



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76417 (13) C2
(51) МПК
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ НЕГАЙНОГО ТА БЕЗПЕРЕРВНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ ПАРАЦЕТАМОЛУ

1

(21) 2002108076
(22) 12.04.2001
(24) 15.08.2006
(86) РСТ/ЕР01/04302, 12.04.2001
(31) 0009522.4
(32) 19.04.2000
(33) GB
(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.
(72) Чен Шінг Ю., АУ, Греттан Тімоті Джеймс, GB, Сенгмейні Ваункін, АУ
(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ П.Л.К., GB
(56) WO, A, 00/13673, 16.03.2000
FR, A, 2 766 708, 05.02.1999
EP, A, 0 305 051, 01.03.1989
(57) 1. Фармацевтична композиція у вигляді двошарової таблетки, яка має фазу негайної дії та фазу пролонгованої дії парацетамолу, доза зазначеної композиції містить від 600 до 700 мг парацетамолу, і в якій фаза пролонгованої дії містить від 55 до 90 % парацетамолу від його загальної маси, а фаза негайної дії – від 10 до 45 % парацетамолу від його загальної маси, та фармацевтично прийнятний носій, яка **відрізняється** тим, що має такий профіль розчинення парацетамолу in vitro (визначений за допомогою пристрою USP типу III, корзиною зі зворотно-поступальним рухом, з 250 мл 0,1 М HCl при температурі 37 °C зі швидкістю циклу 15 рухів/хв):
• 30-48 % вивільняється через 15 хвилин,
• 56-75 % вивільняється через 60 хвилин,
• більше ніж 85 % вивільняється через 180 хвилин.
2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** таким профілем розчинення in vitro:
• 35 – 47 % вивільняється через 15 хвилин
• 58 - 73 % вивільняється через 60 хвилин
• більше ніж 90% вивільняється через 180 хвилин.
3. Композиція за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** таким профілем розчинення in vitro:
• 38 – 44 % вивільняється через 15 хвилин
• 62 – 70 % вивільняється через 60 хвилин
• більше ніж 95 % вивільняється через 180 хвилин.
4. Композиція за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що парацетамол присутній в кількості 630-680 мг в одиниці дозування.

2

5. Композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що парацетамол присутній в кількості 650-667 мг в одиниці дозування.
6. Композиція за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що фаза пролонгованої дії складається з полімеру, який утворює матрицю, що забезпечує пролонговану дію парацетамолу.
7. Композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що полімером, який утворює матрицю, є водорозчинний або водонерозчинний полімер, або їхні суміші.
8. Композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що полімер, який утворює матрицю, вибрано з гідроксипропілметилцелюлози, гідроксietилцелюлози, карбоксиметилцелюлози, натрійкарбоксиметилцелюлози, метакрилатних гідрогелів, поліетиленгліколів, ксантанової гуми, етилцелюлози або їхніх сумішей.
9. Композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що полімером, який утворює матрицю, є гідроксипропілметилцелюлоза.
10. Композиція за будь-яким з пп. 6-9, яка **відрізняється** тим, що полімер, який утворює матрицю, присутній в кількості від 0,5 до 10 % маси фази пролонгованої дії.
11. Композиція за п. 10, яка **відрізняється** тим, що полімер, який утворює матрицю, присутній в кількості від 1 до 6 % маси фази пролонгованої дії.
12. Композиція за п. 11, яка **відрізняється** тим, що полімер, який утворює матрицю, присутній в кількості від 2 до 4 % маси фази пролонгованої дії.
13. Композиція за будь-яким з пп. 1-12, яка **відрізняється** тим, що фаза пролонгованої дії містить від 60 до 80 % парацетамолу по відношенню до його загальної маси, а фаза негайної дії містить від 20 до 40 % парацетамолу по відношенню до його загальної маси
14. Композиція за п.13, яка **відрізняється** тим, що фаза пролонгованої дії містить від 65 до 75 % парацетамолу по відношенню до його загальної маси, а фаза негайної дії містить від 25 до 35 % парацетамолу по відношенню до його загальної маси.

(19) UA (11) 76417 (13) C2

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить N-ацетил-р-амінофенол, відомий як парацетамол, ацетамінофен та APAP (далі як парацетамол). Зокрема, винахід відноситься до композиції безперервного вивільнення парацетамолу, що має особливий фармакокінетичний профіль.

Парацетамол є знеболювальним та жарознижуючим засобом, який широко використовують в медичних рецептах, часто в комбінації з іншими біологічно активними сполуками.

