



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80667 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/18
A61K 9/22
A61P 25/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЛІКАРСЬКА ФОРМА РЕГУЛЬОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ НІМЕСУЛІДУ ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

(21) 2002032356
(22) 27.09.2000
(24) 25.10.2007
(86) PCT/IN00/00094, 27.09.2000
(31) 1297/DEL/99
(32) 28.09.1999
(33) IN
(72) СІНГХ АМАРДЖІТ, ДЖАЙН РАДЖЕШ
(73) ПАНАСЕА БІОТЕК ЛІМІТЕД
(56) Manna et.al. "Design and evaluation of an oral controlled release microparticulate drug delivery system of nimesulide by ionotropic gelation technique and statistical optimization by factorial analysis" - Journal of scientific and industrial research, vol. 58, September 1999, pp. 717-722
ES A1 2129010 16.05.1999
(57) 1. Пероральна пресована лікарська форма контрольованого вивільнення німесулід для перорального введення, що включає частину швидкого вивільнення і частину пролонгованого вивільнення, у якій
частина швидкого вивільнення містить німесулід як активний інгредієнт у кількості від 5 до 95 % мас./мас. композиції та фармацевтичні наповнювачі у кількості до 90 % мас./мас. композиції; та
частина пролонгованого вивільнення містить німесулід як активний інгредієнт у кількості від 5 до 95 % мас./мас. композиції, один чи більше засобів, що регулюють вивільнення у кількості від 5 до 95 % мас./мас. композиції та фармацевтичні наповнювачі у кількості до 90 % мас./мас. композиції.
2. Лікарська форма за п. 1, яка відрізняється тим, що включає німесулід як активний лікарський засіб у кількості від 20 до 70 % мас./мас. композиції, один або більше засобів, що регулюють вивільнення, у кількості від 5 до 65 % мас./мас. композиції та фармацевтичні наповнювачі у кількості від 10 до 70 % мас./мас. композиції.
3. Лікарська форма за п. 1, яка відрізняється тим, що включає німесулід як активний лікарський засіб у кількості від 40 до 60 % мас./мас. композиції, один або більше засобів, що регулюють вивільнення, у кількості від 8 до 20 % мас./мас.

2

композиції та фармацевтичні наповнювачі у кількості від 30 до 60 % мас./мас. композиції.
4. Лікарська форма за будь-яким з пп. 1-3, яка відрізняється тим, що представлена у формі двошарової таблетки, яка включає шар швидкого вивільнення і шар пролонгованого вивільнення.
5. Лікарська форма за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що засоби, які регулюють вивільнення, вибрані із групи, яка включає целюлозу і похідні целюлози, воски, карбомери, поліалкіленполіолі, полікарбофіли, похідні метакрилової кислоти, желатини, смоли та оксиди поліетилену.
6. Лікарська форма за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що додатково включає модифікатори вивільнення, вибрані з групи, яка включає змочувальні агенти, солубілізатори, поверхнево-активні речовини, пластифікатори, пороутворювачі, модифікатори рН та засоби регулювання тоничності.
7. Лікарська форма за п. 1, яка відрізняється тим, що включає добавки, які збільшують час утримання лікарського засобу у шлунку, дванадцятипалій кишці, порожній кишці або клубовій кишці.
8. Лікарська форма за п. 7, яка відрізняється тим, що добавки, які збільшують час утримання лікарського засобу у шлунку, дванадцятипалій кишці, порожній кишці або клубовій кишці, являють собою добавки, що призводять до мукоадгезії або флоатації, та/або добавки, що знижують рухливість шлунково-кишкового тракту.
9. Лікарська форма за п. 8, яка відрізняється тим, що добавки, які призводять до мукоадгезії, являють собою полімери, що мають афінитет зі слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту, які включають полікарбофіли, карбомери, альгірати, целюлозу та похідні целюлози, хітозанові смоли та лектини.
10. Лікарська форма за п. 8, яка відрізняється тим, що добавки, які призводять до флоатації, являють собою газогенеруючі засоби, до яких належать бікарбонат натрію, карбонат натрію, карбонат кальцію та карбонат калію, окремо або у комбінації з кислотними речовинами, до яких належать соляна кислота, лимонна кислота,

(13) C2

(11) 80667

(19) UA

фумарова кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, аскорбінова кислота та винна кислота.

11. Лікарська форма за п. 8, яка **відрізняється** тим, що добавки, що знижують рухливість шлунково-кишкового тракту, являють собою засоби, до яких належать жири, жирні кислоти та продукти трансестерифікації жирів та жирних кислот поліолами.

12. Спосіб одержання лікарської форми за п. 1, яка включає частину швидкого вивільнення і частину пролонгованого вивільнення, де вказаний спосіб включає наступні стадії:

i) змішування разом німесуліді як активного лікарського засобу у кількості від 5 до 95 % мас./мас. композиції та фармацевтичних наповнювачів у кількості до 90 % мас./мас.

композиції для одержання частини швидкого вивільнення;

ii) змішування разом німесуліді як активного лікарського засобу у кількості від 5 до 95 % мас./мас. композиції, одного або більше засобів, що регулюють вивільнення у кількості від 5 до 95 % мас./мас. композиції та фармацевтичних наповнювачів у кількості до 90 % мас./мас. композиції для одержання частини пролонгованого вивільнення;

iii) необов'язкове змішування двох частин, одержаних на стадіях (i) та (ii);

iv) пресування матеріалу стадій (i) та (ii) або матеріалу стадії (iii) для одержання лікарської форми.

