, ґрунтуючись на кінцевій масі внутрішньої частини. Залишок внутрішньої частини може містити описані вище інгредієнти у кількостях, які можуть бути відрегульовані, щоб досягнути бажаного профілю вивільнення активної речовини, технології якого є відомими у даній галузі.

Внутрішня частина може бути виготовлена з використанням стандартних технологій, відомих у даній галузі, таких як, але не обмежуючись ними, пряме змішування, суха грануляція (вальцюве пресування), волога грануляція (грануляція з великим зусиллям зсуву), розмелювання або просіювання, висушування (якщо використовують вологу грануляцію), екструзійне пресування/сферонізація, грудкування або пресування, і, необов'язково, покриття.

20

Другим основним компонентом резервуарної системи є принаймні одне покриття, шар або мембрана для використання у регулюванні вивільнення активної речовини з лікарської форми. Прикладом покриття, шару або мембрани, які можуть бути використані, є полімерне покриття. Приклади придатних полімерів, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, етилцелюлозу, целюлози ацетат, целюлози пропіонат (з низькою, середньою або високою молекулярною масою), целюлози ацетат пропіонат, целюлози ацетат бутират,

30 целюлози ацетат фталат, целюлози триацетат, полі(метилметакрилат), полі(етилметакрилат), полі(бутилметакрилат), полі(ізобутилметакрилат), полі(гексилметакрилат), полі(ізодецилметакрилат), полі(лаурилметакрилат), полі(фенілметакрилат), полі(метилакрилат), полі(ізопропілакрилат), полі(ізобутилакрилат), полі(октадецилакрилат), полі(етилен), полі(етилен) низької щільності, полі(етилен) високої щільності, полі(пропілен), полі(оксіетилен), полі(етилентерефталат), полі(вінілізобутиловий ефір), полі(вінілацетат), полі(вінілхлорид) або поліуретан, або їхні суміші.

35

Полімерне покриття може бути нанесене на внутрішню частину з використанням способів і технологій, відомих у даній галузі. Приклади придатних пристроїв для нанесення покриття включають пристрої для нанесення киплячого шару і чашоподібні пристрої. Технології нанесення більш детально описані в: i) *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical compositions*, ed. J.W. McGinity, Marcel Dekker, Inc. New York, New York (1997); i ii) *Pharmaceutical compositions: Tablets*, Vol. 3., ed. H.A. Lieberman, L. Lachman and J.B. Schwartz, Marcel Dekker, Inc. New York, New York, pp. 77-287, (1990).

40

Ще одним покриттям, шаром або мембраною, які можуть бути нанесені на внутрішню частину, є принаймні одне кишковорозчинне покриття. На внутрішню частину можуть бути нанесені одне або більша кількість кишковорозчинних покриттів (внутрішня частина може містити або не містити один або більшу кількість шарів, що регулюють швидкість, шарів, що не регулюють швидкість, або поєднання шарів, що регулюють швидкість, і шарів, що не регулюють швидкість). Наприклад, кишковорозчинне покриття може бути дисперговане або розчинене як у воді, так і в придатному органічному розчиннику, і потім нанесене розпиленням на внутрішню частину або нанесене як сухе покриття на внутрішню частину. У даному винаході може бути використане будь-яке кишковорозчинне покриття, включаючи, але не обмежуючись ними, розчини або дисперсії метакрилової кислоти і співполімери складного ефіру метакрилової кислоти, целюлози ацетат фталат, гідроксипропілметилцелюлози фталат, гідроксипропілметилцелюлози ацетат сукцинат, полівініл ацетат фталат, співполімери етилакрилату/метакрилової кислоти, целюлози ацетат тримелітат, шелак та їхні поєднання. З екологічних міркувань, у даному винаході також можуть бути використані покриття на водній основі. Приклади покриттів на водній основі, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, метакрилову кислоту і співполімери складного ефіру метакрилової кислоти,

50

55

гідроксипропілметилцелюлози ацетат сукцинат, співполімери етилакрилату/метакрилової кислоти, целюлози ацетат фталат та їхні поєднання.

Кишковорозчинне покриття може бути створене у вигляді одиничного шару або багат шарової плівки. Товщина покриття легко може бути визначена фахівцями у даній галузі, але вона повинна бути достатньою, щоб захистити лікарську форму у кислому середовищі шлунка.

Кишковорозчинне покриття може містити один або більшу кількість фармацевтично прийнятних пластифікаторів (для того щоб одержати бажані механічні властивості, такі як, але не обмежуючись ними, поліпшена гнучкість і міцність кишковорозчинного покриття), таких як, але не обмежуючись ними, триацетин, складні ефіри лимонної кислоти, складні ефіри фталевої кислоти, дибутилсебацат, цетиловий спирт, поліетиленгліколі, полісорбати. Тип і кількість використовуваного пластифікатора буде залежати від призначення композиції кишковорозчинного покриття, і вони легко можуть бути визначені фахівцем у даній галузі. Додатково до одного або більшої кількості пластифікаторів, кишковорозчинне покриття може також містити речовини для попередження злежування, такі як тальк, а також диспергатори, барвники, пігменти, протиспіновальні речовини, а також інші фармацевтично прийнятні речовини для збільшення товщини кишковорозчинного покриття і/або для регулювання або модулювання дифузії кислого шлункового соку у внутрішню частину.

Якщо використовують одне або більшу кількість кишковорозчинних покриттів, також може бути використане покриття між внутрішньою частиною і кишковорозчинним покриттям (таке покриття часто називають "субпокриттям"). Як субпокриття може бути використаний будь-який плівкоутворюючий полімер. Наприклад, можуть бути використані такі полімери, як полівініловий спирт, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза.

У системі осмотичної помпи внутрішня частина повністю закрита напівпроникною мембраною, що має принаймні один отвір. Напівпроникна мембрана є проникною для води, але непроникною для активної речовини. Коли система піддається впливу рідин організму, вода буде проходити крізь напівпроникну мембрану у внутрішню частину таблетки, що містить осмотичні наповнювачі і принаймні одну активну речовину. Осмотичний тиск всередині лікарської форми підвищується, і активна речовина вивільняється крізь отвір у спробі вирівняти тиск.

У більш складних помпах внутрішня частина може містити численні внутрішні відділення. Наприклад, перше відділення може містити принаймні одну активну речовину, а друге відділення може містити принаймні один полімер, який розбухає при контактуванні з рідиною. Після перорального приймання полімер розбухає із заданою швидкістю у відділення, що містить активну речовину, і витісняє з цією швидкістю активну речовину з лікарської форми.

Системи переривчастого вивільнення також добре відомі фахівцям у даній галузі. Системи переривчастого вивільнення вивільняють принаймні одну активну речовину імпульсно (тобто, в різні моменти часу). Системи переривчастого вивільнення можуть також включати поєднання негайного вивільнення і пролонгованого вивільнення. Для переривчастого вивільнення лікарських форм активної речовини придатними є різноманітні конфігурації.

Осмотичні помпи добре відомі у даній галузі і були описані в літературі. Наприклад, патенти США №№ 4 088 864, 4 200 098 і 5 573 776, кожен з яких включений сюди за допомогою посилання, описують осмотичні помпи і способи їхнього виробництва.

Взагалі, осмотичні помпи типово формують шляхом пресування таблетки осмотично активного лікарського препарату (або осмотично неактивного лікарського препарату у поєднанні з осмотично активною речовиною або осмотичним агентом), і потім покривають таблетку напівпроникною мембраною, що є проникною для зовнішньої рідини на водній основі, але непроникною для проходження лікарського препарату і/або осмотичного агента. Крізь стінку напівпроникної мембрани можуть бути просвердлені один або більша кількість випускних отворів. Альтернативно, отвір (отвори) у стінці можуть бути сформовані *in situ* шляхом включення у стінку виплуговуваних матеріалів, що утворюють пори. У дії, зовнішня рідина на водній основі всмоктується крізь стінку напівпроникної мембрани і контактує принаймні з однією активною речовиною з утворенням розчину або суспензії активної речовини. Розчин або суспензія активної речовини далі "відкачується" крізь отвір в міру того, як свіжа рідина всмоктується крізь напівпроникну мембрану.

Як було згадано тут раніше, осмотичні помпи можуть містити численні окремі відділення. Перше відділення може містити активну речовину, як описано вище, а друге відділення може містити розширюваний провідний елемент, що складається з шару здатного до розбухання гідрофільного полімеру, який діє так, щоб зменшувати об'єм, зайнятий активною речовиною, таким чином доставляючи активну речовину з цього пристосування з регульованою швидкістю

протягом тривалого періоду часу. Альтернативно, відділення можуть містити окремі дози принаймні однієї активної речовини.

Напівпроникні мембрани, які можуть бути використані, включають, але не обмежуються ними, напівпроникні полімери, відомі у даній галузі як осмотичні і зворотно-осмотичні мембрани, такі як целюлози ацилат, целюлози діацилат, целюлози триацилат, целюлози ацетат, целюлози діацетат, целюлози триацетат, агару ацетат, амілози триацетат, бета-глюкану ацетат, ацетальдегід диметилацетат, целюлози ацетат етилкарбамат, поліаміди, поліуретани, сульфоновані полістироли, целюлози ацетат фталат, целюлози ацетат метилкарбамат, целюлози ацетат сукцинат, целюлози ацетат диметиламіноацетат, целюлози ацетат етилкарбамат, целюлози ацетат хлорацетат, целюлози дипальмітат, целюлози діоктаноат, целюлози дикаприлат, целюлози дипентанат, целюлози ацетат валерат, целюлози ацетат сукцинат, целюлози пропіонат сукцинат, метилцелюлоза, целюлози ацетат п-толуол сульфонат, целюлози ацетат бутират, зшиті вибірково напівпроникні полімери, сформовані шляхом співосадження поліаніона і полікатиона, як розкрито у патентах США № 3 173 876, 3 276 586, 3 541 005, 3 541 006 і 3 546 142, напівпроникні полімери, як розкрито Loeb і Sourirajan у патенті США № 3 133 132, слабко зшиті похідні полістиролу, зшитий полі(натрію стиролсульфонат), полі(вінілбензилтриметил амонію хлорид), целюлози ацетат, що має ступінь заміщення до 1 і вміст ацетилену до 50 %, целюлози діацетат, що має ступінь заміщення від 1 до 2 і вміст ацетилену від 21 до 35 %, целюлози триацетат, що має ступінь заміщення від 2 до 3 і вміст ацетилену від 35 до 44,8 %, як розкрито у патенті США № 4 160 020.

Осмотичний агент, присутній у pompі, який може бути використаний, коли принаймні одна активна речовина сама не є достатньо осмотично активною, являє собою осмотично ефективні сполуки, розчинні у рідині, що проникає в помпу, і демонструє градієнт осмотичного тиску поперек напівпроникної стінки проти зовнішньої рідини. Осмотично ефективні осмотичні агенти, корисні для даної мети, включають магнію сульфат, кальцію сульфат, магнію хлорид, натрію хлорид, літію хлорид, калію сульфат, натрію карбонат, натрію сульфат, літію сульфат, калію хлорид, натрію сульфат, d-маніт, сечовину, сорбіт, інозит, рафінозу, сахарозу, глюкозу, гідрофільні полімери, такі як полімери целюлози, їхні суміші, тощо. Осмотичний агент може бути присутнім у надлишковій кількості, і він може бути у будь-якій фізичній формі, такий як частинки, порошок, гранули, тощо. Осмотичний тиск в атмосфері осмотичних агентів, придатний для даного винаходу, буде більшим за нуль і, як правило, аж до приблизно 500 фізичних атмосфер, або вищим.