Відомо, що період дії парацетамолу триває 1,9-2,5 годин. Його поглинання після перорального уведення таблеток з негайним вивільненням, охарактеризовано пасивним поглинанням з високою біодоступністю (80%) та максимальною концентрацією у плазмі, що швидко досягається (t_{max} 30-90 хвилин). Ці характеристики визначають звичайну схему прийому 1000мг ліків протягом кожних 4-6 годин. Хоча цей режим є прийнятним при короткотривалому лікуванні гострого болю, він стає незручним при довготривалому лікуванні субхронічного або хронічного болю. Тому, безперервне вивільнення парацетамолу може покращити життя пацієнта, зменшуючи кількість доз вживання та забезпечення стійких рівнів медикаменту в крові як визначено концентраціями медикаменту у плазмі або сироватці.

Продукт парацетамолу, призначений для перорального уведення, повинен складатися з достатньої кількості парацетамолу для вживання щоденної дози близької до максимальної, тобто дві таблетки вживають три рази на день, приблизно по 600мг-667мг в таблетці.

Такий продукт описано в EP-A-305051 (McNeil Inc), який розкриває двошарову таблетку безперервного вивільнення, яка містить 650мг або 667мг парацетамолу.

Такий попередній опис показав, що таблетки містять однакову кількість парацетамолу в шарі негайного вивільнення та в шарі безперервного вивільнення. Шар безперервного вивільнення забезпечено матрицею, яка включає суміш гідроксіетилцелюлози та полівініл-піролідину. McNeil Inc випускає таку двошарову таблетку як Tylenol®Extended Relief.

Безперервне вивільнення при пероральному вживанні призначеного для уведення парацетамолу, повинно також забезпечувати всі переваги негайного вивільнення парацетамолу та безперервну дію. Тому, ідеальний продукт безперервного вивільнення парацетамолу при пероральному вживанні повинен бути придатним при лікуванні такого гострого болю, як зубний біль або головний біль та хронічного болю, наприклад, болю, пов'язаного з артритом.

Одна потенційна завада композиції, це те, що композиція містить більше стандартної дози парацетамолу (500мг) є випадкове або навмисне передозування. За таких обставин при вживанні композиції безперервного вивільнення буде поглинатися більше парацетамолу в порівнянні зі звичайною композицією негайного вивільнення при будь-якій кількості доз, тобто таблеток. Це може мати важливе значення для пацієнта при передозуванні,

особливо, якщо велика доза була прийнята перед початком рятувальної терапії. Тому було б краще, щоб дозована одиниця (наприклад, таблетка) відповідала мінімальній кількості парацетамолу в перші декілька годин призначеного дозування. Тому корисна композиція безперервного вивільнення повинна мати нижче значення C_{max} (бажано на 20% нижче), ніж звичайна композиція негайного вивільнення, що було б індикативним стосовно нижчої початкової дії.

Один з можливих наслідків створення продукту парацетамолу для перорального вживання, призначеного для зниженої C_{max} та більш повільної швидкості поглинання, полягає в тому, що ступінь поглинання також може бути зменшено, що могло б далі призвести до субтерапевтичних системних рівнів ліків протягом 6-8 годин після дозування, тобто попередження передчасної болі перед уведенням наступної дози.

Однією з наступних переваг розробленого продукту з нижчим рівнем C_{max} та більш повільною швидкістю поглинання, де ступінь поглинання присуті є повним (як доведено еквівалентною дозою виправленою AUC (площею під кривою), у порівнянні з таблетками негайного вивільнення, полягає у тому, що повинна бути підтримка терапевтичних рівнів парацетамолу в плазмі протягом тривалих періодів наступного дозування, а відтак знеболювання, довше ніж звичайні таблетки або капсули негайного вивільнення. Крім того, в результаті зменшеного рівня C_{max} , системні рівні парацетамолу ймовірно залишаться на більш постійних рівнях, таким чином надаючи користь пацієнту.

При тому, що така композиція повинна мати нижчий рівень C_{max} в порівнянні зі звичайною композицією негайного вивільнення, все ще бажано мати швидкий початок дії, тому початкові рівні медикаменту в плазмі повинні бути швидко досягнуті (бажано протягом 30 хвилин) та підтримуватися на терапевтичних рівнях більше 3мг/мл протягом щонайменше 1,3 годин та бажано на 1,5 години довше ніж при застосуванні стандартної таблетки або капсули негайного вивільнення. До того ж ступінь поглинання повинен бути еквівалентним по відношенню до звичайної композиції негайного вивільнення.