Даний винахід стосується композиції регульованого вивільнення Nimesulide. Композиція стосується дозованих форм для приймання раз на день, які дуже ефективні для лікування хронічних хвороб, таких як артрит.

Nimesulide є нестероїдним протизапальним медикаментом (NSAID), який також є жарознижувальним та безпечним засобом. Ця сполука є слабко кислотною ($pK_a=6,5$) і відрізняється від інших NSAID тим, що її хімічна структура містить сульфонанілідний компонент як кислотну групу. (Fig.) [Magni E, Nimesulide an overview, Drug Invest 1991; 3 Suppl. 2: 1-3].

Терапевтична дія NSAID переважно є результатом здатності цих засобів до інгібування синтезу простагландину через інгібування циклооксигенази. На жаль, цією дією також зумовлюється інгібування захисних для шлунка простагландинів, що призводить до шлунково-кишкової непереносимості.

In vitro Nimesulide є відносно слабким інгібітором синтезу простагландину, що зумовлює його дію через різні механізми. [Magni E. The effect of nimesulide on prostanoid formation. Drugs 1993; 46 Suppl. 1:10-4]. Дійсно, механізм дії цього медикаменту є більш складним, ніж це раніше вважалося, і може включати взаємний вплив на вироблення/дію інших посередників, крім простагландинів, таких як ферменти, токсичні кисневі похідні, цитокіни, фактор активації тромбоцитів (PAF) та гістамін.

Протизапальна, безпечна та жарознижувальна дія Nimesulide, нестероїдного протизапального медикаменту (NSAID) класу сульфонанілідів, була продемонстрована у багатьох експериментальних моделях та у численних клінічних випробуваннях. Nimesulide виявив таку саму і навіть більшу ефективність, що й індометацин, диклофенак, піроксикам та ібупрофен на типових запаленнях у тварин, таких як спричинені ірландським мохом набряки та запалення лап у щурів, спричинена ультрафіолетовим опроміненням еритема у морських свинок та посилення артриту у щурів. Безпечна дія Nimesulide була подібною до дії ібупрофену і слабшою ніж дія індометацину при

конвульсивному випробуванні з оцтовою кислотою на щурах та конвульсивному випробуванні з оцтовою кислотою та ацетилхоліном на мишах. Nimesulide виявив кращу жарознижувальну ефективність, ніж індометацин, ібупрофен, аспірин та парацетамол (ацетамінофен) у щурів при викликаній дріжджами лихоманці. Nimesulide є порівняно слабким інгібітором синтезу простагландину in vitro і діє через різні механізми, включаючи виведення вільних радикалів, дію на вивільнення гістаміну, шлях нейтрофіл-міклопероксидази, активність брадікініну, вивільнення фактора-а некрозу пухлин, розпад хрящів, синтез металопротеази, інгібування фосфодіестерази IV типу, агрегацію тромбоцитів та синтез фактора активації тромбоцитів. Дослідження на тваринах показали, що дія Nimesulide м'якша, ніж аспірину, індометацину, напроксену, піроксикаму та ібупрофену, що, таким чином, менше призводить до утворення виразок. Nimesulide виявив менший вплив на синтез простагландину у нирках щурів. Після перорального введення Nimesulide в кількості від 50 до 200 мг здоровим дорослим добровольцям пік концентрації в сироватці від 1,98 до 9,85 мг/л спостерігали через 1,22-3,17 год. Порівняно зі значеннями, отриманими при пероральному введенні медикаменту, після ректального введення 100 та 200 мг Nimesulide пікові показники концентрації в сироватці є дещо нижчими (від 2,14 до 2,32 мг/л) і досягаються повільніше (від 3 до 4,58 год). Абсорбція медикаменту при пероральному введенні є майже повною, а одночасне приймання їжі може зменшити швидкість, але не обсяг абсорбції Nimesulide. Медикамент значною мірою (99%) зв'язується з білками плазми і, за оцінками, має позірний об'єм розподілу від 0,19 до 0,35 л/кг після перорального введення.

Для дітей Nimesulide суспензії, гранули та супозиторії є ефективнішими за плацебо і принаймні мають такий самий ефект, як парацетамол, диклофенак, напроксен, лізінацетилсаліцилат, мефенамінова кислота, кетопрофен та діпірон для послаблення болю, запалень та лихоманки, пов'язаних з інфекціями

дихальних шляхів, післяопераційними болями та пошкодженнями скелетних м'язів. Nimesulide добре переносився як молодими, так і літніми пацієнтами та дітьми у 2 великомасштабних постмаркетингових дослідженнях. Як і в інших NSAID, найпоширенішими випадками негативного впливу є шлунково-кишкові порушення (епігастралгія, печія, нудота, пронос та блювота у 5,1-8,5% пацієнтів), дерматологічні реакції (висипання, короста; від 0,2 до 0,6%) та ураження центральної нервової системи (запаморочення, сонливість, головний біль; від 0,3 до 0,4%). Відсоток виведення, пов'язаний з короткотерміновим (до 30 днів) лікуванням Nimesulide, становить від 1,1 до 2,2% у дорослих, літніх та педіатричних пацієнтів.