Розширюваний провідний елемент може бути здатним до розбухання гідрофільним полімером, який взаємодіє з водою і водними біологічними рідинами і розбухає або розширюється до стану рівноваги. Ці полімери виявляють здатність розбухати у воді та утримувати значну частину поглинутої води всередині структури полімеру. Полімери розбухають або розширюються до дуже високого ступеня, звичайно демонструючи збільшення об'єму у 2-50 разів. Полімери можуть бути зшитими або можуть бути незшитими. Здатні до розбухання гідрофільні полімери можуть бути слабко зшитими, такі поперечні зв'язки утворюються ковалентними іонними зв'язками або водневими зв'язками. Полімери можуть бути рослинного, тваринного або синтетичного походження. Гідрофільні полімери, які можуть бути використані у даному винаході, включають полі(гідроксіалкілметакрилат), що має молекулярну масу від 30000 до 5000000; капа-карагенан, полівінілпіролідон, що має молекулярну масу від 10000 до 360000; аніонні і катіонні гідрогелі; поліелектролітні комплекси; полі(вініловий спирт), що має низький ацетатний залишок, зшитий з гліоксалем, формальдегідом або глутаральдегідом, і має ступінь полімеризації від 200 до 30000; суміш метилцелюлози; зшиті агар і карбоксиметилцелюлозу; водонерозчинний, здатний розбухати у воді співполімер, вироблений шляхом утворення дисперсії тонко подрібненого співполімеру малеїнового ангідриду зі стиролом, етиленом, пропіленом, бутиленом або ізобутиленом, зшитим з від 0,001 до приблизно 0,5 молями насиченого шживного агента на моль малеїнового ангідриду у співполімері; полімери N-вінілових лактамів, здатні розбухати у воді, тощо.

Термін "отвір", як вжито тут, стосується засобів і способів, придатних для вивільнення принаймні однієї активної речовини з осмотичної системи. Цей вираз включає одну або більшу кількість перфорацій або отворів, які були просвердлені крізь напівпроникну мембрану шляхом механічних процедур. Альтернативно, отвір може бути утворений шляхом введення у напівпроникну мембрану елемента, здатного руйнуватися, такого як желатиновий плунжер. У випадках, коли напівпроникна мембрана є достатньо проникною для проходження активної речовини, пори у мембрані можуть бути достатніми для вивільнення принаймні однієї активної речовини у кількостях, достатніх, щоб відповідати пороговим величинам у плазмі. У таких випадках термін "прохід" стосується пор всередині стінки мембрани, навіть якщо крізь неї не

були просвердлені ніякі канали або інші отвори. Детальний опис осмотичних проходів і максимального та мінімального розмірів для проходу розкриті у патентах США №№ 3 845 770 і 3 916 899, розкриття яких включене сюди за допомогою посилання.

Осмотичні помпи можуть бути виготовлені з використанням стандартних технологій, відомих фахівцям у даній галузі. Наприклад, в одному втіленні принаймні одна активна речовина, принаймні один механізм регулювання швидкості і, необов'язково, принаймні один фармацевтично прийнятний наповнювач можуть бути поміщені в одну ділянку відділення, суміжного з проходом, спресовані у тверду речовину, що має розмір, який відповідає внутрішнім розмірам ділянки відділення, яке буде займати принаймні одна активна речовина, або активну речовину, механізм регулювання швидкості і наповнювачі та розчинник змішують у тверду або напівтверду форму за допомогою традиційних методів, таких як, але не обмежуючись ними, розмелювання на кульовому млині, каландрування, перемішування або вальцювання, і потім пресують у попередньо вибрану форму. Потім шар гідрофільного полімеру розміщують у контакт з шаром лікарського препарату у подібний спосіб, і два шари оточують напівпроникною стінкою. Нашарування композиції лікарського препарату і гідрофільного полімеру може бути створене за допомогою традиційних технологій двошарового пресування. Стінка може бути нанесена за допомогою формування, розпилення або занурення пресованих форм у матеріал, що утворює стінку. Ще однією технологією, яка може бути використана для нанесення стінки, є методика повітряної суспензії. Ця методика полягає в суспендуванні і галтуванні пресованої речовини і сухого гідрофільного полімеру в потоці повітря і композиції, що утворює стінку, доти, поки стінка не буде нанесена на суміш речовини і гідрофільного полімеру. Методика повітряної суспензії описана у патенті США № 2 799 241; J. Am. Pharm. Assoc., 48:451-459 (1979). Інші технології виробництва описані у Modern Plastics Encyclopedia, Vol. 46, pp. 62-70 (1969); і в Pharmaceutical Sciences, by Remington, Fourteenth Edition, pp. 1626-1678 (1970), опублікованих Mack Publishing Company, Easton, PA.

Як було згадано тут раніше, даний винахід охоплює будь-які лікарські форми, придатні для перорального застосування, включаючи, але не обмежуючись ними, капсули, таблетки, пілюлі, порошки, тощо. Тут також розглядаються рідкі лікарські форми для перорального застосування, і вони включають, але не обмежуються ними, фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії або сиропи.

Фахівцеві у даній галузі буде зрозуміло, що ефективна кількість принаймні однієї активної речовини, яка міститься у будь-якій лікарській формі, може бути визначена емпірично з використанням рутинного експериментування. Фактичні рівні доз активної речовини у композиціях за даним винаходом можуть бути різними, щоб одержати кількість активної речовини, яка є ефективною для одержання бажаної терапевтичної відповіді. Вибраний рівень дози залежить від бажаного терапевтичного ефекту, шляху введення, ефективності застосованої активної речовини, бажаної тривалості лікування та інших факторів.

#### IV. Інші фармацевтично прийнятні активні речовини і комбіноване лікування

Тверді лікарські форми за даним винаходом можуть також містити фармацевтично прийнятні активні речовини, що відрізняються від 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солей 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти і/або забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти (зазначені активні речовини, що відрізняються від 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, солей 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти і/або забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, носять тут загальну назву "інші речовини"). Додатково, ці інші речовини можуть бути спільно упакованими з лікарськими формами за даним винаходом або спільно застосовуваними як одна або більша кількість окремих і відмінних лікарських форм разом із твердими лікарськими формами за даним винаходом. Ці інші речовини можуть бути з того ж самого терапевтичного класу, що й активна речовина (наприклад, фармацевтичні засоби, що регулюють обмін ліпідів), або можуть бути з різних терапевтичних класів (наприклад, антигіпертензивні фармацевтичні засоби). Приклади інших речовин, що можуть бути включені в лікарські форми, або можуть бути частиною лікарських форм за даним винаходом, або спільно застосовуватися з композиціями за даним винаходом, включають, але не обмежуються ними, речовини, що регулюють обмін ліпідів, антигіпертензивні засоби, протидіабетичні засоби, засоби для схуднення, антиретровірусні засоби, антитромбоцитарні засоби або вітаміни і мінерали.

Приклади таких інших активних речовин включають, але не обмежуються ними:

– речовини, що регулюють обмін ліпідів (такі як, але не обмежуючись ними, аторвастатин, симвастатин, флувастатин, правастатин, ловастатин, церівастатин, розувастатин, пітавастатин,



клофіброева кислота, ніацин/нікотинова кислота, торцетрапіб, колестипол, етилові ефіри омега-3 кислоти, колесевелам, холестирамін, езетиміб, MD-0727, гемфіброзил або пробукол);

– антигіпертензивні засоби (такі як, але не обмежуючись ними, амлодипін, беназеприл, бенидипін, кандесартан, каптоприл, карведилол, дародипін, дилітазем, діазоксид, доксazosин, еналаприл, еплеронон, епросартан, фелодипін, фенолдопам, фозиноприл, гуанабенз, ілопрост, ірбесартан, ісрадипін, леркардинипін, лізиноприл, лосартан, міноксидил, небіволол, нікардипін, ніфедипін, німодипін, нісолдипін, омапатрилат, феноксибензамін, празосин, хінаприл, резерпін, семотіадил, ситакссентан, теразосин, телмісартан, лабетолол, триамтерен, метопролол, метилдопа, раміприл, олмесартан, тимолол, верапаміл, клонідин, надолол, бендроменіазид, торсемід, гідрохлортіазид, спіронолактон, периндоприл, гідралазин, бетаксол, фурсемід, пенбутолол, ацебутолол, атенолол, бісопролол, надолол, піндолол, пропранолол, індапамід, трандолоприл, амілорид, мекзіприл, метозолон або валсартан);

– протидіабетичні засоби (такі як, але не обмежуючись ними, акарбоза, інсулін для перорального застосування, ацетогексамід, хлорпропамід, сиглітазон, фарглітазар, глібенкламід, гліклазид, гліпізид, глюкагон, глібурид, глімепірид, миглітол, піоглітазон, натеглілід, пімагедин, репаглілід, розиглітазон, толазамід, толбутамід, триампретин або троглітазон);

– засоби для схуднення (такі як, але не обмежуючись ними, фентермін, фендиметразин, бензфетамін, діетилпропіон, сибутрамін, орлістат або римоабант);

– антиретровірусні засоби (такі як, але не обмежуючись ними, ампренавір, типринавір, ламівудин, індинавір, емтрицитабін, абакавір, енфувіртід, сахінавір, лопінавір, ритонавір, фосампренавір, делавірадин мезилат, зидовудин, атазанавір, ефавіренц, тенофовір, диданозин, нелфінавір, невірапін або ставудин);

– антитромбоцитарні засоби (такі як, але не обмежуючись ними, аспірин, цилостазол або пентоксифілін);

– або вітаміни, мінерали чи поєднання вітамінів і мінералів (такі як, але не обмежуючись ними, фолієва кислота, кальцій або залізо).

Як стисло посилаються тут, у лікарські форми за даним винаходом може бути включена інша речовина (речовини). Точна локалізація і кількість іншої речовини (речовин), які мають бути включені у лікарські форми за даним винаходом, легко можуть бути визначені фахівцем у даній галузі і будуть залежати від іншої речовини (речовин), що має бути доставлена, а також передбаченого лікування. Коли у лікарські форми за даним винаходом включена інша речовина (речовини), тоді активну речовину (принаймні одну з 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метилпропіонової кислоти, солей 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метилпропіонової кислоти і/або забуференої 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метилпропіонової кислоти) та іншу речовину (речовини) застосовують в єдиній лікарській формі. Альтернативно, інша речовина (речовини) і активна речовина можуть кожна міститися в окремих лікарських формах і потім застосовуватися одночасно або послідовно...