Крім того, при багаторазовому дозуванні композиції безперервного вивільнення, стійкий стан рівнів парацетамолу в плазмі повинен бути більш постійним ніж той, що був досягнутий після багаторазового дозування звичайною композицією негайного вивільнення. Придатною величиною коливання концентрацій плазми є індекс коливання (ІК), який визначається як $(C_{max}-C_{min})/C_{середнє}$. Низьку величину ІК (при <1), вважають кращою, оскільки це викликає зменшення мінливості концентрації в плазмі, індикативних відносно безпечного продукту.

До того ж, корисне безперервне вивільнення продукту парацетамолу при пероральному вживанні повинно мати наступні фармакокінетичні ознаки:

- (1) терапевтично активні концентрації медикаменту в плазмі повинні бути швидко досягнутими;
- (2) значення максимальної концентрації в пла-

зми (C_{\max}) повинно бути щонайменше на 20% нижче в порівнянні зі стандартною композицією негайного вивільнення;

(3) значення концентрації в плазми, щонайменше 3мг/мл, повинно бути утримано протягом, щонайменше на 1,3 годин довше (бажано на 1,5 години довше) ніж зі стандартною композицією негайного вивільнення;

(4) ступінь поглинання повинен бути еквівалентним по відношенню до звичайного парацетамолу негайного вивільнення;

(5) рівні парацетамолу в плазмі після багаторазового дозування повинні бути більш постійними в порівнянні з багаторазовим дозуванням композицією безперервного вивільнення, що визначено зменшенням індексу коливання.

Несподівано було виявлено, що такий корисний фармакокінетичний профіль може бути забезпечений двофазною композицією парацетамолу (негайного вивільнення та безперервного вивільнення), яка задовольняє унікальний профіль розчинення *in vitro*.

Згідно з першим втіленням даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що має фазу негайного вивільнення та фази безперервного вивільнення парацетамолу, вищезгаданої композиції, яка містить від 600мг до 700мг парацетамолу в дозованій одиниці та фармацевтично прийнятний носій, характеризований при наявності профілю розчинення парацетамолу *in vitro* (як визначено за допомоги приладу USP типу III, корзиною з зворотно-поступальним рухом, з 250мл 0,1М HCl при 37°C з періодичністю коливань за хвилину) з такими обмеженнями:

- 30-48% вивільнено через 15 хвилин
- 56-75% вивільнено через 60 хвилин
- >85% вивільнено через 180 хвилин.

Переважно профіль розчинення *in vitro* має наступні обмеження:

- 35-47% вивільнено через 15 хвилин
- 58-73% вивільнено через 60 хвилин
- >90% вивільнено через 180 хвилин.

Краще, профіль розчинення *in vitro* має наступні обмеження:

- 38-44% вивільнено через 15 хвилин
- 62-70% вивільнено через 60 хвилин
- >95% вивільнено через 180 хвилин.

Бажано, коли парацетамол присутній в кількості від 630мг до 680мг в дозованій одиниці, переважно в кількості від 650мг до 667мг в дозованій одиниці, а краще, в кількості 665мг в дозованій одиниці, так, що почергова схема прийому ліків буде забезпечувати максимальну щоденну дозу приблизно 4г парацетамолу, при вживанні двох дозованих одиниць тричі на день.

Переважно форми дозованої одиниці включають таблетки або капсули.

Фаза негайного вивільнення та фаза безперервного вивільнення містять парацетамол та фармацевтично прийнятний носій, вони відповідно об'єднані в форму дозованої одиниці. Наприклад, фаза негайного вивільнення та фаза безперервного вивільнення можуть бути окремими сумішами, крупинками або гранулами, які можуть бути змішаними перед пресуванням їх в таблетку або перед наповнюванням в капсулу.

Форма корисної дозованої одиниці - це двошарова таблетка, яка має шар з негайним вивільненням парацетамолу та шар з безперервним вивільненням парацетамолу.

Придатна фаза безперервного вивільнення складається з полімеру, що утворює матрицю для забезпечення безперервного вивільнення парацетамолу.

Приклади полімерів, що утворюють матрицю, включають водорозчинні та водонерозчинні полімери або їх суміші, більш кращі - розчинні полімери. Прикладами водорозчинних полімерів є гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлози, гідрогелі метакрилату, поліетиленгліколі та ксантанова резина. Прикладом водорозчинного полімеру є етилцелюлоза. Корисним полімером, що утворює матрицю, є гідроксипропілметилцелюлоза.