Наявні дані показують, що шлунково-кишкова переносимість Nimesulide у дорослих та дітей є подібною до показника інших NSAID. Показник ендоскопічно перевіреного подразнення шлунка та дванадцятипалої кишки Nimesulide є приблизно таким самим, як у плацебо та диклофенаку і меншим, ніж у індометацину. Медикамент добре переноситься більшістю пацієнтів, які виявляють непереносимість аспіріну та/або інших NSAID, та пацієнтами з астмою.

З літератури відомі різні дозовані форми для Nimesulide, такі як таблетки, гранули, супозиторії та суспензії [Drugs 48 (3): 431-454, 1994], а останнім часом нашою групою було запатентовано композиції для трансдермальних [Патент США №5688829] та внутрішньом'язових ін'єкцій [Патент США №5716609]. Зазначені дозовані форми мають вводитися двічі на день на основі біологічного періоду напіврозпаду Nimesulide. Звичайна доза для перорального/ректального введення Nimesulide для дорослих становить від 100 до 200 мг двічі на день перорально. Для лікування хронічних хвороб, таких як артрит, важко дотримуватися щоденного дворазового режиму дозування.

Один з підходів до поліпшення можливої невідповідності режиму полягає в розробці дозованої форми для регульованого вивільнення Nimesulide. Очікується, що дозована форма для введення раз на день має зробити дозування значно зручнішим і полегшити введення медикаменту пацієнтам. Однак на даний час повідомляється про дозовану форму регульованого вивільнення Nimesulide для введення раз на день.

Відомими є композиції регульованого вивільнення для перорального застосування у формі монолітних таблеток матричного типу, гранул, капсул та таблеток з покриттям. Однак відомо, що слабкорозчинні медикаменти, такі як Nimesulide, в умовах *in vivo* мають мінливе й непостійне вивільнення з таких дозованих форм.

Один з підходів до одержання дозованих форм NSAID зміненого вивільнення описано у [Патенті США №WO9912524], де описується форма дозованої одиниці, яка містить дві фракції: (i) першу фракцію швидкого вивільнення та (ii) другу фракцію, яка містить комплексні одиниці з покриттям уповільненого вивільнення. Однак такі дозовані форми, що мають різні фракції та

комплексні одиниці з покриттям, важко одержати і їх виробництво вимагає значних коштів. Крім того, пресування таких комплексних одиниць з покриттям у таблетки спричинює розтріскування шару покриття, таким чином, обмежуючи повторюваність.

У [Патенті США №5788987, виданому Buseti et al.], описано дозовану форму з конкретним часом регульованого вивільнення. Такі дозовані форми скоріше можна призначати для забезпечення уповільненого вивільнення активного інгредієнта, ніж для тривалого вивільнення. Такі композиції є непридатними для цілодобової боротьби з хворобою.

Шляхом ретельного експериментування винахідниками було виявлено, що Nimesulide може бути сформований у дозовану форму регульованого вивільнення для приймання один раз на день.

Такі дозовані форми забезпечують тривале вивільнення Nimesulide *in vivo*, якщо їх вводити один раз на день при відновлюваній біоаккумуляції. Крім того, вивільнення таких дозованих форм не відбувається внаслідок зміни рівня pH у шлунково-кишковій системі.

Композиція згідно з даним винаходом включає в себе фармацевтичну композицію регульованого вивільнення Nimesulide, яка містить Nimesulide як активний медикамент у кількості від 5% до 95% (маса/маса) композиції у тонко подрібненій формі, один або кілька матеріалів уповільнення вивільнення у кількості від 2% до 95% (маса/маса) композиції та фармацевтичні наповнювачі у кількості від 0% до 90% (маса/маса) композиції.

В оптимальному варіанті композиція згідно з даним винаходом містить в собі Nimesulide як активний медикамент у кількості від 20% до 70% (маса/маса) композиції, один або кілька уповільнюючих матеріалів у кількості від 5% до 65% (маса/маса) композиції та фармацевтичні наповнювачі у кількості від 10% до 70% (маса/маса) композиції.

У найкращому варіанті втілення композиція згідно з даним винаходом містить в собі Nimesulide як активний медикамент у кількості від 40% до 60% (маса/маса) композиції, один або кілька уповільнюючих матеріалів у кількості від 8% до 20% (маса/маса) композиції та фармацевтичні наповнювачі у кількості від 30% до 60% (маса/маса) композиції.

Згідно з даним винаходом, описано композицію регульованого вивільнення Nimesulide.

Композиція згідно з даним винаходом включає в себе фармацевтичну композицію регульованого вивільнення Nimesulide, яка містить Nimesulide як активний медикамент у кількості від 5% до 95% (маса/маса) композиції, один або кілька уповільнюючих матеріалів у кількості від 2% до 95% (маса/маса) композиції та фармацевтичні наповнювачі у кількості від 0% до 90% (маса/маса) композиції. В іншому аспекті такі композиції містять Nimesulide у тонко подрібненій формі, що має середній розмір частинок менше ніж 5 мікронів.