#### V. Способи використання лікарських форм за даним винаходом

Пероральні композиції за даним винаходом можуть бути використані для лікування ряду станів. Коли пероральні композиції за даним винаходом містять принаймні одну активну речовину та її поєднання, такі композиції можуть бути використані для лікування таких станів, як гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, серцево-судинні порушення, коронарна хвороба серця, захворювання периферичних судин (включаючи симптоматичне захворювання сонної артерії) і метаболічні порушення (такі як, але не обмежуючись ними, ожиріння, діабет, булімія, ендокринні порушення, хвороба накопичення тригліцеридів, синдром Барде-Бідля, синдром Лоренса-Муна, синдром Прадера-Лабхарта-Віллі, гіпофагія, анорексія і кахексія). Крім того, ці композиції можуть бути використані як додаткова терапія для зниження холестерину з ліпопротеїнами низької щільності (надалі "ЛНЩ-Х"), загального вмісту холестерину (надалі "загальний-Х"), тригліцеридів та аполіпопротеїну В (надалі "Апо В") у дорослих суб'єктів із первинною гіперхолестеринемією або змішаною дисліпідемією (типів IIa і IIb за Фредріксоном). Ці композиції можуть також бути використані як додаткова терапія для лікування дорослих суб'єктів із гіпертригліцеридемією (гіперліпідемією типів IV і V за Фредріксоном). Помітно підвищені рівні тригліцеридів у сироватці крові (наприклад, >2000 мг/дл) можуть збільшувати ризик розвитку панкреатиту. Додатково, ці композиції можуть далі бути використані для інших показань, при яких типово використовують речовини, що регулюють обмін ліпідів.

Як приклад, і не як обмеження, зараз будуть наведені приклади за даним винаходом.

#### Приклад 1. Фармацевтичні композиції

Нижченаведені композиції були виготовлені і випробувані *in vitro*, а також на здорових людях: (а) три композиції міні-таблеток (кожна з яких не має кишковорозчинного покриття), що

містять 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонову кислоту (композиції 1, 2 і 8); (b) шість (6) композицій міні-таблеток з кишковорозчинним покриттям, що містять холінову сіль 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти (композиції 5 і 9-13); (c) монолітна таблетка з кишковорозчинним покриттям, що містить холінову сіль 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти (композиція 6); і (d) гранули з покриттям, що містять 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонову кислоту у капсулах (композиція 7). Композиції 3 і 4 (що містять холінову сіль 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти) були виготовлені і випробувані *in vitro*, але не випробувані на людях. Крім того, дослідний зразок осмотичної помпи, що містить холінову сіль 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти, був випробуваний *in vitro*, але не був випробуваний на людях.

Склад вищезазначених композицій перерахований нижче у таблицях 15-24 (ці композиції називають у подальших прикладах відповідно "композицією 1" або "формою 1", "композицією 5" або "формою 5", або "композицією 10" або "формою 10", тощо). Всі композиції виготовляють, використовуючи подібний виробничий процес, за винятком процесу покриття. Зокрема, для введення активного інгредієнта і фармацевтично прийнятних наповнювачів у гранули використовують процес грануляції з великим зусиллям зсуву. Гранули просіюють, висушують, просіюють (або розмелюють) і змішують з інгредієнтами, що залишилися, для формування кінцевої порошкової суміші. З цього етапу мають місце різні процеси. Для всіх композицій, за винятком композиції 7, кінцеву порошкову суміш далі пресували, використовуючи ротаційну пресову машину для виробництва таблеток. Для композицій 5-6 і 9-13 таблетки вкривають кишковорозчинним покриттям. Композиції 1, 2, 3 і 8 не мали покриття. Порошкові суміші з композиції 7 і міні-таблетки композиції 4 вкривали механізмом регулювання швидкості (а саме, полімером, що регулює швидкість).

Детальний опис усіх виробничих процесів передбачений нижче.

Таблиця 15

Склад композиції 1 (міні-таблетки без кишковорозчинного покриття у капсулах). Розмір кожної таблетки становить біля 2 мм в діаметрі. Дозова концентрація кожної капсули становить 130 мг еквівалента вільної кислоти.

Інгредієнт	% у масовому співвідношенні (ґрунтуючись на масі внутрішньої частини таблетки)
Внутрішня частина	
Внутрішньогранулярна	
2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонова кислота	35 %
Гідроксипропілметилцелюлоза K15M	10 %
Avicel PH101	12 %
Полівінілпіролідон 30	2,25 %
Зовнішньогранулярна	
Колоїдний кремнію діоксид	0,5 %
Гідроксипропілметилцелюлоза K15M	40 %
Магнію стеарат	0,25 %
Покриття	Не стосується

Виробничий процес для композиції 1

Етап	
1	Зважують відповідну кількість для кожного інгредієнта. Завантажують внутрішньогранулярні інгредієнти у гранулятор із великим зусиллям зсуву і висушують суміш протягом приблизно 1 хвилини.
2	Додають відповідну кількість води у вищезазначений гранулятор із великим зусиллям зсуву і починають грануляцію.
3	Припиняють додавання води і продовжують грануляцію протягом відповідної кількості часу до досягнення наперед визначеної кінцевої точки (наприклад, сили або часу).
4	Вивантажують вищезазначені гранули крізь сито і поміщають у сушарку з киплячим шаром для висушування.
5	Просіюють сухі гранули.

Продовження

6	Просіюють зовнішньогранулярну гідроксипропілметилцелюлозу K15M і колоїдний кремнію діоксид крізь сито, завантажують у змішувач і змішують протягом 2 хвилин.
7	Завантажують сухі і просіяні гранули з етапу 5 у змішувач і змішують протягом 5 хвилин.
8	Просіюють магнію стеарат крізь сито, завантажують у вищезазначений змішувач і змішують протягом 1 хвилини.
9	Вивантажують вищезазначену порошкову суміш з етапу 8 у ротаційну пресову машину. Пресують таблетки у таблетки з заданою масою.
10	Інкапсулюють таблетки, вкриті оболонкою, у капсули. Проводять детектування металу в капсулах і вибраковують непридатні капсули. Упаковують прийнятні капсули у флакони для клінічних поставок.

Таблиця 16

Склад композиції 2 (міні-таблетки без кишковорозчинного покриття у капсулах). Розмір кожної таблетки становить біля 3,2 мм в діаметрі. Дозова концентрація кожної капсули становить 130 мг еквівалента вільної кислоти.

Інгредієнт	% у масовому співвідношенні (ґрунтуючись на масі внутрішньої частини таблетки)
Внутрішня частина	
2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонова кислота	40 %
Двохосновний кальцію фосфат	15 %
Avicel PH101	24 %
Полівінілпіролідон 30	5 %
Лактози моногідрат	15 %
Магнію стеарат	1 %
Покриття	Не стосується

Виробничий процес для композиції 2

5

Етап	
1	Зважують відповідну кількість для кожного інгредієнта. Завантажують усі інгредієнти (за винятком магнію стеарату) у гранулятор із великим зусиллям зсуву і висушують суміш протягом приблизно 1 хвилини.
2	Додають відповідну кількість води у вищезазначений гранулятор із великим зусиллям зсуву і починають грануляцію.
3	Припиняють додавання води і продовжують грануляцію протягом відповідної кількості часу до досягнення наперед визначеної кінцевої точки (наприклад, сили або часу).
4	Вивантажують вищезазначені гранули крізь сито і поміщають у сушильну піч для висушування.
5	Розмелюють сухі гранули і вивантажують у змішувач.
6	Просіюють магнію стеарат крізь сито, завантажують у вищезазначений змішувач і змішують протягом відповідної кількості часу.
7	Вивантажують вищезазначену порошкову суміш у ротаційну пресову машину. Пресують таблетки у таблетки з заданою масою.
8	Вручну інкапсулюють таблетки, вкриті оболонкою, у капсули. Проводять детектування металу в капсулах і вибраковують непридатні капсули. Упаковують прийнятні капсули у флакони для клінічних поставок.

Таблиця 17

Склад композиції 3 (монолітні таблетки на основі гідроксипропілметилцелюлози без покриття).  
Дозова концентрація кожної таблетки становить 130 мг еквівалента вільної кислоти.

Інгредієнт	% у масовому співвідношенні (ґрунтуючись на масі внутрішньої частини таблетки)
Внутрішня частина	
Внутрішньогранулярна	
2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти холінова сіль	61,0 %
Гідроксипропілметилцелюлоза K15M	30,25 %
Avicel PH101	5,0 %
Полівінілпіролідон 30	3,0 %
Зовнішньогранулярна	
Колоїдний кремнію діоксид	0,25 %
Магнію стеарат	0,5 %
Покриття	Немає

Виробничий процес для композиції 3

Етап	
1	Зважують відповідну кількість для кожного інгредієнта. Завантажують внутрішньогранулярні інгредієнти у гранулятор із великим зусиллям зсуву і висушують суміш до однорідності.
2	Додають відповідну кількість води у вищезазначений гранулятор із великим зусиллям зсуву і починають грануляцію.
3	Припиняють додавання води і продовжують грануляцію протягом відповідної кількості часу до досягнення наперед визначеної кінцевої точки (наприклад, сили або часу).
4	Вивантажують вищезазначені гранули крізь сито і поміщають у сушильну піч для висушування.
5	Пропускають сухі гранули крізь сито. Розмелюють гранули, що затрималися на ситі.
6	Завантажують просіяні і розмелені гранули у V-подібний змішувач. Просіюють колоїдний кремнію діоксид крізь сито і завантажують у той самий V-подібний змішувач. Змішують до однорідності.
7	Просіюють магнію стеарат крізь сито і завантажують у вищезазначений V-подібний змішувач. Змішують до однорідності.
8	Вивантажують вищезазначену порошкову суміш у ротаційну пресову машину. Пресують таблетки у таблетки з заданою масою.
9	Упаковують таблетки у флакони для клінічних поставок.

5

Таблиця 18

Склад композиції 4 (міні-таблетки з покриттям у капсулі). Дозова концентрація кожної капсули становить 130 мг еквівалента вільної кислоти.

Інгредієнт	% у масовому співвідношенні (ґрунтуючись на масі внутрішньої частини таблетки)
Внутрішня частина	
Внутрішньогранулярна	
2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти холінова сіль	40,0 %
Avicel PH101	24,0 %
Дикальцію фосфат	15,0 %
Лактози моногідрат	15,0 %
Полівінілпіролідон 30	5,0 %
Зовнішньогранулярна	
Магнію стеарат	1,0 %

Продовження таблиці 18

Інгредієнт	% у масовому співвідношенні (ґрунтуючись на масі внутрішньої частини таблетки)
Покриття	
Surelease E-7-19010 (вміст сухої речовини)	6,0 %
Opadry прозорий	1,5 %

Виробничий процес для композиції 4

Етап	
1	Зважують відповідну кількість для кожного інгредієнта. Завантажують внутрішньогранулярні інгредієнти у гранулятор із великим зусиллям зсуву і висушують суміш до однорідності.
2	Додають відповідну кількість води у вищезазначений гранулятор із великим зусиллям зсуву і починають грануляцію.
3	Припиняють додавання води і продовжують грануляцію протягом відповідної кількості часу до досягнення наперед визначеної кінцевої точки (наприклад, сили або часу).
4	Вивантажують вищезазначені гранули крізь сито і поміщають у сушильну піч для висушування.
5	Пропускають сухі гранули крізь сито. Розмелюють гранули, що затрималися на ситі.
6	Завантажують просіяні і розмелені гранули у V-подібний змішувач.
7	Просіюють магнію стеарат крізь сито і завантажують у вищезазначений V-подібний змішувач. Змішують до однорідності.
8	Вивантажують вищезазначену порошкову суміш у ротаційну пресову машину. Пресують таблетки у таблетки з заданою масою.
9	Завантажують воду, тальк і триетилцитрат у контейнер і перемішують, а потім добре перемішують з Surelease і Opadry.
10	Завантажують вищезазначені пресовані таблетки у пристрій Вурстера для нанесення покриття і починають наносити покриття, використовуючи попередньо змішаний розчин для покриття. Припиняють наносити покриття, коли досягають заданого рівня покриття.
11	Вручну інкапсулюють таблетки, вкриті оболонкою, у капсули. Проводять детектування металу в капсулах і вибраковують непридатні капсули. Упаковують прийнятні капсули у флакони для клінічних поставок.