Кількість полімеру, що утворює матрицю, в фазі безперервного вивільнення та відносна кількість парацетамолу при безперервному вивільненні та в фазі негайного вивільнення вибрано таким чином, щоб забезпечити задану величину розчинення *in vitro*, як описано раніше.

Таким чином, полімер, що утворює матрицю, є придатним і присутній в кількості від 0,5 до 10%, переважно від 1 до 6%, а краще від 2 до 4% стосовно маси фази безперервного вивільнення.

Придатна фаза безперервного вивільнення має від 55 до 90% парацетамолу по відношенню до його загальної маси, а фаза негайного вивільнення має від 10 до 45% парацетамолу по відношенню до його загальної маси. Переважно, фаза безперервного вивільнення складає від 60 до 80% парацетамолу по відношенню до його загальної маси, а фаза негайного вивільнення складає від 20 до 40% парацетамолу по відношенню до його загальної маси. Ще краще, фаза безперервного вивільнення складає від 65 до 75% парацетамолу по відношенню до його загальної маси та фаза негайного вивільнення складає від 25 до 35% парацетамолу по відношенню його до загальної маси.

Композиції даного винаходу звичайно будуть містити щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, який використовують в вигляді таблетки та/або капсули. Придатні носії, які можуть бути використані, містять мастила, наприклад стеарат магнію та стеаринову кислоту; дезінтегрувальні засоби, якими є, наприклад, похідні целюлози та крохмалю; сполучні речовини, наприклад, модифіковані крохмалі, похідні целюлози та полівінілпіролідону; ковзні засоби, наприклад, колоїдний кварц; засоби для пресування, наприклад, похідні целюлози; а також консерванти, суспендувальні засоби, засоби для змочування, ароматичні засоби, засоби збільшення об'єму, клейкі засоби, барвники, замінники цукру, прийнятні для їх форми.

На додаток до парацетамолу, композиції винаходу також можуть містити інші фармацевтично активні засоби, наприклад, інші анальгетики, протизапальні засоби, знеболювальні засоби, засоби проти набрякання, антигістамінні засоби, засоби проти кашлю та інші.

Композиції також можуть містити фармацевти-

чно прийнятні допоміжні знеболювальні ад'ювати, наприклад, кофеїн.

Композиції даного винаходу можуть бути сформовані звичайними способами змішування типа грануляції, змішування, наповнення та пресування.

Наприклад, таблетки можуть бути виготовлені процесом вологої грануляції, коли фаза негайного вивільнення та фаза безперервного вивільнення виготовлені окремо.

Відповідно, для фази негайного вивільнення або для фази безперервного вивільнення, активну речовину ліків та наповнювачі просіюють та змішують в високозсувному міксері-грануляторі або на сушарці з псевдозрідженим шаром. Суміш гранулюють додаванням гранулювального розчину (звичайно, очищена вода, дезінтегрувальний засіб розчинений/диспергований в очищеній воді, або препарат, розчинений/диспергований в очищеній воді або придатному розчиннику) розпилюваного у високозсувний міксер-гранулятор або на сушарці з псевдозрідженим шаром. Можна додати бажані змочувальні засоби, наприклад, сурфактанти. Отримані гранули (необов'язково гранульовані) звичайно висушують до залишкової вологості в 1-5%, на лотках, у псевдозрідженому шарі або в мікрохвильовій сушці. Висушені гранули перемелюють щоб отримати однакові за розміром частинки, гранули, змішані з наповнювачами гранул, якщо це необхідно, звичайно з мастилом та ковзним засобом (наприклад, стеарат магнію, діоксид кремнію). Окремо виготовлені гранули для негайного вивільнення та безперервного вивільнення можуть бути спресовані, використовуючи ротаційний таблетковий прес (типу двошарового таблеткового пресу) в межах 600-750мг. Отримані таблетки можуть бути покриті в покривальному лотку 1-5% водною покриваючою плівкою, а після, глянцюванням воском.

Також таблетки можуть бути виготовлені прямим процесом пресування. Відповідно, активні речовини ліків та наповнювачі для фаз негайного й безперервного вивільнення окремо просівають та змішують в придатному змішувачі, наприклад, конусному, кубовому або V-змішувачі. При необхідності додають інші наповнювачі, а потім їх змі-

шують. Окремо виготовлені фази негайного та безперервного вивільнення можуть бути змішані та спресовані, використовуючи ротаційний таблетковий прес, як описано вище. Отримані таблетки можуть бути покриті плівкою в покривальному лотку.