В оптимальному варіанті композиція згідно з даним винаходом включає в себе Nimesulide як

активний медикамент у кількості від 20% до 70% (маса/маса) композиції, один або кілька уповільнюючих матеріалів у кількості від 5% до 65% (маса/маса) композиції та фармацевтичні наповнювачі у кількості від 10% до 70% (маса/маса) композиції.

У найкращому варіанті композиція згідно з даним винаходом включає в себе Nimesulide як активний медикамент у кількості від 40% до 60% (маса/маса) композиції, один або кілька уповільнюючих матеріалів у кількості від 8% до 20% (маса/маса) композиції та фармацевтичні наповнювачі у кількості від 30% до 60% (маса/маса) композиції.

В оптимальному варіанті втілення винаходу композиція складається з двошарових таблеток, у яких активний агент може бути присутній в одному або обох шарах. Двошарові таблетки можуть бути з покриттям або без покриття. Покриття може бути мембраною напівпроникного типу. Крім того, напівпроникне покриття може мати отвір, просвердлений крізь нього з боку шару медикаменту, для забезпечення проходження безперервно вивільнюваного медикаменту.

В іншому аспекті винаходу покриття може бути покриттям мікропористого типу, крізь яке вивільнення медикаменту відбувається з постійною швидкістю.

В іншому аспекті винаходу дозована форма у вигляді двошарової таблетки може мати перший шар, який забезпечує швидке вивільнення медикаменту, та другий шар, який забезпечує тривале вивільнення медикаменту.

Перший шар швидкого вивільнення включає в себе такі матеріали, як дезинтегратори, наповнювачі, швидкорозчинні/дисперговані наповнювачі та змочувальні агенти. Другий шар тривалого вивільнення включає в себе уповільнюючі полімери, зв'язувальні речовини, змочувальні агенти та наповнювачі.

В іншому оптимальному варіанті втілення винаходу композицію регульованого вивільнення Nimesulide у формі для перорального введення одержують шляхом розробки системи, яка забезпечує утримання у шлунку. Авторами було виявлено, що Nimesulide усмоктується здебільшого зі шлунка та ближньої частини тонкої кишки. Він погано усмоктується з дальньої частини тонкої кишки та товстої кишки, що призводить до зменшення біоаккумуляції. Медикаменти, які мають такі характеристики, вимагають систем, які забезпечують утримання у шлунку, причому час утримання медикаменту збільшується у шлунку, дванадцятипалій кишці, порожній кишці або клубовій кишці. Утримувальні характеристики можуть бути забезпечені у дозованій формі/системі доставляння ліків такими способами:

а) Обробка медикаменту полімерами, які мають специфічний афінитет щодо зв'язування зі слизовою оболонкою шлунка.

б) Зниження питомої маси та флотація

в) Розмір частинок

г) Хімічні речовини, які затримують випорожнення шлунка і тощо. Композиції можуть існувати у формі таблеток, шипучих таблеток,

диспергованих таблеток, твердих капсул, м'яких капсул, сухого порошку в саше, сухого порошку для відновлення вологовмісту або суспензії.

Уповільнюючі полімери в оптимальному варіанті є гідрофільними за природою і наявні в суміші полімерів швидкої та повільної гідратації:

До уповільнюючих матеріалів належать матеріали, які є нетоксичними і фармацевтично прийнятними. Вони можуть бути природними, напівсинтетичними, синтетичними або штучно модифікованими. До придатних матеріалів належить целюлоза та її похідні, такі як мікрокристалічна целюлоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, ацетатфталат целюлози, ацетат целюлози, ацетатбутират целюлози, ацетатпропіонат целюлози, ацетаттримелітат целюлози, карбоксиметилестери целюлози та їхні солі, фталат гідроксипропілметилцелюлози, ацетатсукцинат гідроксипропілметилцелюлози.

Поліетилен; полікватерніум-1; полівінілацетат (гомополімер); полівінілацетатфталат; пропіленглікольальгінат; співполімер PVP/MA; PVP/диметиконілакрилат/полікарбаміл/полігліколевий естер; співполімер PVP/диметиламіноетилметакрилат; PVP/диметиламіноетилметакрилат/полікарбамілполігліколевий естер; PVP/полікарбамілполігліколевий естер; співполімер PVP/VA.

Ланолін та похідні ланоліну, гліцерилмоностеарат, стеаринова кислота, парафіни, бджолиний віск, карнубський віск, трибегенін.

Поліалкіленполіолі, такі як поліетиленгліколі.

Желатин та похідні желатину.

Альгірати. Карбомери. Полікарбофіли.

Співполімери метакрилової кислоти.

Карагенани, пектини, хітозани, циклодекстрини, лецитини.

Природні та синтетичні смоли які містять галактоманани, такі, як ксантанова смола, трагакантова камедь, аравійська камедь, агар, гуарова смола тощо.

Фармацевтичні наповнювачі, використовувані у композиції, вибирають із групи наповнювачів, які зазвичай застосовують спеціалісти, наприклад, збільшувачів об'єму, барвників, стабілізаторів, консервантів, мастил, желеутворюючих речовин, хелатних додатків і т. ін.

В оптимальному варіанті композиція також включає в себе модифікатори вивільнення. Такі модифікатори вивільнення вибирають із групи змочувальних агентів, солюбілізаторів, поверхнево-активних речовин, пластифікаторів, розчинників, пороутворювачів, модифікаторів pH та агентів регулювання тону.

