



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **76463** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/47
A61K 9/20
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА ДОЗОВАНА ФОРМА АМОРФНОГО НЕЛФІНАВІРУ МЕЗИЛАТУ

1

(21) 20031210981
(22) 29.04.2002
(24) 15.08.2006
(86) РСТ/ЕР02/04711, 29.04.2002
(31) 60/288,410
(32) 03.05.2001
(33) US
(46) 01.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.
(72) Інфелд Мартін Хауард, US, Фуаупредіт Уантані, US, Шах Навніт Харговіндас, US, Жанг Лін, US
(73) Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, СН
(56) WO A 0134118 17.05.2001
WO 9857648 23.12.1998
WO0189679 29.11.2001
US A 6045829 04.04.2000
(57) 1. Тверда дозована оральна фармацевтична форма аморфного нелфінавіру мезилату, що включає аморфний нелфінавір мезилат і фармацевтично прийнятний, водорозчинний, неіонний синтетичний блокспівполімер етиленоксиду і пропіленоксиду, при цьому згаданий співполімер має точку плавлення щонайменше 40°C.
2. Дозована форма за п.1, в якій згаданий співполімер присутній у кількості від 40% до 65% від ваги нелфінавіру мезилату.
3. Дозована форма за п.1 або 2, в якій згаданий співполімер має точку плавлення від 40°C до 60°C.
4. Дозована форма за будь-яким з пп.1-3, в якій згаданий співполімер має величину HLB при 25°C щонайменше 14.
5. Дозована форма за п.4, в якій згаданий співполімер має величину HLB при 25°C від 14 до 29.

2

6. Дозована форма за будь-яким з пп.1-5, в якій згаданий співполімер має вміст етиленоксиду щонайменше 70 % за вагою.
7. Дозована форма за будь-яким з пп.1-6, що має вміст нелфінавіру мезилату, з розрахунку на вільну основу нелфінавіру, від 400мг до 700мг.
8. Дозована форма за будь-яким з пп.1-7, що додатково включає фармацевтично прийнятний наповнювач, вибраний з групи, що включає стабілізатори, зволожувачі, зв'язуючі, дезінтегранти, розріджувачі, солюбілізатори і мастильні засоби.
9. Дозована форма за будь-яким з пп.1-7, що являє собою таблетку, капсулу або каплету.
10. Спосіб виготовлення твердої дозованої оральної фармацевтичної форми за будь-яким з пп.1-9, що включає такі етапи:
(а) нагрів суміші, що містить аморфний нелфінавір мезилат і фармацевтично прийнятний, водорозчинний, неіонний синтетичний блокспівполімер етиленоксиду і пропіленоксиду, де згаданий блокспівполімер має точку плавлення щонайменше 40°C, при температурі від точки плавлення блокспівполімеру до температури нижче температури розкладення нелфінавіру мезилату,
(б) перемішування суміші для утворення грануляту у розплаві, і
(с) переробка грануляту у розплаві у згадану дозовану форму аморфного нелфінавіру мезилату.
11. Тверда дозована оральна фармацевтична форма за будь-яким з пп.1-9 для застосування у терапії.
12. Тверда дозована оральна фармацевтична форма за п.10 для застосування у лікуванні ВІЛ-опосередкованих захворювань.

Нелфінавір мезилат є одним з декількох інгібіторів протеази, що застосовуються для обмеження вірусної реплікації і покращення імунної функції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Інформацію стосовно нелфінавіру мезилату можна знайти у ["Viracept (Nelfinavir Mesylate, AG1343): A Potent, Orally Bioavailable Inhibitor of HIV-1 Protease", Kaldor et

al., J. Med. Chem., 40, 3979-85 (1997)], а його застосування у лікуванні ВІЛ описане у ["Nelfinavir: An Update on its Use in HIV Infection", Bardsley-Elliott et al., Drugs, 59(3), 581-620 (2000)].

Нелфінавір мезилат являє собою білий або брудно-білий порошок, слабкорозчинний у воді коли рівень рН менше, або дорівнює 4. Нелфінавір

(19) **UA** (11) **76463** (13) **C2**

мезилат має молекулярну масу 663,90 (567,79 у формі вільної основи).

Нелфінавір мезилат випускається у вигляді 250мг таблеток (у розрахунку на нелфінавір у формі вільної основи). Він продається під торговою маркою Viracept[®] компанією Agouron Pharmaceuticals, Inc., а Phizer. Відомо, що таблетки Viracept[®] додатково містять силікат кальцію, кросповідон, стеарат магнію, порошок FD&C blue #2, гідроксипропілметилцелюлозу і триацетин. [У патенті США №6,001,851] (Albizati et al.), що належить Agouron Pharmaceuticals, Inc., описана композиція таблеток (склад 9), що містить 292мг ВІП-інгібітора, яким може бути нелфінавір мезилат. У патенті не визначений комерційний склад, тобто, Viracept[®], хоча описана композиція містить силікат кальцію, кросповідон і стеарат магнію. Силікат кальцію і кросповідон складають у композиції, описаній у патенті, по 25% кожний.