Таблетки також можуть бути виготовлені, використовуючи обидва способи вологої гранулювання та безпосереднього пресування. Наприклад, фаза безперервного вивільнення може бути виготовлена способом вологої гранулювання, як описано вище, а фаза негайного вивільнення може бути виготовлена способом змішування наповнювачів для безпосереднього пресування. Крім того комерційно придатні суміші негайного вивільнення парацетамолу також придатні для способу безпосереднього пресування парацетамолу типу DC90, забезпеченого Rhone Poulenc. Дві фази можуть бути змішані й спресовані разом способом, описаним вище.

Придатні капсули можуть бути одержані окремим приготуванням фаз негайного і безперервного вивільнення просіюванням та змішуванням речовини активного препарату й наповнювачів в придатному змішувачі, наприклад, конусному, кубовому або V-змішувачі. При необхідності додають інші наповнювачі, типово це мастіння та глідант, а потім їх змішують. Окремо виготовлені фази негайного та безперервного вивільнення можуть бути змішані та сформовані в капсули з вагою в межах 600-750мг, використовуючи стандартні машини для заповнення капсул.

Наступні Приклади ілюструють корисні властивості композицій даного винаходу.

Приклад 1

Даний Приклад порівнює властивості комерційно придатної 500мг таблетки парацетамолу негайного вивільнення з прототипом двошарової таблетки безперервного вивільнення (Композиції А і В), що мають in vitro профіль розчинення зовнішнього боку даного винаходу.

Ці таблиці прототипів складаються з загальної ваги, приблизно 650мг парацетамолу, одержаного з наступних інгредієнтів:

Інгредієнт	Таблетка композиції А		Таблетка композиції В	
	мг/таблетка	масова частка %	мг/таблетка	масова частка %
Безперервне вивільнення в шарі				
Парацетамол	264,08	34,75	403,39	52,10
HPMC високої в'язкості	18,96	2,49	28,96	3,74
попередньо желатинований крохмаль	21,05	2,77	32,15	4,15
Полівінілпіролідон	5,88	0,77	8,98	1,16
Низька в'язкість HPMC	5,09	0,67	7,77	1,00
Стеарат магнію	0,95	0,12	1,45	0,19
Негайне вивільнення в шарі				
Пряме пресування грануляції парацетамолу DC90#	436,00	57,36	283,5	36,62
(Парацетамол, що міститься в DC90)	(389,80)	(51,28)	(260,00)	(33,58)
Покриваючі плівка та віск	8,05	1,06	8,05	1,04
Загальна кількість	760,05	100,000	774,25	100,00
масова частка % БВ:НВАРАР	41,1:59,9		60,59:5,3	

DC90 є комерційно придатним для негайного пресування гранулювання парацетамолу, що складає приблизно 90% загальної ваги парацета-

молу разом з попередньо желатинованим крохмалем, натрій-крос-кармелозою, полівінілпіролідом та стеариною кислотою.

Профілі вивільнення досліджувальних композицій А та В були охарактеризовані завдяки використанню апаратів USP типу III з 250мл 0,1М НСІ 37 С набору швидкості циклу 15ударів/хвилини. Обидві композиції складаються з компоненту не-

гайного вивільнення, який вивільнюється за перші 15 хвилин і компоненту безперервного вивільнення, який вивільнюється повільніше ніж за 15 хвилин, як показано в таблиці 1.

Таблиця 1

Профіль розчинення для таблеток А і В

Час в хвилинах	% вивільненого парацетамолу	
	Прототип таблетки А безперервного вивільнення парацетамолу (650мг)	Прототип таблетки В безперервного вивільнення парацетамолу (650мг)
15 хвилин	51,3	39,1
60 хвилин	71,2	54,7
120 хвилин	87,0	68,7
180 хвилин	99,3	79,4
240 хвилин	103,7	89,4
300 хвилин		96,0
360 хвилин		97,3

Два прототипи композицій були оцінені при фармакокінетичному дослідженні на здорових добровольцях, які утримувались від харчування. Ціллю дослідження був кросовер з трьома напрямками (участь приймали шість добровольців), використовуючи таблетки негайного вивільнення парацетамолу 500 мг. Значення фармакокінетичного профілю зображено на Фігурі 1.

Результати біологічних досліджень відобразили, що ні композиція А, ні композиція В не відповідають критерію досягнення середнього значення концентрації парацетамолу в плазмі, що дорівнює 3мкг/мл, протягом щонайменше на 1,5 години довше ніж таблетка негайного вивільнення з рівнями більше 3мг/мл, що підтримуються тільки протягом 5,4 години для композиції А та протягом 5,8 для композиції В, при порівнянні з 4,6 годинами для таблеток негайного вивільнення парацетамолу, що дорівнює 500мг.