Прикладами подібних придатних інгредієнтів є:

Продукти реакції природних та гідрогенізованих рослинних олій та етиленгліколю, наприклад, поліоксіетиленгліколізованої природної або гідрогенізованої рицинової олії, такі як ті, що реалізуються під торговою назвою Cremophor.

До інших придатних продуктів належать поліоксіетиленсорбітні естери жирних кислот,

наприклад, ті, що реалізуються під торговою назвою TWEEN.

Поліоксietиленові естери жирних кислот, наприклад, MYRJ та CETIOL HE.

Співполімери

поліоксietилену/поліоксипропілену, наприклад, PLURONIC, та блокспівполімери поліоксietилену/поліоксипропілену, наприклад, POLOXAMER.

Діоктилнатрійсульфосукцинат, натрійлаурилсульфат.

Пропіленгліколеві моно- та ді- естери жирних кислот, наприклад, MIGLYOL 840.

Жовчні солі, наприклад, солі лужних металів, наприклад, таурохолат натрію.

Поліетиленгліколі, пропіленгліколь, триацетин, діацетин, діетилфталат, дибутилфталат, рицинова олія, триетилцитрат дибутилсебацінат.

Хлорид натрію, хлорид калію, лактоза, маніт, цукроза, сорбіт.

Гідроксид натрію, гідроксид калію, бікарбонат натрію, цитрат натрію, лимонна кислота, соляна кислота, молочна кислота, винна кислота, яблучна кислота.

Розрахунок дози Nimesulide для дозованої форми регульованого вивільнення для введення один раз на день здійснювали на основі його фармакокінетичних параметрів із застосуванням такого рівняння:

$$\text{Доза} = C_p \times V_d \times K_{el} \times T$$

C_p = Ефективна концентрація у плазмі, 3,0 мг/л

V_d = Позірний об'єм розподілу, 15,6 л

K_{el} = Константа швидкості елімінації, 0,166 год⁻¹

T = Потрібна тривалість дії, 24 год

На основі представленого вище рівняння було розраховано дозу 207,0 мг.

Композиції даного винаходу мають ще й ту перевагу, що дозована форма Nimesulide для введення один раз на день може бути поєднана з іншим придатним медикаментом тривалої дії, що має синергетичну дію. Інший медикамент може міститися у формі нерегульованого вивільнення. Такі медикаменти можуть бути вибрані з таких категорій:

(i) Протигістамінні, наприклад, цетиризидгідрохлорид.

(ii) Протиспазматичні, наприклад, пітофенонгідрохлорид, гіосцингідробромід.

(iii) Протиастматичні, наприклад, кетотифен, сальбутамол.

Наведені вище приклади ілюструють варіанти втілення винаходу і є лише зразками. Спеціалісти можуть одержувати варіанти та модифікації, не відхиляючись від сутності та обсягу винаходу. Усі модифікації та варіанти, зазначені у даному описі, охоплюються обсягом винаходу.

Приклад 1 Матрична таблетка регульованого вивільнення

(i) Nimesulide (тонко подрібнений) - 200 мг

(ii) Лактоза - 73 мг

(iii) Гідроксипропілметилцелюлоза - 70 мг

(iv) Стеарат магнію - 3,5 мг

(v) Очищений тальк - 3,5 мг

Суміш (i), (ii), (iii), (iv) та (v) після просіювання крізь сито №30 (BSS) спресовують у таблетки.

Результати профілю розчинення таблеток Nimesulide CR на основі Прикладу 1 представлено нижче:

Таблиця 1

Час	Сер. знач.	Сер. відх.
30хв	4,2	±1,36
1год	7,9	±1,02
2год	16,4	±1,74
3год	25,8	±1,28
4год	34,2	±1,71
6год	50,8	±2,44
8год	65,9	±1,86
10год	74,9	±0,97
12год	85,8	±2,34
14год	93,5	±2,49
16год	96,7	±2,16
18год	97,1	±1,08
19год	98,8	±1,32

Представлений у Таблиці 1 профіль розчинення таблеток Nimesulide уповільненого вивільнення не слід розглядати як такий, що обмежує обсяг винаходу. Можливі варіанти профілю розчинення залежать від вимог дозування без відхилення від сутності винаходу.

Приклад 2 Таблетка з мембраною регульованого тривалого вивільнення

(i) Nimesulide (тонко подрібнений) - 200 мг

(ii) Мікросталічна целюлоза - 60 мг

(iii) Лактоза - 60 мг

(iv) Кукурудзяний крохмаль - 10 мг

(v) Очищений тальк - 3,5 мг

(vi) Етилцелюлоза (водна дисперсія) - 10 мг

(vii) Поліетиленгліколь - 3,5 мг

Змішують (i), (ii) та (iii), гранулюють з крохмальним клейстером і гранули висушують. Просіюють крізь сито №22 (BSS). Змащують тальком. Спресовують у таблетки. Таблетки вкривають етилцелюлозою, застосовуючи поліетиленгліколь як формувач каналу.