Для дорослих пацієнтів рекомендована оральна доза нелфінавіру мезилату (розрахована на вільну основу нелфінавіру) складає 750мг (3 таблетки по 250мг) тричі на день або, в альтернативному режимі, 1250мг (5 таблеток по 250мг) двічі на день. Як при дворазовому, так і при триразовому режимі прийому лікарське навантаження на протяжі дня залишається суттєвим. Тому важливим питанням залишається переносимість цього препарату пацієнтом.

Блоксополімери етиленоксиду і пропіленоксиду, що перелічені як полоксамери у NF Monograph "Poloxamer", випускаються у широкому діапазоні молекулярних мас і температур плавлення. Вони виробляються під маркою Lutrol[®] або Plutronic[®] компанією BASF Corporation. Полоксамери широко застосовуються як фармацевтичні зволожуючі та солюбілізуючі засоби, звичайно у малих кількостях.

Також було помічено, що полоксамери можуть застосовуватися у фармацевтичних препаратах для посилення біодоступності ліків. [Наприклад, у патенті США №5,834,472, Sangekar et al.] доповідається, що введення неіонної поверхнево-активної речовини, тобто, блоксополімера етиленоксиду і пропіленоксиду, у композицію протигрибкової сполуки, що має надзвичайно низьку водорозчинність, може посилити біодоступність цієї сполуки. [Патент США №5,281,420, Kelm et al.] стосується препарату лікарського засобу тебуфелону, протизапального, болезаспокійливого і/або жарознижуючого засобу, що є по суті водонерозчинним. Поглинання тебуфелону із шлунково-кишкового тракту є достатньо низьким. Kelm із співробітниками описують тверду дисперсію тебуфелону, виготовлену шляхом спільного розплавлення полоксамеру і тебуфелону (температура плавлення 70°C) з отриманням гомогенної розплавленої суміші. Тверді дисперсії з цієї гомогенної розплавленої суміші отримують шляхом охолодження суміші до затвердіння. Поверхнево-активну речовину полоксамер включають у склад композиції для забезпечення необхідної солюбілізації висконерозчинного лікарського засобу при утворенні розплавленої суміші.

Тверді дозовані оральні форми з високим вмістом лікарського засобу, наприклад таблетки,

нелфінавіру мезилату, що мали б задовільне розчинення і біодоступність, до цього винаходу ще не були розроблені. Частково це може бути зумовлено гідрофобною природою лікарського засобу, причиною якої є його низька водорозчинність. Крім того, нелфінавір мезилат у твердих препаратах з високим вмістом даного засобу при контактах із фізіологічною рідиною утворює гелі. Гель затримує розчинення і біодоступність лікарського засобу. Проблема гелеутворення додатково посилюється при підвищеному лікарському навантаженні.

Цей винахід стосується твердої дозованої оральної фармацевтичної форми аморфного нелфінавіру мезилату, що містить аморфний нелфінавір мезилат і фармацевтично прийнятний, водорозчинний, неіонний синтетичний блоксополімер етиленоксиду і пропіленоксиду, при цьому блоксополімер має точку плавлення щонайменше 40°C. Фармацевтична форма нелфінавіру мезилату з високим вмістом лікарського засобу за винаходом показує задовільне розчинення і біодоступність.

Даний винахід також стосується способу отримання твердої дозованої оральної фармацевтичної форми аморфного нелфінавіру мезилату, який включає: (а) нагрів суміші аморфного нелфінавіру мезилату і фармацевтично прийнятного, водорозчинного, неіонного синтетичного блоксополімеру етиленоксиду і пропіленоксиду, де блоксополімер має точку плавлення щонайменше 40°C, при температурі від точки плавлення блоксополімеру до температури нижче температури розкладення нелфінавіру мезилату, (b) перемішування суміші для отримання грануляту у розплаві, і (c) переробка грануляту у розплаві у тверду дозовану оральну лікарську форму аморфного нелфінавіру мезилату.

Фіг.1 показує криві розчинення 625мг таблеток нелфінавіру мезилату (Приклади II і III) у порівнянні з 250мг таблетками, що випускаються фармацевтичною промисловістю на цей час (Приклад I).

Фіг.2 показує криві розчинення 625мг таблеток нелфінавіру мезилату за винаходом (Приклади IV і V) у порівнянні з іншими 625мг таблетками нелфінавіру мезилату (Приклади II і III).