5

Таблиця 19

Склад композиції 5 (міні-таблетки з кишковорозчинним покриттям у капсулі). Розмір кожної таблетки становить біля 3,2 мм в діаметрі. Дозова концентрація кожної капсули становить 130 мг еквівалента вільної кислоти.

Інгредієнт	% у масовому співвідношенні (ґрунтуючись на масі внутрішньої частини таблетки)
Внутрішня частина	
Внутрішньогранулярна	
2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти холінова сіль	49,9 %
Гідроксипропілметилцелюлоза K15M	35,0 %
Avicel PH101	11,1 %
Полівінілпіролідон 30	3 %
Зовнішньогранулярна	
Колоїдний кремнію діоксид	0,5 %
Магнію стеарат	0,5 %
Покриття	
Eudragit® L30 D55	10,4 %
Тальк	5,2 %
Триетилцитрат	1,6 %

## Виробничий процес для композиції 5

Етап	
1	Зважують відповідну кількість для кожного інгредієнта. Завантажують внутрішньогранулярні інгредієнти у гранулятор із великим зусиллям зсуву і висушують суміш протягом 1 хвилини.
2	Додають відповідну кількість води у вищезазначений гранулятор із великим зусиллям зсуву і починають грануляцію.
3	Припиняють додавання води і продовжують грануляцію протягом відповідної кількості часу до досягнення наперед визначеної кінцевої точки (наприклад, сили або часу).
4	Вивантажують вищезазначені гранули крізь сито і поміщають у сушильну піч для висушування.
5	Пропускають сухі гранули крізь сито. Розмелюють гранули, що затрималися на ситі.
6	Завантажують просіяні і розмелені гранули у V-подібний змішувач. Просіюють колоїдний кремнію діоксид крізь сито і завантажують у той самий V-подібний змішувач. Змішують протягом 5 хвилин.
7	Просіюють магнію стеарат крізь сито і завантажують у вищезазначений V-подібний змішувач. Змішують протягом 2 хвилин.
8	Вивантажують вищезазначену порошкову суміш у ротаційну пресову машину. Пресують таблетки у таблетки з заданою масою.
9	Завантажують воду, тальк і триетилцитрат у контейнер і перемішують, а потім добре перемішують із суспензією Eudragit® L30 D55.
10	Завантажують вищезазначені пресовані таблетки у пристрій Вурстера для нанесення покриття і починають наносити покриття, використовуючи попередньо змішаний розчин для покриття. Припиняють наносити покриття, коли досягають заданого рівня покриття.
11	Вручну інкапсулюють таблетки, вкриті оболонкою, у капсули. Проводять детектування металу в капсулах і вибраковують непридатні капсули. Упаковують прийнятні капсули у флакони для клінічних поставок.

Таблиця 20

Склад композиції 6 (монолітна таблетка з кишковорозчинним покриттям). Дозова концентрація кожної таблетки становить 130 мг еквівалента вільної кислоти.

Інгредієнт	% у масовому співвідношенні (ґрунтуючись на масі внутрішньої частини таблетки)
Внутрішня частина	
Внутрішньогранулярна	
2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти холінова сіль	65 %
Гідроксипропілметилцелюлоза K15M	15 %
Avicel PH101	10,75 %
Полівінілпіролідон 30	3 %
Зовнішньогранулярна	
Avicel PH102	5,0 %
Колоїдний кремнію діоксид	0,75 %
Магнію стеарат	0,5 %
Покриття	
Eudragit® L30 D55	9,5 %
Тальк	4,8 %
Триетилцитрат	1,4 %

5

## Виробничий процес для композиції 6

Етап	
1	Зважують відповідну кількість для кожного інгредієнта. Завантажують внутрішньогранулярні інгредієнти у гранулятор із великим зусиллям зсуву і висушують суміш до однорідності.

Продовження

2	Додають відповідну кількість води у вищезазначений гранулятор із великим зусиллям зсуву і починають грануляцію.
3	Припиняють додавання води і продовжують грануляцію протягом відповідної кількості часу до досягнення наперед визначеної кінцевої точки (наприклад, сили або часу).
4	Вивантажують вищезазначені гранули крізь сито і поміщають у сушильну піч для висушування.
5	Пропускають сухі гранули крізь сито. Розмелюють гранули, що затрималися на ситі.
6	Завантажують просіяні і розмелені гранули у V-подібний змішувач. Просіюють колоїдний кремнію діоксид і Avicel® крізь сито і завантажують у той самий V-подібний змішувач. Змішують до однорідності.
7	Просіюють магнію стеарат крізь сито і завантажують у вищезазначений V-подібний змішувач. Змішують до однорідності.
8	Вивантажують вищезазначену порошкову суміш у ротаційну пресову машину. Пресують таблетки у таблетки з заданою масою.
9	Завантажують воду, тальк і триетилцитрат у контейнер і перемішують, а потім добре перемішують із суспензією Eudragit® L30 D55.
10	Завантажують вищезазначені пресовані таблетки у пристрій для нанесення покриття і починають наносити покриття, використовуючи попередньо змішаний розчин для покриття. Припиняють наносити покриття, коли досягають заданого рівня покриття.
11	Упаковують прийнятні таблетки у флакони для клінічних поставок.

Таблиця 21

Склад композиції 7 (гранули з покриттям у капсулах). Дозова концентрація кожної капсули становить 130 мг еквівалента вільної кислоти.

Інгредієнт	% у масовому співвідношенні (ґрунтуючись на масі наповнення)
Внутрішньогранулярна	
2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонова кислота	91,4 %
Eudragit® NE30D	4,9 %
Полівінілпіролідон K30	2,7 %
Зовнішньогранулярна	
Магнію стеарат	1,0 %
Покриття	
Eudragit® NE30D	7,0 %
Тальк	7,0 %

Виробничий процес для композиції 7

5

Етап	
1	Зважують відповідну кількість для кожного інгредієнта. Завантажують внутрішньогранулярні інгредієнти у гранулятор із великим зусиллям зсуву і висушують суміш до однорідності.
2	Додають відповідну кількість суспензії Eudragit® NE30D у вищезазначений гранулятор із великим зусиллям зсуву і починають грануляцію.
3	Припиняють додавання Eudragit® NE30D і продовжують грануляцію протягом відповідної кількості часу до досягнення наперед визначеної кінцевої точки (наприклад, сили або часу).
4	Вивантажують вищезазначені гранули крізь сито і поміщають у сушарку з киплячим шаром для висушування.
5	Просіюють сухі гранули.
7	Завантажують сухі і просіяні гранули з етапу 5 у змішувач і змішують до однорідності.
8	Просіюють магнію стеарат крізь сито, завантажують у вищезазначений змішувач і змішують до однорідності.

Продовження

9	Завантажують воду, тальк у контейнер і перемішують, а потім добре перемішують з суспензією Eudragit® NE30D.
10	Завантажують вищезазначені гранули з етапу 8 у пристрій для нанесення покриття і починають наносити покриття, використовуючи попередньо змішаний розчин для покриття. Припиняють наносити покриття, коли досягають заданого рівня покриття.
11	Інкапсулюють гранули з покриттям у капсули. Проводять детектування металу в капсулах і вибраковують непридатні капсули. Упаковують прийнятні капсули у флакони для клінічних поставок.

Таблиця 22

Склад композиції 8 (міні-таблетки без покриття у капсулі). Розмір кожної таблетки становить біля 2,0 мм в діаметрі. Дозова концентрація кожної капсули становить 130 мг еквівалента вільної кислоти.

Інгредієнт	% у масовому співвідношенні (ґрунтуючись на масі внутрішньої частини таблетки)
Внутрішньогранулярна	
2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонова кислота	91,8 %
Eudragit® NE30D	5,0 %
Полівінілпіролідон K30	2,8 %
Зовнішньогранулярна	
Магнію стеарат	0,5 %

## 5 Виробничий процес для композиції 8

Етап	
1	Зважують відповідну кількість для кожного інгредієнта. Завантажують внутрішньогранулярні інгредієнти у гранулятор із великим зусиллям зсуву і висушують суміш до однорідності.
2	Додають відповідну кількість Eudragit® NE30D у вищезазначений гранулятор із великим зусиллям зсуву і починають грануляцію.
3	Припиняють додавання Eudragit® NE30D і продовжують грануляцію протягом відповідної кількості часу до досягнення наперед визначеної кінцевої точки (наприклад, сили або часу).
4	Вивантажують вищезазначені гранули крізь сито і поміщають у сушарку з киплячим шаром для висушування.
5	Просіюють сухі гранули.
6	Завантажують сухі і просіяні гранули з етапу 5 у змішувач.
7	Просіюють магнію стеарат крізь сито, завантажують у вищезазначений змішувач і змішують до однорідності.
8	Вивантажують вищезазначену порошкову суміш у ротаційну пресову машину. Пресують таблетки у таблетки з заданою масою.
9	Вручну інкапсулюють таблетки у капсули. Проводять детектування металу в капсулах і вибраковують непридатні капсули. Упаковують прийнятні капсули у флакони.



Таблиця 23

Склад композицій 9, 10, і 11 (міні-таблетки з кишковорозчинним покриттям у капсулах).  
Розмір кожної таблетки становить біля 3 мм в діаметрі. Дозова концентрація кожної капсули становить 135 мг еквівалента вільної кислоти.

Склад композицій 9, 10 і 11

Інгредієнти	Композиція 9 (% у масовому співвідношенні)	Композиція 10 (% у масовому співвідношенні)	Композиція 11 (% у масовому співвідношенні)
Внутрішньогранулярна			
Фенофіброєвої кислоти холінова сіль	57,5	65,5	71,5
Гідроксипропілметилцелюлоза K15M	37	27	21
Полівінілпіролідон K30	3	3	3
Зовнішньогранулярна			
Гідроксипропілцелюлоза EXF	3	3	3
Колоїдний кремнію діоксид	0,5	0,5	0,5
Натрію стеарилфумарат	1	1	1
Покриття			
Eudragit® L30 D55	9,9	9,9	9,9
Тальк	4,55	4,55	4,55
Триетилцитрат	1,36	1,36	1,36

Виробничий процес для композиції 9, 10, і 11

Етап	
1	Зважують відповідну кількість для кожного інгредієнта. Завантажують внутрішньогранулярні інгредієнти у гранулятор із великим зусиллям зсуву і висушують суміш до однорідності.
2	Додають відповідну кількість води у вищезазначений гранулятор із великим зусиллям зсуву і починають грануляцію.
3	Припиняють додавання води і продовжують грануляцію протягом відповідної кількості часу до досягнення наперед визначеної кінцевої точки (наприклад, сили або часу).
4	Вивантажують вищезазначені гранули крізь сито і поміщають у сушильну піч для висушування.
5	Пропускають сухі гранули крізь сито. Розмелюють гранули, що затрималися на ситі.
6	Завантажують просіяні і розмелені гранули у V-подібний змішувач. Просіюють колоїдний кремнію діоксид і гідроксипропілцелюлозу EXF крізь сито і завантажують у той самий V-подібний змішувач. Змішують до однорідності.
7	Просіюють магнію стеарат крізь сито і завантажують у вищезазначений V-подібний змішувач. Змішують до однорідності.
8	Вивантажують вищезазначену порошкову суміш у ротаційну пресову машину. Пресують таблетки у таблетки з заданою масою.
9	Завантажують воду, тальк і триетилцитрат у контейнер і перемішують, а потім добре перемішують із суспензією Eudragit® L30 D55.
10	Завантажують вищезазначені пресовані таблетки у пристрій Вурстера для нанесення покриття і починають наносити покриття, використовуючи попередньо змішаний розчин для покриття. Припиняють наносити покриття, коли досягають заданого рівня покриття.
11	Вручну інкапсулюють таблетки, вкриті оболонкою, у капсули. Проводять детектування металу в капсулах і вибраковують непридатні капсули. Упаковують прийнятні капсули у флакони для клінічних поставок.