Приклад 3 Кульки уповільненого вивільнення

(i) Кульки нонпарель - 347 мг

(ii) Nimesulide - 200 мг

(iii) Маніт - 30 мг

(iv) Лактоза - 30 мг

(v) Полівінілпіролідон - 20 мг

(vi) Очищений тальк - 15 мг

(vii) Етилцелюлоза - 7 мг

(viii) Діетилфталат - 1,4 мг

Кульки нонпарель вкривають сумішшю (ii), (iii) та (iv), застосовуючи (v) як зв'язувальну речовину у традиційному пристрої для покриття або пристрої з псевдорозрідженим шаром. На кульки необов'язково напильють тальк. Остаточне покриття здійснюють етилцелюлозою, застосовуючи (viii) як пластифікатор.

Приклад 4 Засіб осмотично регульованого безперервного вивільнення

Верхній шар

(i) Nimesulide (тонко подрібнений) - 200 мг

(ii) Гідроксид натрію - 15 мг

(iii) Лактоза - 34 мг

(iv) Хлорид натрію - 30 мг

- (v) Полівінілпіролідон - 6мг
- (vi) Поліоксіетилен - 1,5мг
- Нижній шар
- (vii) Поліоксіетилен - 22мг
- (viii) Гідроксипропілметилцелюлоза - 1,8мг
- (ix) Хлорид натрію - 20мг
- (x) Дихлорметан - q.s (втрачається у процесі)
- Напівпроникне покриття
- (xi) Ацетат целюлози - 30мг
- (xii) Триацетин - 1мг
- (xiii) Ацетон - q.s (втрачається у процесі)
- (xiv) Вода - q.s (втрачається у процесі)

Змішують подрібнені на порошок (i), (ii), (iii), (iv) та (vi). Гранулюють із водним розчином (v). Гранулюють суміш (vii) та (ix) з дисперсією (viii) у (x). Спресовують два грануляти у двошарові таблетки і вкривають дисперсією (xi) та (xii) у водному розчині ацетону. І нарешті, просвердлюють отвір у шарі медикаменту (верхній шар), крізь який медикамент регульовано вивільнюється завдяки осмотичному тиску.

Результати профілю розчинення таблеток Nimesulide CR на основі Прикладу 4 представлено нижче:

Таблиця 2

Час	Сер. знач.	Сер. відх.
2год	5,16	±0,53
4год	16,75	±1,68
6год	34,90	±2,26
8год	45,75	±2,26
10год	56,00	±4,36
12год	67,85	±4,40
14год	79,16	±5,03
14год	90,25	±3,68
18год	101,16	±3,53

Приклад 5 Вкрита капсула

- (i) Nimesulide (тонко подрібнений) - 200мг
- (ii) Мікрокристалічна целюлоза - 88,4мг
- (iii) Лактоза - 70мг
- (iv) Полівінілпіролідон - 7мг
- (v) Стеарат магнію - 3,9мг
- (vi) Етилцелюлоза - 20мг
- (vii) Поліетиленгліколь - 0,7мг
- (viii) Спирт:дихлорметан (1:2) - q.s (втрачається у процесі)
- (ix) Порожня желатинова капсула (розмір "1")

Змішують (i), (ii), (iii), (iv) та (v) і заповнюють порожню желатинову капсулу розміру "1". Вкривають капсули дисперсією (vi) та (vii) у (viii).

Приклад 6 Уповільнене вивільнення залежно від pH

- (i) Nimesulide (тонко подрібнений) - 100мг
- (ii) Мікрокристалічна целюлоза - 150мг
- (iii) Лактоза - 76мг
- (iv) Поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія - 7мг
- (v) Полівінілпіролідон - 10мг
- (vi) Стеарат магнію - 3,5мг
- (vii) Очищений тальк - 3,5мг
- (viii) Ацетатфталат целюлози - 28мг
- (ix) Діетилфталат - 2мг
- (x) Вода - q.s (втрачається у процесі)

- (xi) Спирт:дихлорметан (1:2) - q.s (втрачається у процесі)

Гранулюють суміш (i), (ii) та (iii) з розчином (iv) та (v) у воді. Змішують гранули з (vi) та (vii). Спресовують у таблетки. Вкривають дисперсією (viii) та (ix) у (xi).

Приклад 7 Кульки з заданим часом вивільнення

(i) Nimesulide (тонко подрібнений)	100мг	100мг	100мг
(ii) Мікрокристалічна целюлоза	200мг	200мг	200мг
(iii) Лактоза	50мг	42мг	35мг
(iv) Полівінілпіролідон	10мг	10мг	10мг
(v) Вода	q.s	q.s	q.s
(vi) Метакрилат амонію			
Співполімер тип B (Eudragit RS)	10мг	18мг	25мг
(vii) Діацетин	0,5мг	0,5мг	0,5мг
(viii) Вода:ацетон (1:9)	q.s	q.s	q.s

Процедура:

У цій композиції одержують 3 типи кульок, які покривають різною кількістю (vi) для одержання профілю вивільнення медикаменту з заданим часом. Кульки одержують шляхом змішування та сферонізації (i), (ii) та (iii) з застосуванням водного розчину (iv). Висушені кульки покривають дисперсією (vi) та (vii) у (viii). Змішують разом 3 різні кульки у незмінному співвідношенні для досягнення потрібного профілю вивільнення.