Фіг.3 показує ефект концентрації Poloxamer 188 на криві розчинення 625мг таблеток нелфінавіру мезилату (Приклади VI, VII, VIII і IX).

Фіг.4 показує середню концентрацію в плазмі на протязі часу після прийому 2×625мг таблеток нелфінавіру мезилату за винаходом (Приклад IV) у порівнянні з застосуванням 5×250мг таблеток, що випускаються промисловістю (Приклад I).

Несподівано було виявлено, що під час грануляції у розплаві аморфного нелфінавіру мезилату з фармацевтично прийнятним, водорозчинним, неіонним синтетичним блоксополімером етиленоксиду і пропіленоксиду за винаходом спостерігається значне підвищення швидкості розчинення лікарського засобу, в результаті чого покращується біодоступність. Нелфінавір мезилат, що застосовується для твердої дозованої лікарської форми за винаходом, є аморфним. Дозовані кількості розраховані на основі вільної основи нелфінавіру, якщо не вказане інше. Фармацевтична дозована форма за даним винаходом містить вищу дозу нелфінавіру мезилату у порівнянні з 250-мг табле-

ткою, що випускається промисловістю на цей час, і є придатною для орального застосування. Для переносимості та придатності для пацієнта максимальна вага твердої дозованої оральної фармацевтичної форми звичайно складає від 1,0г до 1,5г. Цей винахід включає тверді дозовані оральні фармацевтичні форми, що містять дозу нелфінавіру мезилату від 400мг, тобто, дози, при якій гелеутворюючий потенціал нелфінавіру мезилату починає створювати проблему у випадку застосування звичайних фармацевтичних наповнювачів і способів виготовлення, і до 700мг. Дозована форма включає нелфінавір мезилат у кількості від 400мг до 700мг, переважно від 500мг до 700мг. Наприклад, переважна дозована кількість складає 625мг.

Фармацевтично прийнятний, водорозчинний, неіонний синтетичний блоксополімер етиленоксиду і пропіленоксиду за винаходом, як правило, має

молекулярну масу від 6000Да до 18000Да, переважно від 6800Да до 17500Да, і температуру плавлення переважно 40-60°C, більш переважно від 49°C до 57°C. Придатна величина гідрофільно-ліпофільного балансу (HLB) при 25°C складає щонайменше 14, переважно від 14 до 29, більш переважно від 22 до 29. Сополімер легко розчиняється у воді. Як правило, сополімер за винаходом має вміст етиленоксиду (процент оксиетиленових груп) щонайменше 70% за вагою, переважно 70-85% за вагою. Придатні фармацевтично прийнятні, водорозчинні, неіонні синтетичні блоксополімери етиленоксиду і пропіленоксиду перелічені у NF Monograph "Poloxamer". Переважні сополімери за винаходом включають Lutrol® або Plutronic® F68, F87, F108 і F127 (BASF Corporation). Дуже добрі результати були отримані із застосуванням Plutronic® F68. Ці сополімери мають такі характеристики:

Lutrol®	Poloxamer, NF	Оксиетилен, % ваг.	Молекулярна маса (Да)	Точка плавлення (°C)	Величина HLB при 25°C
F68	188	81,8±1,9	7680-9510	52	29
F87	237	72,4±1,9	6840-8830	49	24
F108	338	83,1±1,7	12700-17400	57	27
F127	407	73,2±1,7	9840-14600	56	22

Фармацевтична дозована форма за винаходом містить сприятливу кількість блоксополімера від 40 до 65% за вагою нелфінавіру мезилату, переважно від 40 до 60% і більш переважно - від 50 до 55% за вагою нелфінавіру мезилату.

Дозовану форму нелфінавіру мезилату за винаходом переважно отримують способом гарячої грануляції у розплаві. Спосіб гарячої грануляції у розплаві за винаходом включає змішування нелфінавіру мезилату і сополімеру і нагрів суміші до температури у діапазоні від точки плавлення блоксополімеру до температури нижче температури розкладення нелфінавіру мезилату. Спосіб гарячої грануляції у розплаві забезпечує отримання розплавленого грануляту у вигляді гранул лікарського засобу, інкапсульованих у сополімері. Нагріту суміш перемішують до отримання таких гранул розплаву. Переважно, суміш нагрівають до температури, при якій нелфінавір мезилат залишається у твердій формі у суміші нелфінавіру мезилату і сополімеру. Для отримання грануляту у розплаві може бути використаний змішувач з сорочкою або екструдер розплаву з сорочкою.