Таблиця 24

Склад композицій 12 і 13 (міні-таблетки з кишковорозчинним покриттям у капсулах). Розмір кожної таблетки становить біля 3 і 4 мм, відповідно. Дозова концентрація кожної капсули становить 135 мг еквівалента вільної кислоти.

Склад композицій 12 і 13

Інгредієнти	Композиція 12 (% у масовому співвідношенні)	Композиція 13 (% у масовому співвідношенні)
<b>Внутрішньогранулярна</b>		
Фенофіброєвої кислоти холінова сіль	65,5	65,5
Гідроксипропілметилцелюлоза K15M	5	27
Гідроксипропілметилцелюлоза K100LV	22	0
Полівінілпіролідон K30	3	3
<b>Зовнішньогранулярна</b>		
Гідроксипропілцелюлоза EXF	3	3
Колоїдний кремнію діоксид	0,5	0,5
Натрію стеарилфумарат	1	1
<b>Покриття</b>		
Eudragit® L30 D55	9,9	9,9
Тальк	4,55	4,55
Триетилцитрат	1,36	1,36

Виробничий процес для композиції 12 і 13

Етап	
1	Зважують відповідну кількість для кожного інгредієнта. Завантажують внутрішньогранулярні інгредієнти у гранулятор із великим зусиллям зсуву і висушують суміш до однорідності.
2	Додають відповідну кількість води у вищезазначений гранулятор із великим зусиллям зсуву і починають грануляцію.
3	Припиняють додавання води і продовжують грануляцію протягом відповідної кількості часу до досягнення наперед визначеної кінцевої точки (наприклад, сили або часу).
4	Вивантажують вищезазначені гранули крізь сито і поміщають у сушильну піч для висушування.
5	Пропускають сухі гранули крізь сито. Розмелюють гранули, що затрималися на ситі.
6	Завантажують просіяні і розмелені гранули у V-подібний змішувач. Просіюють колоїдний кремнію діоксид і гідроксипропілцелюлозу EXF крізь сито і завантажують у той самий V-подібний змішувач. Змішують до однорідності.
7	Просіюють магнею стеарат крізь сито і завантажують у вищезазначений V-подібний змішувач. Змішують до однорідності.
8	Вивантажують вищезазначену порошкову суміш у ротаційну пресову машину. Пресують таблетки у таблетки з заданою масою.
9	Завантажують воду, тальк і триетилцитрат у контейнер і перемішують, а потім добре перемішують із суспензією Eudragit® L30 D55.
10	Завантажують вищезазначені пресовані таблетки у пристрій Вурстера для нанесення покриття і починають наносити покриття, використовуючи попередньо змішаний розчин для покриття. Припиняють наносити покриття, коли досягають заданого рівня покриття.
11	Вручну інкапсулюють таблетки, вкриті оболонкою, у капсули. Проводять детектування металу в капсулах і вибраковують непридатні капсули. Упаковують прийнятні капсули у флакони для клінічних поставок.

5

Приклад 2. Методи розчинення

Дані щодо розчинення з композицій 1-2 і 5-13, як описано у прикладі 1, були зібрані і зображені на фігурі 3 з використанням методу єдиного pH.

10 Дані щодо розчинення з композицій 1-2 і 5-13, як описано у прикладі 1, були зібрані і зображені на фігурі 4 з використанням методу подвійного pH.

## Приклад 3. Біодослідження у людини

Метою досліджень, описаних у прикладах 4, 5, 6 і 7, було визначення біодоступності композицій 1-2 і 5-13. Вони використовують фазу 1 відкритого випробування з одноразовою дозою, проведеного відповідно до перехресного дизайну. Кількість суб'єктів змінювалася від дослідження до дослідження. Кількість суб'єктів, що були введені у випробування і завершили принаймні частину випробувань, зазначена у кожному з описаних тут прикладів. Суб'єктам, введеним у випробування, було призначене одержання одного з таких режимів у кожен період випробування: (1) референтного препарату; (2) досліджуваної композиції за умов ситості з високим вмістом жиру; або (3) досліджуваної композиції за умов натщесерце. Послідовності режимів були такими, що наперед визначена кількість суб'єктів одержала всі режими на момент закінчення випробування, у той час як інші одержали частину режимів. Період виведення, типово, біля 14 днів розділяв введення дози у двох послідовних періодах. Для участі у випробуванні були відібрані дорослі суб'єкти чоловічої і жіночої статі, як правило, з хорошим здоров'ям.

У типовому випробуванні суб'єктів утримували у місці проведення випробування і спостерігали за ними протягом приблизно 6 днів у кожному періоді випробування. Обмеження у кожному періоді починалися опівдні у -1 день випробування (1 день перед днем введення дози) і закінчувалися після відбору проб крові через 120 годин, і заплановані процедури випробування закінчували вранці 6 дня випробування. Фізична активність під час обмеження не дозволялася.

За винятком сніданку в 1 день випробування у кожному періоді, суб'єкти одержували стандартний раціон, що забезпечував біля 34 % калорій за рахунок жирів на добу, для всіх прийомів їжі протягом періоду обмеження. Тим суб'єктам, що одержували досліджувану композицію за умов натщесерце, не дозволяли споживати їжу або напої, за винятком води для угамування спраги, починаючи за 10 годин до введення дози і продовжуючи до закінчення відбору проб крові через 4 години після введення дози наступного дня (1 день випробування). Споживання рідини не дозволялося за 1 годину перед введенням дози і протягом 1 години після введення дози. На сніданок у 1 день випробування у кожному періоді суб'єкти одержували або не одержували їжу, в залежності від призначеного їм режиму. Суб'єкти, яким було призначене одержання досліджуваної композиції за умов ситості, одержували сніданок із високим вмістом жиру, що забезпечував біля 1000 ккал і 50 % калорій за рахунок жирів, починаючи за 30 хвилин до введення дози.

У 1 день випробування всім суб'єктам подавали другий сніданок після відбору проб крові через 4 години після введення дози, обід після відбору проб крові через 10 годин після введення дози, і легку закуску приблизно через 4 години після обіду. Вміст їжі, за винятком сніданку, був ідентичним у дні інтенсивного фармакокінетичного відбору проб (1 день випробування) всіх чотирьох періодів.

Типово, проби крові відбирали у суб'єктів перед введенням дози і через 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 48, 72, 96 і 120 годин після введення дози у кожному періоді. Проби крові центрифугували, щоб відділити плазму. Проби плазми зберігали замороженими до моменту аналізу.

Концентрації фенофіброєвої кислоти у плазмі визначали, використовуючи затверджений метод рідинної хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням.

Значення фармакокінетичних параметрів фенофіброєвої кислоти оцінювали, використовуючи не-компаратментні методи. По-перше, максимальну виміряну концентрацію у плазмі ( $C_{\max}$ ) і час до досягнення  $C_{\max}$  (піковий час,  $T_{\max}$ ) визначали безпосередньо з даних залежності "концентрація у плазмі-час". По-друге, значення константи швидкості елімінації кінцевої фази ( $\lambda_z$ ) одержували з тангенса кута нахилу лінійної регресії методом найменших квадратів логарифмів концентрації у плазмі у порівнянні з даними часу з кінцевої логарифмічно-лінійної фази профілю. Мінімум три експериментальні точки на графіку залежності концентрації від часу використовували для визначення  $\lambda_z$ . Період напіввиведення кінцевої фази ( $t_{1/2}$ ) розраховували як  $\ln(2)/\lambda_z$ . По-третє, площу під фармакокінетичною кривою "концентрація у плазмі-час" (AUC) від часу 0 до часу останньої вимірної концентрації ( $AUC_t$ ) розраховували за лінійною формулою трапецій. AUC екстраполювали на нескінченний час шляхом ділення останньої вимірної концентрації у плазмі ( $C_t$ ) на  $\lambda_z$ , щоб одержати AUC від часу 0 до нескінченного часу ( $AUC_{\infty}$ ).

Дисперсійний аналіз здійснювали для  $T_{\max}$  і натуральних логарифмів  $C_{\max}$  і AUC. Модель включала ефекти для послідовності, суб'єкта, згрупованого всередині послідовності, періоду і режиму. Ефекти послідовності, періоду і режиму були постійними, у той час як ефект суб'єкта був випадковим. Для перевірки на ефекти послідовності сума квадратів у знаменнику для F-статистики була сумою квадратів для суб'єкта, згрупованого всередині послідовності. Для

перевірки на ефекти періоду і режиму сума квадратів у знаменнику була залишковою сумою квадратів. Статистичні випробування здійснювали при рівні значимості 0,05.

Біодоступність режиму прийому їжі з високим вмістом жиру по відношенню до біодоступності режимів натщесерце оцінювали за допомогою методу двох односторонніх критеріїв через 90 % довірчі інтервали.

Середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення і мінімальні та максимальні значення, виміряні для фармакокінетичних параметрів фенофіброєвої кислоти після застосування, перераховані у таблицях, показаних у прикладах 4, 5, 6 або 7. У таблицях, показаних у прикладах 4, 5, 6 і 7, верхнє значення, показане у кожній клітинці, є середнім значенням  $\pm$  стандартне відхилення, якщо не зазначене інше. Середнє значення, показане у кожній клітинці, є мінімальним. Нижнє значення, показане у кожній клітинці, є максимальним.

Приклад 4. Харчовий ефект – композиції 1, 2, 5, 6, 7 і 8

Композиції 1 і 2, 5 і 6, 7 і 8 випробовували у здорових суб'єктів за умов натщесерце і ситості, як описано у прикладі 3. Вміст фенофіброєвої кислоти у плазмі вимірювали для кожної проби. Дані, одержані у цих випробуваннях, підсумовані нижче у таблицях 25-27.