Приклад 8 Nimesulide CR + Цетиризинові двошарові таблетки

Nimesulide шар

- (i) Nimesulide (тонко подрібнений) - 200мг

- (ii) Лактоза - 106,5мг

- (iii) Поліоксил 40 гідрогенізована рицинова олія - 2,0мг

- (iv) Гідроксипропілметилцелюлоза - 31,5мг

- (v) Стеарат магнію - 2,0мг

- (vi) Колоїдний діоксид кремнію - 2,0мг

Цетиризиновий шар

- (vi) Колоїдний діоксид кремнію - 2,0мг

- (vii) Цетиризин дигідрохлорид - 10,0мг

- (viii) Лактоза - 105,0мг

- (ix) Мікрокристалічна целюлоза - 25,0мг

- (x) Крохмаль - 5,0мг

- (xi) Кроскармелозний натрій - 3,0мг

- (xii) Стеарат магнію - 2,0мг

Окремо змішують компоненти двох шарів і спресовують удвошарові таблетки.

Приклад 9 Осмотично регульована система постійного вивільнення

Активний шар

- (i) Nimesulide (тонко подрібнений) - 200,0мг

- (ii) Поліоксіетилен - 116,5мг

- (iii) Гідроксипропілметилцелюлоза - 10,0мг

- (iv) Хлорид натрію - 10,0мг

- (v) Стеарат магнію - 2,5мг

Проштовхувальний шар

- (vi) Поліоксіетилен - 140,0мг

- (vii) Хлорид натрію - 50,0мг

- (viii) Гідроксипропілмети целюлоза - 9,5мг

- (ix) Стеарат магнію - 0,5мг

- (x) Червоний залізооксидний пігмент - 10мг

Функціональне покриття

(xi) Ацетат целюлози - 45,0мг

(xii) Поліетиленгліколь - 5,0мг

(xiii) Ацетон - втрачається у процесі

Нефункціональне покриття

(xiv) Діоксид титану - 2,0мг

(xv) Гідроксипропілметилцелюлоза - 6,0мг

(xvi) Очищений тальк - 2,0мг

(xvii) Поліетиленгліколь-400 - 2,0мг

(xviii) Ізопропіловий спирт - втрачається у процесі

(xix) Дихлорметан - втрачається у процесі

Процедура: Змішують (i), (ii), (iii), (iv) та (v) у двоконусному змішувачі. Окремо змішують (vi), (vii), (viii) (ix) та (x). Спресовують у двошарову таблетку, застосовуючи відповідну пресувальну машину. Вкривають таблетки дисперсією (xi) та (xii) у (xiii). Здійснюють подальше покриття таблеток дисперсією (xiv), (xv), (xvi), (xvii) у суміші (xviii) та (xix).

Приклад 10: Двошарові таблетки, які мають один шар швидкого вивільнення та один шар тривалого вивільнення

Шар швидкого вивільнення

(i) Nimesulide (тонко подрібнений) - 100,0мг

(ii) Лактоза - 151,5мг

(iii) Крохмаль - 37,6мг

(iv) Колоїдний діоксид кремнію - 11,0мг

(v) Повідон К-30 - 8,5мг

(vi) Докузатний натрій - 6,8мг

(vii) Полісорбат 80 - 1,0г

(viii) Стеарат магнію - 1,6мг

(ix) Кроскармелозний натрій - 22,0мг

(x) Вода - втрачається у процесі

Шар тривалого вивільнення

(xi) Nimesulide (тонко подрібнений) - 100,0мг

(xii) Лактоза - 200,0мг

(xiii) Гідроксипропілметилцелюлоза K100LV - 23,0мг

(xiv) Гідроксипропілметилцелюлоза K4MCR - 100,0мг

(xv) Повідон К-30 - 9,0мг

(xvi) Докузатний натрій - 4,5мг

(xvii) Стеарат магнію - 4,5мг

(xviii) Колоїдний діоксид кремнію - 4,5мг

(xix) Лаурилсульфат натрію - 4,5мг

(xx) Ізопропіловий спирт - втрачається у процесі

Процедура:

Суміш 1: Змішують (i), (ii), (iii) та (iv) і гранулюють з розчином (v) та (vi) у (x). Висушують гранули й змішують із (viii) та (ix).

Суміш 2: Змішують (xi), (xii), (xiii) та (xiv) і гранулюють з розчином ((xv) та (xvi) в (xx). Висушують гранули й змішують з (xvii), (xviii) та (xix).

Спресовують у двошарові таблетки, застосовуючи відповідну пресувальну машину.

Приклад 11: Двошарові таблетки, які мають один шар швидкого вивільнення, що містить медичний препарат у складній формі та один шар тривалого вивільнення

А. Шар швидкого вивільнення

(i) Nimesulide (тонко подрібнений) - 100,0мг

(ii) В-циклодекстрин - 400,0мг

(iii) Крохмаль - 70,0мг

(iv) Повідон К-30 - 7,5мг

(v) Кроскармелозний натрій - 20,0мг

(vi) Стеарат магнію - 2,5мг

В. Шар тривалого вивільнення

(vi) Nimesulide (тонко подрібнений) - 100,0мг

(vii) Лактоза - 200,0мг

(ix) Гідроксипропілметилцелюлоза K100LV - 23,0мг

(x) Гідроксипропілметилцелюлоза K4MCR - 100,0мг

(xi) Повідон К-30 - 9,0мг

(xii) Стеарат магнію - 4,5мг

(xiii) Колоїдний діоксид кремнію - 4,5мг

(xiv) Докузатний натрій - 4,5мг

Процедура:

Шар - I

1. Змішують (i) та (ii), перемелюють разом у спеціальних умовах, які сприяють комплексуванню, застосовуючи гранулятор для одержання комплексу.