Один або більше наповнювачів можуть бути включені у суміш нелфінавіру мезилату і сополімеру. Наповнювач може бути вибраний з групи, що включає стабілізатори, зволожувачі, зв'язуючі речовини, дезінтегранти, розріджувачі і солубілізатори. Приклади добавок для введення у суміш нелфінавіру мезилату і сополімеру включають повідон, поліетиленгліколь і поліоксиетиленсорбітові ефіри жирних кислот C₈-C₁₈ (наприклад, Tween® 20, Tween® 60 і Tween® 80) і т.д. Нагріту суміш перемішують і утворюють гранули розплаву, що приводить до отримання грануляту розплаву, який включає один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів. Тоді гранулят розплаву може бути розмелений і змішаний з одним або більше фармацевтичних наповнювачів. Наповню-

вач, що додається до розмеленого грануляту, може бути вибраний з групи, що включає мастильні засоби, дезінтегранти і розріджувачі. Фармацевтичним наповнювачем може бути, наприклад, мікрокристалічна целюлоза, кукурудзяний крохмаль, стеарат магнію і т.п.

Спосіб гарячої грануляції у розплаві за винаходом включає гарячу грануляцію у розплаві нелфінавіру з фармацевтично прийнятним, водорозчинним, неіонним синтетичним блоксополімером етиленоксиду і пропіленоксиду, де сополімер має точку плавлення щонайменше 40°C, при температурі від точки плавлення сополімеру до температури нижче температури розкладення нелфінавіру мезилату. Переважно, температура складає від 50°C до 85°C, за умови, що ця температура не нижча, ніж точка плавлення сополімеру. Розплавлений гранулят, отриманий з додатковими фармацевтичними наповнювачами або без них, переробляють у тверду дозовану оральну лікарську форму.

Для отримання таблеток гранулят розплаву може бути перероблений у тверду дозовану оральну лікарську форму шляхом помелу, змащування, пресування (таблетування) і, як правило, покриття плівкою з водного розчину.

В одному з варіантів здійснення винаходу таблетки виготовляють таким чином:

а) змішують аморфний нелфінавір мезилат у кількості від 400мг до 700мг (розрахунок для вільної основи) на одиничну дозу з сополімером за винаходом у кількості від 40% до 65% вагових від нелфінавіру мезилату;

б) змішують порошкову суміш з етапу а) у високозсувному грануляторі з сорочкою при 60°±10°C за умови, що ця температура не нижча, ніж точка плавлення сополімеру, або в екструдері розплаву з сорочкою при 80°±5°C, до отримання гранул розплаву;

охладжують розплавлений гранулят до кімнатної температури;

с) розмелюють гранулят з етапу (b) у дрібний порошок;

d) змішують розмелений гранулят з етапу (с) з іншими придатними розріджувачами для таблеток, такими як кукурудзяний крохмаль і мікрокристалічна целюлоза;

е) змащують гранулят з етапу (d) придатним мастильним засобом, таким як стеарат магнію;

f) пресують кінцеву суміш з етапу (е) на таблетувальному пресі;

g) наносять на таблетку з етапу (f) покриття у вигляді плівки з водного розчину.

В альтернативному варіанті фармацевтична форма за винаходом може бути виготовлена шляхом екструзії розплаву. Екструзія розплаву може бути використана для отримання литих таблеток.

Твердою оральною дозованою лікарською формою може бути таблетка, капсула або каплетта. Фармацевтична композиція може включати один або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів, вибраних з групи, що включає стабілізатори, зволожувачі, зв'язуючі речовини, дезінтегранти, розріджувачі, солубілізатори і мастильні засоби. Наприклад, наповнювач може являти собою мікрокристалічну целюлозу, кукурудзяний крохмаль, стеарат магнію, повідон, поліетиленгліколь і поліоксиетиленсорбітові ефіри жирних кислот C₈-C₁₈ (наприклад, Tween® 20, Tween® 60 і Tween® 80) і т.д.

ПРИКЛАДИ

Приклад I: 250мг таблетка нелфінавіру мезилату (що виготовляється промисловістю)

У цьому прикладі використовували таблетки торгової марки Virasept®.

Приклад II: 625мг таблетка нелфінавіру мезилату

Склад	мг/таблетку
Нелфінавір мезилат	730,625*
Кросповідон	240,000
Кальцію силікат	217,375
Очищена вода	q.s.**
Стеарат магнію	12,000
Вага таблетки	1200,000

* Еквівалент 625мг вільної основи нелфінавіру

** Видаляється під час переробки

Склад таблетки за Прикладом II отримували шляхом звичайного способу вологої грануляції.

Приклад III: 625мг таблетка нелфінавіру мезилату

Склад	мг/таблетку
Нелфінавір мезилат	730,625*
Кросповідон	100,000
Двоосновний кальцію фосфат, безводний	169,375
Очищена вода	q.s.**
Стеарат магнію	10,000
Вага таблетки	1010,000

* Еквівалент 625мг вільної основи нелфінавіру

** Видаляється під час переробки

Склад таблетки за Прикладом III отримували шляхом звичайного способу вологої грануляції.