Таблиця 25

Фармакокінетичні параметри фенофіброєвої кислоти з композицій 1 і 2

		Режими <sup>£</sup>				
Фармакокінетичні параметри (одиниці)		A: Референтний препарат, їжа з низьким вмістом жиру (N=48)	B: Композиція 1, їжа з високим вмістом жиру (N=18)	C: Композиція 1, натщесерце (N=30)	D: Композиція 2, їжа з високим вмістом жиру (N=18)	E: Композиція 2, натщесерце (N=30)
T <sub>max</sub>	(год.)	4,8 $\pm$ 2,0	5,9 $\pm$ 1,5	4,5 $\pm$ 2,9 <sup>†</sup>	9,6 $\pm$ 3,9 <sup>†</sup>	6,1 $\pm$ 3,8
		2,0	4,0	2,0	5,0	3,0
		12,0	9,0	18,0	18,0	24,0
C <sub>max</sub>	(мкг/мл)	5,89 $\pm$ 1,67	7,62 $\pm$ 1,32 <sup>§</sup>	3,92 $\pm$ 1,55 <sup>†</sup>	5,03 $\pm$ 1,74 <sup>†</sup>	2,96 $\pm$ 1,59 <sup>†</sup>
		3,23	5,43	1,90	2,51	0,86
		11,26	11,27	8,72	8,72	7,59
AUC <sub>∞</sub> <sup>§</sup>	(мкг·год./мл)	112,2 $\pm$ 41,3	111,3 $\pm$ 31,4 <sup>§</sup>	99,6 $\pm$ 37,4 <sup>†</sup>	97,7 $\pm$ 40,3 <sup>†</sup>	71,7 $\pm$ 43,3 <sup>†</sup>
		51,3	60,6	31,2	40,6	23,7
		231,5	175,3	194,0	187,7	204,8
t <sub>1/2</sub> <sup>¢</sup>	(год.)	15,9	14,4	14,8	14,4	15,1
		9,4	8,4	9,5	8,8	8,4
		29,4	22,5	26,3	31,9	26,1

£ Режими B, C, D і E застосовували у вигляді капсули із вмістом фенофіброєвої кислоти 130 мг. Режим A застосовували у вигляді капсули із вмістом фенофібрату 200 мг.

\* Статистично достовірно відрізняються від режиму A (дисперсійний аналіз, p<0,05).

§ Статистично достовірно відрізняються від режиму C (дисперсійний аналіз, p<0,05).

† Статистично достовірно відрізняються від режиму E (дисперсійний аналіз, p<0,05).

¢ Середнє гармонічне, обчислення t<sub>1/2</sub> ґрунтувалися на статистичних випробуваннях для λ<sub>z</sub>.

Таблиця 26

Фармакокінетичні параметри фенофіброєвої кислоти з композицій 5 і 6

		Режими <sup>£</sup>				
Фармакокінетичні параметри (одиниці)		A: Референтний препарат, їжа з низьким вмістом жиру (N=41)	B: Композиція 5, їжа з високим вмістом жиру (N=21)	C: Композиція 5, натщесерце (N=21)	D: Композиція 6, їжа з високим вмістом жиру (N=21)	E: Композиція 6, натщесерце (N=21)
T <sub>max</sub>	(год.)	4,6±1,3	12,8±4,5 <sup>§</sup>	5,0±2,1	18,5±14,2 <sup>†</sup>	7,9±3,3
		3,0	7,0	3,0	5,0	4,0
		10,0	24,0	10,0	72,0	18,0
C <sub>max</sub>	(мкг/мл)	8,53±2,27	5,51±1,54 <sup>§</sup>	6,40±0,93 <sup>*</sup>	4,04±2,49 <sup>*</sup>	4,03±1,46 <sup>*</sup>
		3,19	3,12	4,60	0,89	1,96
		12,48	9,78	8,01	10,68	8,43
AUC <sub>t</sub>	(мкг·год./мл)	154,4±43,2	136,1±34,2 <sup>*</sup>	143,5±41,1	106,9±52,3 <sup>*</sup>	108,4±34,0 <sup>*</sup>
		77,5	70,2	77,9	38,8	64,6
		243,8	205,6	224,7	231,1	170,6
AUC <sub>∞</sub> <sup>§</sup>	(мкг·год./мл)	159,6±46,7	140,3±35,6 <sup>*</sup>	148,4±44,5	115,2±56,9 <sup>*</sup>	110,4±34,9 <sup>*</sup>
		79,5	70,8	78,8	51,4	65,4
		257,9	212,0	238,4	239,9	174,2
t <sub>1/2</sub> <sup>¢§</sup>	(год.)	22,27±6,50	20,47±5,98 <sup>*</sup>	21,34±7,36	19,27±5,27 <sup>*</sup>	18,71±5,14 <sup>*</sup>
		11,79	12,81	11,98	11,60	9,71
		47,07	35,58	34,83	69,46	25,01
CL/F	(л/год.)	не стосується	0,99±0,29	0,95±0,29	1,36±0,54	1,29±0,38
			0,61	0,55	0,54	0,75
			1,84	1,65	2,53	1,99

£ Режими В і С застосовували у вигляді одиної капсули, що містить міні-таблетки холінової солі фенофіброєвої кислоти, еквівалентної 130 мг фенофіброєвої кислоти. Режими D і E застосовували у вигляді монолітної таблетки, що містить холінову сіль фенофіброєвої кислоти, еквівалентну 130 мг фенофіброєвої кислоти. Режим А застосовували у вигляді капсули із вмістом фенофібрату 200 мг.

\* Статистично достовірно відрізняються від режиму А (дисперсійний аналіз, p<0,05).

§ Статистично достовірно відрізняються від режиму С (дисперсійний аналіз, p<0,05).

† Статистично достовірно відрізняються від режиму Е (дисперсійний аналіз, p<0,05).

¢ Середнє гармонічне і псевдо-стандартне відхилення. Обчислення середнього гармонічного t<sub>1/2</sub> ґрунтувалися на статистичних випробуваннях для λ<sub>z</sub>.

\$ Для режиму D, N=20 для AUC<sub>∞</sub> і t<sub>1/2</sub>.

Таблиця 27

Фармакокінетичні параметри фенофіброєвої кислоти з композицій 7 і 8

		Режими <sup>£</sup>				
Фармакокінетичні параметри (одиниці)		A: Референтний препарат, фенофібрат, їжа з низьким вмістом жиру (N=39)	B: Композиція 7, їжа з високим вмістом жиру (N=19)	C: Композиція 7, натщесерце (N=19)	D: Композиція 8, їжа з високим вмістом жиру (N=20)	E: Композиція 8, натщесерце (N=18)
T <sub>max</sub>	(год.)	4,8±0,9	9,9±1,4 <sup>§</sup>	4,7±2,0	9,7±2,6 <sup>*</sup>	9,8±3,6 <sup>*</sup>
		3,0	7,0	3,0	5,0	4,0
		7,0	12,0	10,0	18,0	18,0

Продовження таблиці 27

		Режими <sup>£</sup>				
Фармакокінетичні параметри (одиниці)		A: Референтний препарат, фенофібрат, їжа з низьким вмістом жиру (N=39)	B: Композиція 7, їжа з високим вмістом жиру (N=19)	C: Композиція 7, натщесерце (N=19)	D: Композиція 8, їжа з високим вмістом жиру (N=20)	E: Композиція 8, натщесерце (N=18)
C <sub>max</sub>	(мкг/мл)	7,53±2,44	4,16±1,28 <sup>*</sup>	4,89±1,22 <sup>*</sup>	5,77±2,12 <sup>†</sup>	3,68±1,13 <sup>*</sup>
		1,21	2,20	3,10	1,78	1,68
		11,64	7,31	7,70	9,77	6,02
AUC <sub>t</sub>	(мкг·год./мл)	149,5±47,7	122,3±47,3 <sup>*</sup>	121,2±38,1 <sup>*</sup>	120,3±38,7 <sup>*</sup>	114,4±30,5 <sup>*</sup>
		39,6	52,9	50,8	65,5	69,6
		241,3	244,8	209,1	186,1	179,7
AUC <sub>∞</sub>	(мкг·год./мл)	156,3±54,2	131,8±58,6 <sup>*</sup>	128,9±50,8 <sup>*</sup>	123,3±41,7 <sup>*</sup>	117,6±32,6 <sup>*</sup>
		41,6	53,6	51,7	66,4	70,5
		277,5	294,9	272,6	197,4	192,6
t <sub>1/2</sub> <sup>¢</sup>	(год.)	20,29±6,50	20,18±8,22	20,18±8,79	18,73±4,27 <sup>†</sup>	19,91±4,33
		10,70	9,80	9,96	13,33	14,18
		62,47	51,07	64,19	39,11	31,00
CL/F	(л/год.)	не стосується	1,18±0,53	1,15±0,46	1,18±0,40	1,19±0,33
			0,44	0,48	0,66	0,68
			2,43	2,52	1,96	1,84

£ Режими B і C застосовували у вигляді однієї капсули з 130 мг фенофіброєвої кислоти у вигляді гранул. Режими D і E застосовували у вигляді однієї капсули з 130 мг фенофіброєвої кислоти у вигляді міні-таблеток. Режим A застосовували у вигляді капсули із вмістом фенофібрату 200 мг.

\* Статистично достовірно відрізняються від режиму A (дисперсійний аналіз, p<0,05).

§ Статистично достовірно відрізняються від режиму C (дисперсійний аналіз, p<0,05).

† Статистично достовірно відрізняються від режиму E (дисперсійний аналіз, p<0,05).

¢ Середнє гармонічне і псевдо-стандартне відхилення. Обчислення середнього гармонічного t<sub>1/2</sub> ґрунтувалися на статистичних випробуваннях для λ<sub>z</sub>.

#### Приклад 5. Харчовий ефект композиції 10

- 5 Композицію 10 випробовували на здорових суб'єктах за умов натщесерце і ситості з високим вмістом жиру. Композиція використовували у відкритому рандомізованому перехресному випробуванні з одноразовою дозою, як описано у прикладі 3. Вміст фенофіброєвої кислоти у плазмі вимірювали для кожної проби. Дані, одержані у цих випробуваннях, підсумовані нижче у таблиці 28.

Таблиця 28

#### Фармакокінетичні параметри фенофіброєвої кислоти з композиції 10

Фармакокінетичні параметри фенофіброєвої кислоти (одиниці)						
Режим	N	T <sub>max</sub> (год.)	C <sub>max</sub> (мкг/мл)	AUC <sub>t</sub> (мкг·год./мл)	AUC <sub>∞</sub> (мкг·год./мл)	t <sub>1/2</sub> <sup>†</sup> (год.)
Композиція 10 (умови ситості)	24	10,3±4,8	6,85±1,91	140,4±38,1	143,0±40,1	18,4
		5,0	3,299	86,236	86,909	11,16
		24,0	11,225	261,952	272,830	30,02
Композиція 10 (умови натщесерце)	24	4,3±1,2	8,01±2,01	137,8±46,1	139,9±47,6	18,0
		3,0	5,207	56,173	56,938	12,22
		8,0	13,268	283,220	291,581	28,84

Продовження таблиці 28

Фармакокінетичні параметри фенофіброєвої кислоти (одиниці)						
Режим	N	T <sub>max</sub> (год.)	C <sub>max</sub> (мкг/мл)	AUC <sub>t</sub> (мкг-год./мл)	AUC <sub>∞</sub> (мкг-год./мл)	t <sub>1/2</sub> <sup>†</sup> (год.)
Референтний препарат	24	4,6±0,9	9,81±2,21	159,2±47,5	162,3±49,6	19,0
		3,0	6,439	74,933	76,492	11,98
		7,0	13,511	285,132	296,475	30,58

† Середнє гармонічне

Приклад 6. Біоеквівалентність композицій 9, 10 і 11

- 5 Композиції 9, 10 і 11 випробовували на здорових суб'єктах за умов натщесерце у відкритому рандомізованому перехресному випробуванні з трьома періодами, з одноразовою дозою, як описано у прикладі 3. Вміст фенофіброєвої кислоти у плазмі вимірювали для кожної проби. Дані, одержані у цих випробуваннях, підсумовані нижче у таблиці 29.