Середні значення C_{max} для композиції А і композиції В були 15,0 та 9,6мг/мл відповідно, в порівнянні з 17,3мг/мл для 500мг таблетки негайного вивільнення середні значення скоректованої дози АUC, були 45,9мг годин/мл для композиції А, і 40,1мг годин/мл для композиції В і 49,3мг хвилин/мл для 500мг таблетки негайного вивільнення. Нижче значення АUC виміряне для композиції В було визначено з зменшеного ступеня поглинання.

Приклад 2

Цей приклад порівнює властивості комерційно придатної таблетки негайного вивільнення парацетамолу 500мг й двошарової таблетки безперервного вивільнення (Композиція С), що має профіль розчинення in vitro, згідно даного винаходу.

Ця краща двошарова таблетка, що містить 666,6мг парацетамолу, була одержана з наступних інгредієнтів:

Інгредієнт	Таблетка Композиції С	
	мг/таблет	масова
Шар безперервного вивільнення		
Парацетамол	473,57	64,39
HPMC високої в'язкості	15,43	2,10
попередньо желатинований крохмаль	5,14	0,70
Полівінілпіролідон	10,28	1,40
Низька в'язкість HPMC	823	1,12
Стеарат магнію	1,54	0,21
Негайне вивільнення в шарі		
Пряме пресування грануляції парацетамолу DC90	214,92	29,22
(Парацетамол, що міститься в DC90)	(193,43)	(26,30)
Покриваючі плівка та віск	6,305	0,86
Загальна кількість	735,42	100,00
% масова частка БВ:НВ АРАР	71:29	

Профіль розчинення композиції С був охарактеризований при використанні USP апаратів типу III, корзиною з зворотно-поступальним рухом як описано вище й був одержаний з наступною інтенсивністю розчинення як описано в таблиці 2.

Таблиця 2

Профіль розчинення для Композиції С

Час (хвилини)	Результати вивільнення in vitro (% вивільнення парацетамолу)
15	39,4%
60	64,4%
120	89,0%
180	101,8%

Композиція С була оцінена у фармакокінетичному дослідженні. Ціллю дослідження був кросовер з чотирма напрямками, участь приймали 26 добровольців, які порівняли фармакокінетичні властивості парацетамолу в сироватці при умові утримання від їжі й при харчуванні після двох таблеток дози композиції С і двох таблеток дози наявної у продажу стандартної таблетки негайного вивільнення масою 500мг. Середні значення фармакокінетичних профілів зображено на Фігурі 2.

Композиція С відповідала усім вищенаведеним фармакокінетичним критеріям для ідеального безперервного вивільнення таблетки парацетамолу. Фармакокінетичний аналіз показує, що C_{max} була значно нижче для композиції С (середнє значення дорівнює 10,1Мг/мл) у порівнянні з продуктом негайного вивільнення (середнє значення 18,7Мг/мл) (при харчуванні). До того ж терапевтичні концентрації сироватки були швидко досягнуті, й середні рівні сироватки в 3Мг утримувалися до 7,4 годин після дози в порівнянні з дозою поста 5,3 годин для 500мг таблетки негайного вивільнення. Ці дві композиції біоеквівалентні відносно АUC, які визначають, що ступінь поглинання був таким же самим, що і для композиції С негайного вивільнення парацетамолу.

Ці кращі властивості композиції С є особливо неочікуваними при порівнянні їх з концентраціями в плазмі, описаними в Прикладі 1 EP-A-305051, які передбачують, що значення C_{max} виявлене для композиції безперервного вивільнення парацетамолу, таке ж високе, як і тв, що спостерігалися при композиції прямого вивільнення.

Приклад 3

Цей Приклад порівнює властивості комерційно прийнятної таблетки парацетамолу в 500мг негайного вивільнення з іншою двошаровою таблеткою безперервного вивільнення (Композиція D), що має профіль розчинення *in vitro*, згідно з даним винаходом.

Двошарова таблетка Композиції D, була по суті схожою з Композицією С, але складала загальну кількість парацетамолу 665мг й мала невелику відмінність відношення безперервного вивільнення до негайного вивільнення парацетамолу (часткова маса % БВ:НВ АРАР була 69:31).

Профіль вивільнення композиції D дослідження був охарактеризований при використанні USP в пристроях типу III (корзина з зворотно-поступальним рухом), як описано вище й був одержаний з наступною інтенсивністю розчинення як описано в таблиці 3.