Приклад IV: 625мг таблетка нелоннавіру мезилату за винаходом

Склад	мг/таблетку
Ядро:	
Нелфінавір мезилат	730,625*
Poloxamer 188 (Lutrol® F68)	394,375**
Кукурудзяний крохмаль	60,000
Стеарат магнію	7,000
Вага ядра	1192,000
Плівкове покриття:	
HPMC 2910-6 cps	7,341
Pharmacoat 603	10,500
Тальк	5,969
Титану діоксид	5,682
Заліза оксид червоний	0,048
Заліза оксид жовтий	0,048
Aquacoat ECD-30	5,987***
Триацетин	2,425
Дистильована вода	138,030****
Загальна вага	1230,000

* Еквівалент 625мг вільної основи нелфінавіру

** Близько 54%ваг./ваг. нелфінавіру мезилату

*** На основі вмісту сухих твердих речовин у 30% суспензії

**** Видаляється під час переробки; ця кількість води не включає ту кількість води, що присутня у Aquacoat ECD-30.

Склад таблетки за Прикладом IV отримували з використанням способу гарячої грануляції у розплаві таким чином:

Етап 1) Нелфінавір мезилат і Lutrol® F68 змішували у високозсувному грануляторі з сорочкою при температурі, встановленій на 25°±5°C, протягом 5 хвилин з використанням крильчатки на низькій швидкості і ножа на низькій швидкості.

Етап 2) Температуру сорочки піднімали до 60°±10°C за умови, що ця температура була не нижча, ніж температура плавлення Lutrol® F68, продовжуючи перемішування порошкової суміші (етап 1) у високозсувному грануляторі з використанням крильчатки на низькій швидкості і ножа на низькій швидкості, доки не отримали придатний гранулят, тоді вимкнули крильчатку і ніж.

Етап 3) Нагрів сорочки вимкнули. Продукт охолодили до кімнатної температури шляхом пропускання водопровідної води (25°±5°C) через сорочку, з короткими періодичними вмиканнями крильчатки і ножа на низькій швидкості.

Етап 4) Гранулят з етапу 3 пропускали через млин.

Етап 5) Близько 50% розмеленого грануляту з етапу 4 вмішували у двооболонковий змішувач. У змішувач додали кукурудзяний крохмаль і стеарат магнію (пропущені через сито з неіржавіючої сталі з розміром чарунки #30). Залишок розмеленого грануляту з етапу 4 додали у змішувач і перемішували протягом 8 хвилин.

Етап 6) Гранулят з етапу 5 пресували у таблетку, що містила нелфінавір мезилат, вагою 625мг (розрахунок для вільної основи).

Етап 7) Суспензію для покриття готували таким чином: у контейнері з неіржавіючої сталі дис-

пергували триацетин і Aquacoat ECD-30 в очищеній воді з використанням пропелерної мішалки і перемішували 45 хвилин. Додали HPMS 2910-6 cps, Pharmacoat 603, тальк, титану діоксид, заліза оксид жовтий і заліза оксид червоний і повільно диспергували, обережно перемішуючи, щоб уникнути втягування повітря. Перемішування продовжували ще 60 хвилин або до отримання рівномірної суспензії.

Етап 8) Ядра з етапу 6 вміщували у перфоровану ванну для нанесення покриття. Здійснювали нагрів теплим впускним повітрям з температурою $50^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$, при періодичному вмиканні, доки температура впускного повітря не досягла $38^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$.

Етап 9) Температуру впускного повітря піднімали до $60^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$. Ядра з етапу 8 оббризкували суспензією для покриття з етапу 7, при безперервному перемішуванні, з використанням системи розпилення стисненим повітрям і при підтриманні температури впускного повітря при $38^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$. Таким чином було нанесено плівкове покриття, 38мг на таблетку (у діапазоні 35-41мг на основі сухої ваги).

Етап 10) Температуру впускного повітря знижували до $40^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$ і сушили таблетки з покриттям шляхом періодичного вмикання, доки втрата ваги таблеток внаслідок сушки при 90°C не склала менше 1,8%. Нагрів вимкнули і охолоджували таблетки до кімнатної температури шляхом періодичного вмикання.