Таблиця 29

Фармакокінетичні параметри фенофіброєвої кислоти з композицій 9, 10 і 11

Фармакокінетичні параметри фенофіброєвої кислоти (одиниці)						
Режим	N	T <sub>max</sub> (год.)	C <sub>max</sub> (мкг/мл)	AUC <sub>t</sub> (мкг-год./мл)	AUC <sub>∞</sub> (мкг-год./мл)	t <sub>1/2</sub> (год.)
Референтний препарат	40	4,7±1,2	9,86±12,44	163±49	166±51	19,3
		3,0	3,81	89,9	90,6	12,30
		9,0	15,21	308,3	315,6	35,00
Композиція 9	40	4,6±1,5	7,56±1,97	141±44	143±45	17,5
		3,0	4,06	71,5	71,9	12,58
		12,0	12,10	242,8	246,8	34,48
Композиція 10	40	4,3±1,2	8,08±2,37	142±45	144±47	17,9
		3,0	2,82	73,5	73,9	11,07
		9,0	14,72	249,7	254,9	35,54
Композиція 11	40	4,3±1,3	9,14±2,78	143±45	145±47	17,3
		3,0	3,84	65,6	66,3	12,27
		8,0	15,96	247,0	254,5	34,73

- 10 Приклад 7. Біоеквівалентність композицій 10, 12 і 13

- 15 Композиції 10, 12 і 13 випробовували на здорових суб'єктах за умов натщесерце. Кожну композицію використовували у відкритому рандомізованому перехресному випробуванні з одноразовою дозою, як описано у прикладі 3. Вміст фенофіброєвої кислоти у плазмі вимірювали для кожної проби. Дані, одержані у цих випробуваннях, підсумовані нижче у таблиці 30. Зверніть увагу, що "референтний" препарат, на який посилаються у таблиці 30, є стандартною капсулою, що містить 135 мг 2-[4-(4-хлорбензоїл)феноксид]-2-метил-пропіонової кислоти (який також називають тут "чистим лікарським препаратом").

Таблиця 30

Фармакокінетичні параметри фенофіброєвої кислоти з композицій 10, 12 і 13

Фармакокінетичні параметри фенофіброєвої кислоти (одиниці)						
Режим	N	T <sub>max</sub> (год.)	C <sub>max</sub> (мкг/мл)	AUC <sub>t</sub> (мкг-год./мл)	AUC <sub>∞</sub> (мкг-год./мл)	t <sub>1/2</sub> (год.)
Чистий лікарський препарат	24	2,6±0,9	11,24±2,24	166,0±57,3	168,9±59,7	20,4
		1,5	8,16	95,64	95,98	3,27
		4,0	16,86	326,32	332,59	28,19

Продовження таблиці 30

Фармакокінетичні параметри фенофіброевої кислоти (одиниці)						
Режим	N	T <sub>max</sub> (год.)	C <sub>max</sub> (мкг/мл)	AUC <sub>t</sub> (мкг-год./мл)	AUC <sub>∞</sub> (мкг-год./мл)	t <sub>1/2</sub> (год.)
Композиція 12	24	4,1±1,6	8,70±2,38	156,2±47,6	159,5±50,2	20,5
		2,0	4,29	98,29	98,29	13,67
		10,0	13,59	297,56	297,56	28,46
Композиція 10	24	3,9±0,8	8,01±1,59	161,5±50,1	165,6±53,9	20,5
		2,0	4,81	90,19	91,19	13,85
		5,0	11,26	271,94	289,99	31,78
Композиція 13	24	6,0±2,5	5,59±1,31	147,9±45,5	152,0±48,2	21,5
		3,0	2,84	78,54	79,14	14,12
		12,0	7,99	238,46	249,80	35,65

Приклад 8. Стислий виклад фармакокінетичних параметрів

Таблиця 31 нижче дає сумарну точкову оцінку C<sub>max</sub> і AUC для композицій 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 і 13 для випробувань, описаних у прикладах 4-7.

Таблиця 31

Стислий виклад фармакокінетичних параметрів фенофіброевої кислоти з композицій 1-2, 5-13, по відношенню до референтного препарату

	Точкова оцінка C <sub>max</sub> досліджуваної композиції (натщесерце) по відношенню до референтного препарату	Точкова оцінка C <sub>max</sub> досліджуваної композиції (умови ситості) по відношенню до референтного препарату	Точкова оцінка AUC <sub>∞</sub> (натщесерце) по відношенню до референтного препарату	Точкова оцінка AUC <sub>∞</sub> (умови ситості) по відношенню до референтного препарату
Композиція 1	0,63	1,40	0,85	1,04
Композиція 2	0,44	0,86	0,58	0,91
Композиція 5	0,83	0,70	0,95	0,90
Композиція 6	0,43	0,44	0,67	0,68
Композиція 7	0,66	0,56	0,761	0,761
Композиція 8	0,52	0,79	0,868	0,86
Композиція 9	0,765		0,859	
Композиція 10 (приклад 6)	0,808		0,862	
Композиція 10 (приклад 7)	0,814	0,69	0,857	0,89
Композиція 11	0,911		0,868	
Композиція 12	немає даних	немає даних	немає даних	немає даних
Композиція 13	немає даних	немає даних	немає даних	немає даних

Немає даних: Не випробовували у порівнянні з капсулами із вмістом фенофібрату 200 мг. + Антилогарифм різниці (досліджуваний мінус референтний препарат) середніх значень найменших квадратів для логарифмів.

\* Значення AUC еквівалентні 200 мг референтного фенофібрату.

Приклад 9. Композиція осмотичної помпи

Цей приклад описує, як виготовити композицію осмотичної помпи, що містить холінову сіль фенофіброевої кислоти. Розмір кожної таблетки становить біля 2 мм в діаметрі. Композиція містить інгредієнти, перераховані нижче в таблиці 32.



Таблиця 32

Інгредієнт	% у масовому співвідношенні (ґрунтуючись на масі внутрішньої частини таблетки)
Внутрішня частина	
Внутрішньогранулярна	
2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метил-пропіонової кислоти холінова сіль	12,0 %
Дикальцію фосфат, безводний	15,0 %
Avicel PH101	24,0 %
Полівінілпіролідон 30	5,0 %
Лактози моногідрат	43,0 %
Зовнішньогранулярна	
Магнію стеарат	1,0 %
Покриття	
Opadry прозорий	2,0 %
Eudragit® NE30D і тальк	~26,6 %

Отвір утворювали, використовуючи натискний штифт, на раніше вкритих таблетках.  
Виробничі процеси описаної вище композиції осмотичної помпи є такими:

5

1	Завантажують внутрішньогранулярні інгредієнти у гранулятор із великим зусиллям зсуву і висушують суміш до однорідності
2	Додають відповідну кількість води у вищезазначений гранулятор із великим зусиллям зсуву і починають грануляцію.
3	Припиняють додавання води і продовжують грануляцію протягом відповідної кількості часу.
4	Вивантажують вищезазначені гранули крізь сито і поміщають у сушильну піч для висушування.
5	Пропускають сухі гранули крізь сито. Розмелюють гранули, що затрималися на ситі.
6	Просіюють магнію стеарат крізь сито і завантажують у вищезазначений змішувач. Змішують протягом відповідної кількості часу.
7	Вивантажують вищезазначену порошок суміш у ротаційну пресову машину. Пресують таблетки у таблетки з заданою масою.
8	Завантажують воду, тальк і Eudragit® у контейнер і перемішують.
9	Завантажують вищезазначені пресовані таблетки у пристрій Вурстера для нанесення покриття і починають наносити покриття, використовуючи Opadry прозорий, до заданої маси. Продовжують наносити покриття, використовуючи Eudragit®, до заданої маси.
10	Просвердлюють отвір, використовуючи натискний штифт, на кожній таблетці з покриттям.

Показники розчинення (показники розчинення визначали, беручи середнє значення з двох (2) повторностей) описаної вище композиції осмотичної помпи одержували вище з середовища розчинення з єдиним рН при швидкості перемішування 100 обертів/хвилину, як показано нижче у таблиці 33. Як можна побачити у таблиці 33, не слід очікувати, що швидкість розчинення (% вивільнення) з дослідного зразка осмотичної помпи досягатиме властивостей *in vivo*, придатних для терапевтично ефективної твердої лікарської форми. Незважаючи на це, фахівець у даній галузі має усвідомлювати, що можуть бути використані модифікації і/або оптимізації для поліпшення швидкості розчинення осмотичної помпи, включаючи, але не обмежуючись ними, збільшення площі отворів (а саме, одного або обох – збільшення діаметра отворів або кількості отворів) або модифікацію товщини одного або обох – кишкороворозчинного покриття і механізму регулювання швидкості.

Таблиця 33

Час (години)	0	1	2	4	6	8	12	16
% вивільнення	0	11,6	6,6	15	26,1	38,6	62,5	80,7

Приклад 10. Показники розчинення для композицій 3 і 4

- Показники розчинення для композицій 3 і 4 визначали, беручи середнє значення з шести (6) повторностей з середовища розчинення з єдиним рН при швидкості перемішування 75  
 5 обертів/хвилину (для композиції 3) або 100 обертів/хвилину (для композиції 4), як показано нижче у таблиці 34.

Таблиця 34

Час (години)	0	1	2	4	6	8	12	16	20
Композиція 3	0	18,4	31,1	52,4	68,8	80,9	97,2	105,3	107,2
Композиція 4	0	64,0	79,1	90,6	95,3	98,2	101,8	103,8	105,1

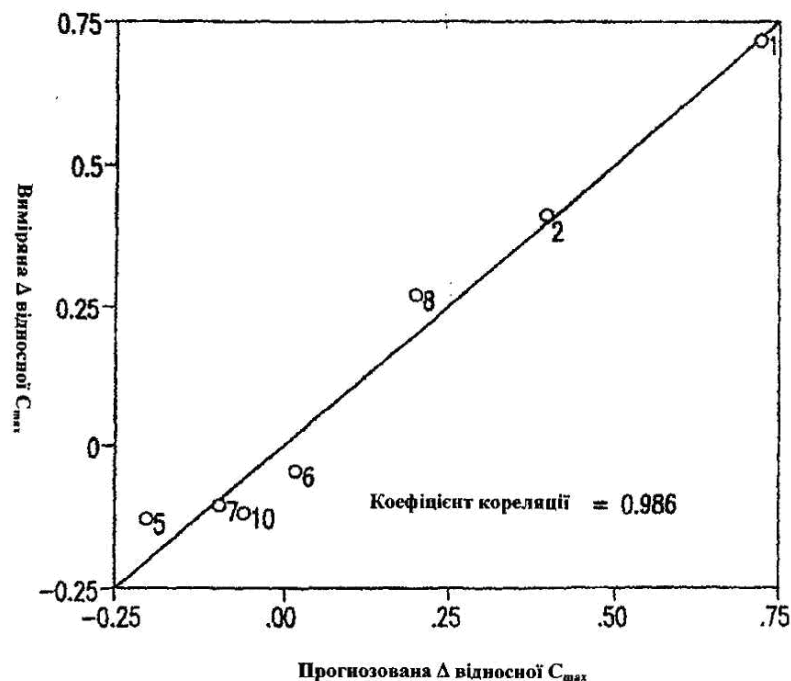
- 10 Фахівець у даній галузі легко оцінить, що даний винахід є добре пристосованим до виконання цілей та одержання згаданих результатів і переваг, так само як тих, що присутні тут. Лікарські препарати, композиції, методи, процеси, лікування, молекули, конкретні сполуки, описані тут, є зараз зразками переважних втілень, є типовими, і не призначені для обмеження обсягу винаходу. Для фахівця у даній галузі буде очевидним, що у винаході, розкритому тут,  
 15 можуть бути зроблені різні заміни і модифікації без відходу від обсягу і суті винаходу.
- Усі патенти і публікації, згадані у цьому патентному описі, вказують на рівні тих фахівців у даній галузі, яких цей винахід стосується. Усі патенти і публікації включені сюди за допомогою посилання в тій самій мірі, як якби кожна окрема публікація була конкретно та індивідуально показана бути включеною за допомогою посилання.
- 20 Винахід, ілюстративно описаний тут, належним чином може бути здійснений за відсутності будь-якого елемента або елементів, обмеження або обмежень, які конкретно не розкриті тут. Так, наприклад, у кожному прикладі тут будь-який із термінів "що містить", "що складається по суті з" і "що складається з" може бути замінений на будь-який з інших двох термінів. Терміни і вирази, які були вжиті, використовують як терміни для опису, а не для обмеження, і тут відсутній  
 25 намір при використанні таких термінів і виразів виключити будь-які еквіваленти показаних і описаних властивостей або їхніх частин, але усвідомлюють, що в межах обсягу заявленого винаходу можливі різні модифікації. Таким чином, має бути зрозумілим, що хоча даний винахід був конкретно розкритий за допомогою переважних втілень і необов'язкових деталей, фахівці у даній галузі можуть вдаватися до модифікації і зміни розкритих тут концепцій, і що такі  
 30 модифікації і зміни розглядають як ті, що знаходяться в межах обсягу цього винаходу, як визначено прикладеною формулою винаходу.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