Таблиця 3

Профіль розчинення для Композиції D

Час (хвилини)	Результати вивільнення <i>in vitro</i> (% вивільнення парацетамолу)
15	40,8%
60	65,0%
120	90,2%
180	101,8%

Композиція D була оцінена в подальшому біо-

логічному дослідженні, в якому приймала участь 27 осіб. Дослідження базувалося на кросовері багаторазового дозування здорових об'єктів. Проведено два етапи дослідження, кожний з яких складалася з двох днів дозування під час якого через 24 години на другий день брали проби крові. Між етапами дослідження була перерва в 48 годин.

Було такі два препарати дослідження:

- 2 двошарові таблетки композиції D безперервного вивільнення (БВ), кожна з яких складалася з 665мг, які вживали тричі на день (кожні 8 годин).

- 2 таблетки негайного вивільнення (НВ) парацетамолу, кожна з яких складалася з 500мг, які вживали чотири рази на день (кожні 6 годин).

Фармакокінетичні аналізи були проведені протягом періоду 24-48 годин, після початку дозування. Результати показали, що ці два препарати були біоеквівалентними по відношенню до AUC_{24-48} , а композиція БВ забезпечила більш низький C_{max} більш високого C_{min} й по-суті, більш низький індекс коливання (ІК) в порівнянні з композицією негайного вивільнення. Значення ІК було 0,957 для таблетки БВ і 1,388 для таблетки негайного вивільнення парацетамолу. Різниця була значущою ($P<0,001$). Значення концентрації парацетамолу в плазмі по відношенню до часу показано на Фігурі 3.

Значно нижче значення ІК для продукту БВ, є неочікуваним, зважаючи на попередні дані біологічного дослідження, проведеному з двошаровою таблеткою 650мг (Tylenol Extended Relief), показали, що препарат БВ мав чисельно вищий ІК (1,49) по відношенню до таблетки НВ в 500мг (1,44), як показано на Фігурі 4. Крім того, рівні парацетамолу в плазмі були по-суті значно вищими ніж 3мг/мл, протягом повного етапу дослідження, який є протилежним по відношенню до результатів дослідження для таблетки Tylenol® Extended relief.

Низький ІК, який <1 , знайдений для композиції D, є ще кращим для композиції безперервного вивільнення, так як це визначає зменшення в нестійкості концентрації в плазмі, що забезпечує більш безпечний і більш надійний препарат.

Приклад 4

Цей Приклад порівнює клінічні властивості комерційно придатної 500мг таблетки негайного вивільнення парацетамолу (НВ) і двошарової таблетки безперервного вивільнення (БВ) композиції D.

Дослідження було багатоцентровим, одинично-дозовим, подвійно-сліпим, подвійно підрібним, двостороннім дослідженням ефективності паралельних груп, в якому приймало участь 510 пацієнтів з суб-хірургічним зубним болем після видалення третього корінного зуба під загальною анестезією для порівняння ефективності дозування 2 таблеток безперервного вивільнення, що містять 665мг парацетамолу (252 пацієнтів) та дозування 2 таблеток комерційно доступної таблетки негайного вивільнення парацетамолу 500мг (258 пацієнтів).

Пацієнтів підбирали довільно для отримання одного з цих двох препаратів після хірургічного втручання, коли суб-хірургічний зубний біль досяг середньої/сильної інтенсивності, визначену 30мм по візуальній аналоговій шкалі. Пацієнтів залишали у клініці протягом 4 годин після проведення медичного етапу й закінчували оцінювати стан болю в інтервалах до 4 години включно, коли гло-

бальна оцінка полегшення болю була досягнута. Пацієнти були виписані з клініки і продовжували оцінювати стан болю вдома протягом 4 годин. Якщо додаткове знеболювання було зроблено протягом 8 годин часу дослідження, пацієнта було усунено від дослідження.

Параметри, отримані протягом дослідження були такими:

Первинний параметр

Повне полегшення від болю: виміряне по 5-бальній мовній шкалі (погано, середнє, добре, дуже добре й чудово), протягом 4 годин після лікування.