Приклад V: 625мг таблетка нелфінавіру мезилату за винаходом

Склад	мг/таблетку
Ядро:	
Нелфінавір мезилат	730,625*
Poloxamer 188 (Lutrol® F68)	394,375**
Мікрокристалічна целюлоза	40,000
Кукурудзяний крохмаль	20,000
Стеарат магнію	7,000
Вага ядра	1192,000
Плівкове покриття:	
HPMS 2910-6 cps	13,140
Тальк	4,085
Титану діоксид	4,084
FD&C Blue #2	0,591
Aquacoat ECD-30	4,400***
Триацетин	1,700
Очищена вода	117,290****
Загальна вага	1220,000

* Еквівалент 625мг вільної основи нелфінавіру

** Близько 54%ваг./ваг. нелфінавіру мезилату

*** На основі вмісту сухих твердих речовин у 30% суспензії

**** Видаляється під час переробки; ця кількість води не включає ту кількість води, що присутня у Aquacoat ECD-30.

У цьому прикладі застосовували спосіб грануляції у Прикладі IV, з використанням якісного і кількісного складу, представленого у наведеній вище таблиці. Різниця у покритті таблеток відображена в описаних нижче етапах 7 і 9, що заміняють тут етапи 7 і 9 Прикладу IV.

Суспензію для покриття готували таким чином: у контейнері з неіржавіючої сталі диспергували

триацетин і Aquacoat ECD-30 в очищеній воді з використанням пропелерної мішалки і перемішували 45 хвилин. Додали HPMS 2910-6 cps, тальк, титану діоксид і FD&C Blue #2 і повільно диспергували, обережно перемішуючи, щоб уникнути втягування повітря. Перемішування продовжували ще 60 хвилин або до отримання рівномірної суспензії.

Температуру впускного повітря піднімали до $60^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$. Ядра з етапу 8 оббризкували суспензією для покриття з етапу 7, при безперервному перемішуванні, з використанням системи розпилення стисненим повітрям і при підтриманні температури впускного повітря при $38^{\circ}\pm 3^{\circ}\text{C}$. Таким чином було нанесено плівкове покриття, 28мг на таблетку (у діапазоні 25-31мг на основі сухої ваги).

Приклад VI: 625мг таблетка нелфінавіру мезилату

Склад	мг/таблетку
Нелфінавір мезилат	730,625*
Poloxamer 188 (Lutrol® F68)	182,656**
Кукурудзяний крохмаль	102,616
Стеарат магнію	10,262
Вага таблетки	1026,159

* Еквівалент 625 мг вільної основи нелфінавіру

** Близько 25% ваг./ваг. нелфінавіру мезилату

Композицію таблетки за Прикладом VI виробляли шляхом гарячої грануляції у розплаві таким чином:

Нелфінавір мезилат і Lutrol® F68 змішували у змішувачі протягом 10 хвилин.

Порошкову суміш з етапу 1 вводили у екструдер розплав з сорочкою, встановлений на $80^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$, продовжуючи ретельне перемішування до отримання рівномірної розплавленої суміші.

Потім здійснювали етапи 3-6 Прикладу IV, як етапи 3-6 цього Прикладу.

Приклад VII: 625мг таблетка нелфінавіру мезилату

Склад	мг/таблетку
Нелфінавір мезилат	730,625*
Poloxamer 188 (Lutrol® F68)	243,542**
Кукурудзяний крохмаль	109,457
Стеарат магнію	10,946
Вага таблетки	1094,570

* Еквівалент 625мг вільної основи нелфінавіру

** Близько 33%ваг./ваг. нелфінавіру мезилату

Виконували ту саму процедуру грануляції у розплаві, що описана у Прикладі VI.

Приклад VIII: 625мг таблетка нелфінавіру мезилату за винаходом

Склад	мг/таблетку
Нелфінавір мезилат	730,625*
Poloxamer 188 (Lutrol® F68)	343,824**
Кукурудзяний крохмаль	120,725
Стеарат магнію	12,073
Вага таблетки	1207,247

* Еквівалент 625 мг вільної основи нелфінавіру

** Близько 47% ваг./ваг. нелфінавіру мезилату

Виконували ту саму процедуру грануляції у розплаві, що описана у Прикладі VI.

Приклад IX: 625мг таблетка нелфінавіру мезилату за винаходом

Склад	мг/таблетку
Нелфінавір мезилат	730,625*
Poloxamer 188 (Lutrol®F68)	443,215**
Кукурудзяний крохмаль	131,892
Стеарат магнію	13,189
Вага таблетки	1318,921

* Еквівалент 625мг вільної основи нелфінавіру

** Близько 61% ваг./ваг. нелфінавіру мезилату

Виконували ту саму процедуру грануляції у розплаві, що описана у Прикладі VI.

Приклад X: Тест на розчинення

Композиції таблеток, що містили нелфінавір мезилат (Приклади I-IX) оцінювали на розчинення у 900мл 0,1Н розчину соляної кислоти, збалансованого при $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ з використанням лопатевого способу (USP Apparatus 2) при 50об/хв. Аліквоти зразків відбирали через різні проміжки часу і аналізували УФ-спектрофотометрією.