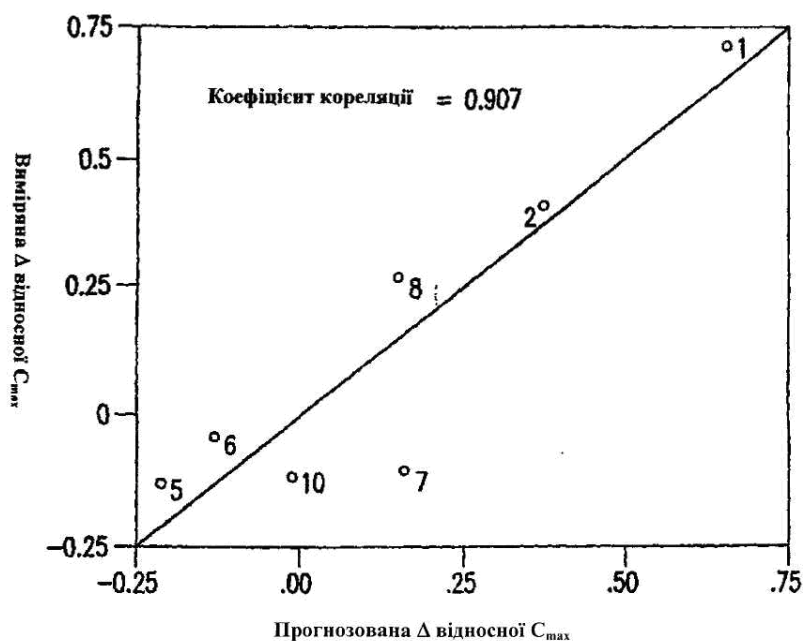
- 35 1. Пероральна фармацевтична композиція, яка містить принаймні одну активну речовину, де активна речовина є сіллю 2-[4-(4-хлорбензоїл)фенокси]-2-метилпропіонової кислоти з холіном, і де композиція містить принаймні одне кишковорозчинне покриття.
2. Композиція за п. 1, де композиція є пероральною фармацевтичною композицією з модифікованим вивільненням.
- 40 3. Композиція за п. 2, яка додатково містить принаймні одну речовину, що забезпечує контролювання швидкості.
4. Композиція за п. 1 або 2, де принаймні одне кишковорозчинне покриття вибирають з групи, яка складається з одного або більше співполімерів метакрилової кислоти, співполімерів етилакрилат/метакрилової кислоти, целюлози ацетату фталату, целюлози ацетату бутирату,  
 45 гідроксипропілметилцелюлози фталату, гідроксипропілметилцелюлози ацетату сукцинату, полівінілацетату фталату, целюлози ацетату тримелітату, карбоксиметилетилцелюлозу і шелаку.
5. Композиція за п. 3, де принаймні одна речовина, що забезпечує контролювання швидкості, є гідрофільною речовиною, гідрофобною речовиною або їх комбінацією.
- 50 6. Композиція за п. 5, де гідрофільна речовина є целюлозою, поліоксєтиленом, поліетиленгліколем, ксантановою смолою, альгінатами, полівінілпіролідом, крохмалем, сітчастими гомополімерами або співполімерами акрилової кислоти.
7. Композиція за будь-яким з пп. 1-6, яка додатково містить принаймні один фармацевтично прийнятний наповнювач.
- 55 8. Композиція за п. 7, де фармацевтично прийнятний наповнювач вибирають з групи, яка складається з: наповнювача, зв'язувальної речовини, змащувальної речовини, речовини, що сприяє ковзанню, речовини, що підвищує розчинність, суспендувальної речовини,

підсолоджувача і/або ароматизатора, консерванту, буферного розчину, змочувальної речовини, дезінтегруючої речовини, шипучої речовини, поверхнево-активної речовини, зволожувальної речовини, пластифікатора, пігменту, речовини для попередження злежування, розчинника або їх комбінації.

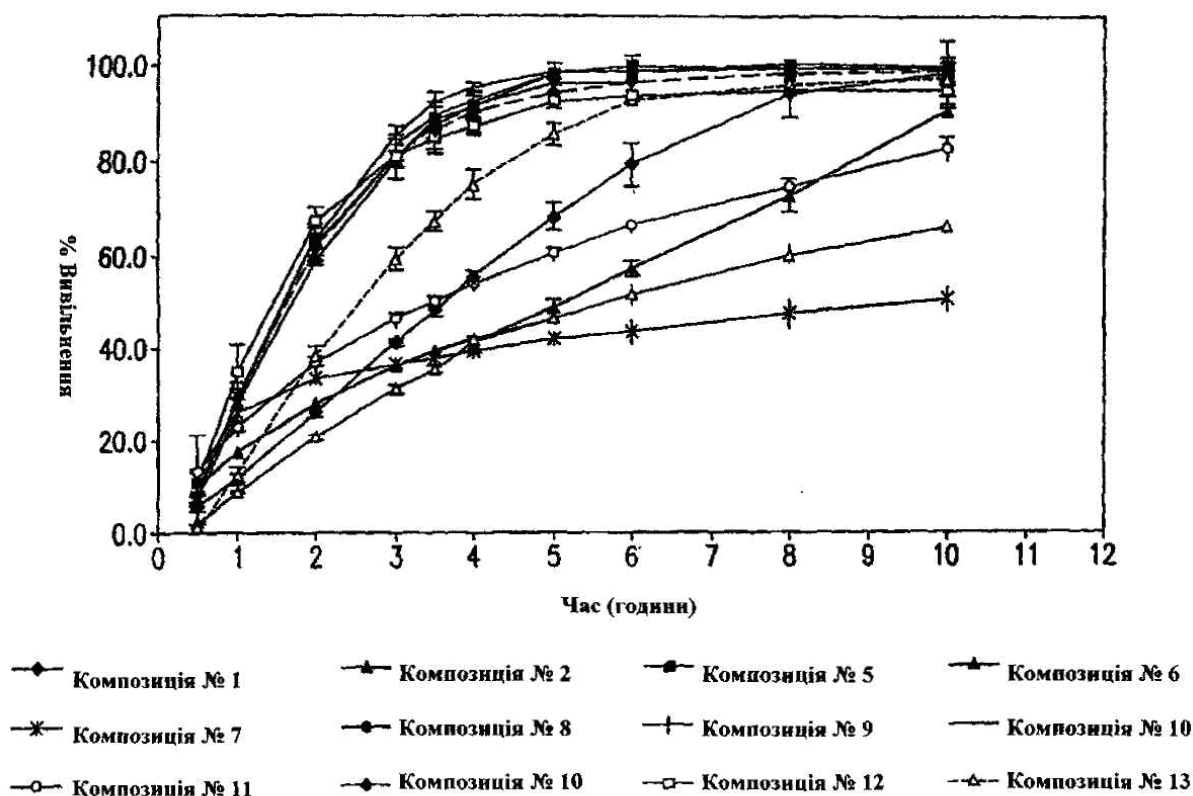
- 5 9. Композиція за будь-яким з пп. 1-8, де композиція містить одне або більше з наступного: полівінілпіролідон(и); гідроксипропілметилцелюлоза(и); гідроксипропілцелюлоза(и).
10. Композиція за будь-яким з пп. 1-9, де композиція містить колоїдний діоксид кремнію і/або стеарилфумарат натрію.
11. Композиція за будь-яким з пп. 1-10, де композиція містить тальк і/або триетилцитрат.



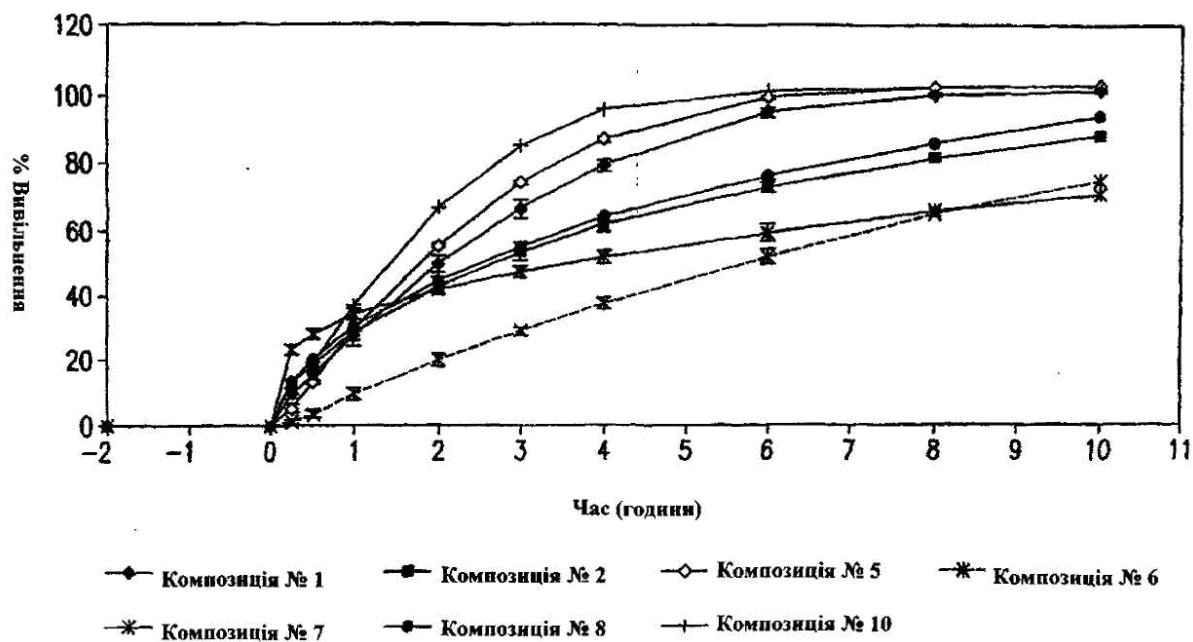
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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

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