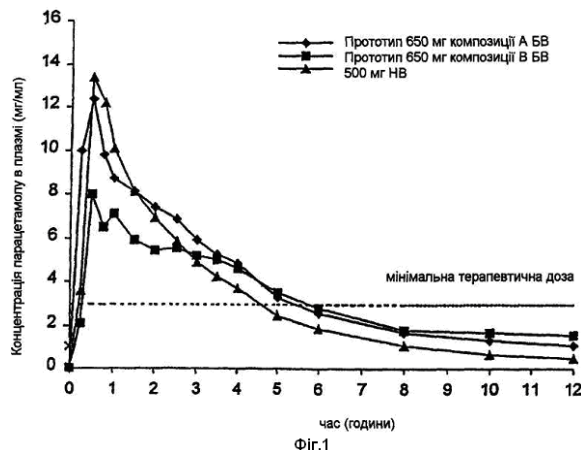
Вторинні параметри

Інші вимірювання болю були отримані протягом 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, та 8 годин після лікування, (показано нижче). Результати надали інформацію про знеболювання та інтенсивність болю через деякий час. Крім того, було виміряно час проведення дослідження.

Знеболювання: вимірюють по 5-бальній мовній шкалі [немає полегшення (0), невелике полегшення (1), деяке полегшення (3), значне полегшення (4), повне полегшення (5)]. Наступні отримані результати такі: максимальне полегшення болю, час, щоб досягти максимального і повного полегшення болю: 1, 4, 6 і 8 годин.

Різниця інтенсивності болю: вимірюється за 4-бальною мовною шкалою [немає (0), легкий біль (1), середній (2) та гострий (3)]. Була розрахована різниця по відношенню до вихідного рівня. Було досягнуто наступних розрахунків: максимальна різниця інтенсивності болю, час, щоб досягти максимальної різниці болю й додавання різниці інтенсивності болю протягом 4, 6 й 8 години.

Різновидність інтенсивності болю: базується на аналогічній мовній шкалі від 0 (немає болю) до 100 (невиносний біль). Додавання аналогічних різниць інтенсивностей болю (від вихідного рівня) було розраховано протягом 4, 6 й 8 години.



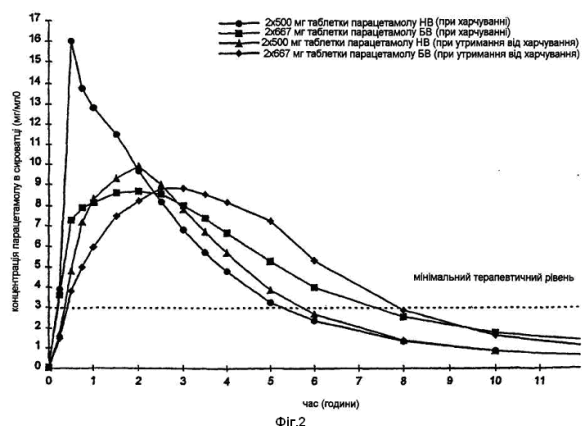
Фіг.1

Результати

На основі глобального оцінення стану пацієнтів протягом 4 години, препарат подовженого вивільнення був показаний як еквівалентний або кращий за препарат негайного вивільнення. Задовільний результат був визначений як "дуже добре" або "чудово" 88 пацієнтами з 252 (35,1%), пацієнти, що приймали композицію НВ парацетамолу дали задовільну відповідь, а саме 71 пацієнтів з 258 (27,7%) в порівнянні з пацієнтами, що приймали парацетамол стандартного НВ. Еквівалентність була встановлена з 90% конфіденційністю, з різницею в інтервалі лікування між двома композиціями в 7,3% на користь парацетамолу БВ.

Не було ніякої суттєвої різниці між парацетамолом БВ і стандартним парацетамолом НВ на будь-якому рівні знеболювання (час досягнення максимального знеболювання, час, досягнення максимальної різниці інтенсивності знеболювання, загальне знеболювання за 1 годину після вживання ліків) або максимальний знеболюючий ефект (максимальне знеболювання, максимальна різниця інтенсивності болю). Однак, таблетка БВ була значно ефективніша за стандартний парацетамол НВ, для доданих відмінностей аналогічної інтенсивності болю на 6-у годину ($p=0,0344$) і 8-у годину ($p=0,0500$). Більш того, середній час лікування був довший для парацетамолу БВ (245 хвилин) в порівнянні з часом для стандартного парацетамолу НВ (190 хвилин). Хоча це не було статистично суттєво, це було очевидно з розподілення двох кривих на ділянці Kaplan-Meier, що менша частина пацієнтів, яка вживала парацетамол БВ, знов отримувала приблизно між 3 і 6 годинами, в порівнянні з стандартним парацетамолом НВ.

Ці результати показали, що таблетка БВ надала скорішого знеболювання, яке тривало вісім годин після дозування, а таблетка БВ мала більш довшу тривалість дії, ніж парацетамол НВ.



Фіг.2