На Фіг.1. показані криві розчинення композицій 625-мг таблеток нелфінавіру мезилату, що не містили блоксополімера за винаходом (Приклади II і III) у порівнянні з композиціями 250мг таблеток, що випускаються промисловістю (Приклад I). Розчинення 625мг таблеток нелфінавіру мезилату без блоксополімера (Приклади II і III) було значно повільнішим і менш повним, ніж розчинення 250-мг таблеток, що випускаються промисловістю (Приклад I). Композиції таблеток за Прикладами II і III містили звичайні наповнювачі і були виготовлені звичайним способом вологої грануляції.

Як показано на Фіг.2, результати оцінки розчинення свідчать про те, що розчинення 625мг таблеток нелфінавіру мезилату за винаходом (Приклади IV і V) було значно швидшим і набагато повнішим у порівнянні з розчиненням 625мг таблеток нелфінавіру мезилату, що були отримані з використанням звичайних фармацевтичних наповнювачів і звичайного способу вологої грануляції (Приклади II і III).

Криві розчинення таблеток за Прикладами VI-IX показані на Фіг.3. Результати показують, що концентрація блоксополімера грає суттєву роль для покращення швидкості і повноти розчинення нелфінавіру мезилату. Приклади VI і VII містять Poloxamer 188 у кількості 25% і 33% за вагою нелфінавіру мезилату, відповідно. Приклади VIII і IX, що містять Poloxamer 188 у кількості 47% і 61% за вагою нелфінавіру мезилату, відповідно, показують швидше і більш повне розчинення.

Приклад XI: Фармакокінетичне тестування

250мг таблетки нелфінавіру мезилату, що випускаються промисловістю (Приклад I) і 625мг таблетки нелфінавіру мезилату за винаходом (Приклад IV) оцінювали на біодоступність в організмі людини. Кожний суб'єкт отримував деяку кількість таблеток даного складу, так щоб загальна кількість нелфінавіру мезилату складала 1250мг (розрахунок для вільної основи). У цьому досліді для кожної фармакокінетичної кривої відбирали 13

зразків крові, зокрема, перед застосуванням, а потім через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 18 і 24 години після застосування лікарського засобу. Зразки венозної крові об'ємом близько 5 мл збирали у гепаринізовані пробірки. Плазму відокремлювали шляхом центрифугування при 1500g і 4°C протягом 10 хвилин, у межах 60 хвилин після відбору крові. Після цього зразки плазми зберігали при -25°C до проведення аналізу. Вміст нелфінавіру у зразках плазми визначали шляхом рідинної хроматографії і мас-спектрометрії (тандем LC-MS/MS). Межу кількісного визначення встановили на 4нг/мл.

Криві концентрації в плазмі з часом використовували для оцінки фармакокінетичних параметрів. Стандартні некомпартментальні методи застосовували з використанням програмного забезпечення WinNonlin 3.1. Час відбору зразка до прийому лікарського засобу приймали за нуль кривої, а моменти відбору зразків після прийому засобу відраховували як фактичні проміжки часу. Оцінювали такі параметри:

C_{max} , максимальна концентрація в плазмі, що спостерігалася

t_{max} , час максимальної концентрації в плазмі, що спостерігалася

$AUC_{0-24\text{год}}$, розраховували з використанням обчислювальних правил WinNonlin для часткових AUCs і лінійного трапецієподібного правила

$AUC_{0-\text{inf}}$, розраховували за формулою $AUC_{\text{last}} + (C_{\text{last}}/k)$, де оцінка k (константа термінальної швидкості виключення) була здійсненою

$t_{1/2}$, термінальний напівперіод існування, розраховували за формулою $\ln(2)/k$, де оцінка k була здійсненою

Результати цієї оцінки біодоступності наведені у Таблиці 1 нижче.

Таблиця 1

Перелік фармакокінетичних параметрів після застосування 1250мг нелфінавіру мезилату (у формі вільної основи)*: 2×625мг таблетки за винаходом (Приклад IV) у порівнянні з 5×250мг таблеток, що випускаються промисловістю (Приклад I)

Параметр (одиниця виміру)	Нелфінавір 1250мг (на основі вільної основи)	
	Приклад I N=12	Приклад IV N=12
$AUC_{0-24} (\times 10^3 \text{ год. нг/мл})$		
Медіана (Min-Max)	43,5 (21,1-89,7)	37,0 (27,5-73,2)
Середнє	44,4	42,3
Середнє геометричне	41,8	40,0
CV%	38,6	37,4
C_{max} (нг/мл)		
Медіана (Min-Max)	5275 (2520-9590)	4585 (3680-8450)
Середнє	5248	5200
Середнє геометричне	4971	5042
CV%	34,9	27,7
t_{max} (год.)		
Медіана (Min-Max)	4,0 (3,0-6,0)	4,0 (2,0-6,0)
Середнє	4,1	4,0
CV%	26,5%	35,4%
$AUC_{0-\text{inf}} (\times 10^3 \text{ год. нг/мл})$		
Медіана (Min-Max)	45,3(21,7-98,2)	37,8 (28,5-77,7)
Середнє	46,5	43,7

Середнє геометричне	43,5	41,1
CV%	41,2%	39,7
$t_{1/2}$ (год.)		
Медіана (Min-Max)	4,4 (3,3-6,8)	3,9 (3,0-5,7)
Середнє	4,5	3,9
Середнє геометричне	4,3	3,8
CV%	24,9%	22,0%

* 3 їжею

Дані, представлені у Таблиці 1 і нанесені на

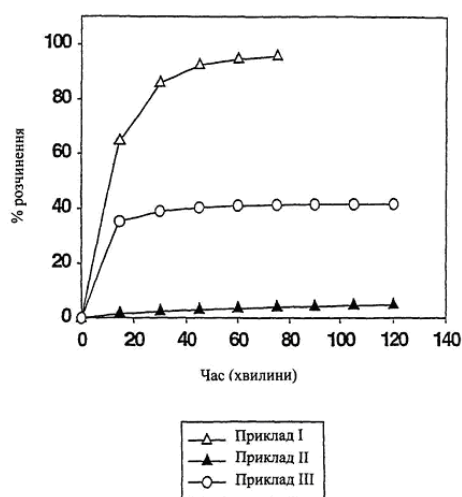


Fig. 1

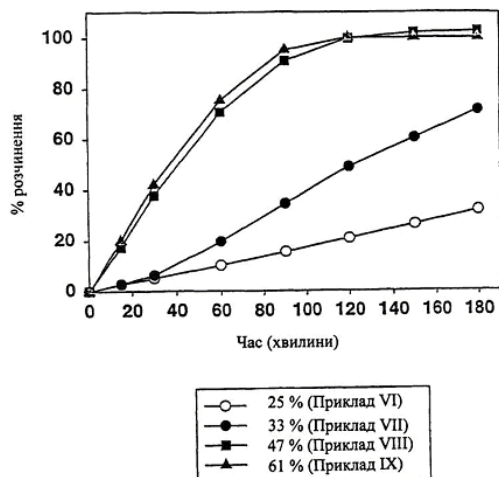


Fig. 3

графік на Фіг.4, показують, що біодоступність в організмі людини 2х625мг таблеток нелфінавіру мезилату за винаходом (Приклад IV) була приблизно такою ж, як біодоступність 5х250мг таблеток, що випускаються промисловістю (Приклад I) при прийомі з їжею. Цей винахід переважно надає тверді дозовані оральні фармацевтичні композиції нелфінавіру мезилату з високим вмістом лікарського засобу, що мають задовільне розчинення і біодоступність.

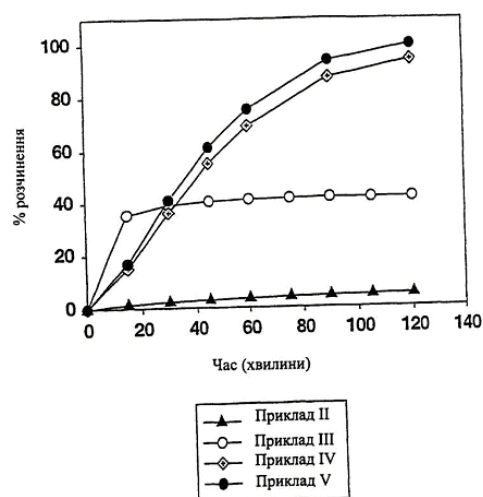


Fig. 2

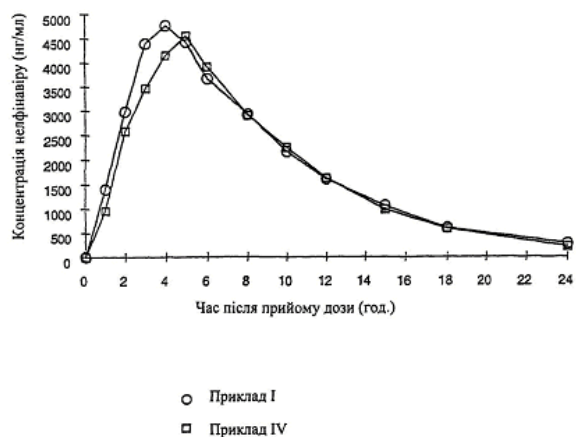


Fig. 4