2. Змішують комплекс етапу 1 з (iii) і гранулюють із розчином (iv) у воді.

3. Висушують гранули при 40°-50°С.

4. Сортиують гранули за розміром і змішують з (v) та (vi)

Шар - II

1. Змішують (vii), (viii), (ix) та (x). Гранулюють із розчином (xi) та (xiv).

2. Висушують гранули при 40°-50°С.

3. Сортиують гранули за розміром і змішують з (xii) та (xiii).

4. Спресовують два шари у двошарові таблетки, застосовуючи відповідну пресувальну машину.

Приклад 12 Гранули регульованого вивільнення, які зв'язуються зі слизовою оболонкою шлунка

i) Nimesulide - 200мг

ii) Гідрогенізована рослинна олія - 45мг

iii) Карбопол 974Р - 50мг

iv) Дибутилсебацат - 10мг

1. Розтоплюють (ii) при 60°С і гранулюють з ним (i). Пропускають гранули крізь сито №60 BSS.

2. Диспергують (iii) та (iv) в ізопропіловому спирті.

3. Вкривають гранули етапу (1) розчином етапу (2) у машині для покриття з псевдорозрідженим шаром.

Одержані в результаті гранулами включають у таблетки, заповнюють ними тверді желатинові/м'які желатинові капсули або приготівляють із них сухі сиропи для відновлення вологи вмісту.

Приклад 13 Гранули для утримання у шлунку

i) Nimesulide - 200мг

ii) Гідроксипропілметилцелюлоза - 20мг

iii) Етилцелюлоза - 50мг

iv) Триетилцитрат - 12,5мг

v) Карбопол 934Р - 50мг

1. Гранулюють (i) з водною дисперсією (ii). Гранули висушують і просіюють крізь сито №60 BSS.

2. Розчиняють (iii) в ізопропіловому спирті/дихлорметані й додають (iv).

3. Вкривають гранули етапу (1) розчином етапу (2) у машині для покриття з псевдорозрідженим шаром.

4. Наносять ще одне покриття Карбополу 934Р на вкриті гранули етапу (3) у машині для покриття з псевдорозрідженим шаром.

Одержані в результаті гранули включають у таблетки, заповнюють ними тверді желатинові/м'які желатинові капсули або приготровляють сухі сиропи для відновлення вологовмісту.

Приклад 14 Гранули, які зв'язуються зі слизовою оболонкою шлунка

- i) Nimesulide - 200мг
- ii) Хітозан - 40мг
- iii) Поліетиленгліколь - 40мг
- iv) Карбопол 934Р - 50мг

1. Гранулюють (i) з водною дисперсією (ii), застосовуючи (iii) як пластифікатор. Пропускають гранули крізь сито №60 BSS.

2. Диспергують (iv) в ізопропіловому спирті/воді.

3. Вкривають гранули (iv) у машині для покриття з псевдорозрідженим шаром.

Одержані в результаті гранули включають у таблетки, заповнюють ними тверді желатинові/м'які желатинові капсули або приготровляють сухі сиропи для відновлення вологовмісту.

Приклад 15 Суспензія регульованого вивільнення (сухий порошок для відновлення вологовмісту)

- i) Гранули Nimesulide за прикладом 12, 13 або 14, еквівалентні Nimesulide - 200мг
- ii) Цукроза - 500мг
- iii) Ксантанова смола - 10мг
- iv) Апелісиновий ароматизатор - 5мг
- v) Лимонна кислота - 12,5мг
- vi) Цитрат натрію - 5мг

1. Готують сухий порошок для відновлення вологовмісту шляхом змішування (i) з (ii), (iii), (iv), (v) та (vi).

2. Вологовміст порошку може бути відновлений водою для вмісту 25мг Nimesulide на 1мл.

Приклад 16 Таблетки, які зв'язуються зі слизовою оболонкою шлунка

- i) Гранули Nimesulide за прикладом 12, 13 або 14, еквівалентні Nimesulide - 200мг
- ii) Мікрокристалічна целюлоза - 250мг
- iii) Лаурилсульфат натрію - 1мг
- iv) Полівінілпіролідон - 15мг
- v) Стеарат магнію - 6мг
- vi) Очищений тальк - 6мг

Змішують (i) з (ii), (iii), (iv), (v) та (vi) після просіювання крізь сито №30 (BSS). Спресовують у таблетки.

Приклад 17 Шипучі таблетки, які зв'язуються зі слизовою оболонкою шлунка

- i) Гранули Nimesulide за прикладом 12, 13 або 14, еквівалентні Nimesulide - 200мг
- ii) Бікарбонат натрію - 400мг
- iii) Поліетиленгліколь 6000 - 20мг
- iv) Стеарат магнію - 10мг
- v) Очищений тальк - 10мг

1. Змішують (i) з (ii), (iii), (iv) та (v) після просіювання крізь сито №30 (BSS).

2. Спресовують у таблетки.

Приклад 18 Кульки, які утримуються у шлунку й зв'язуються зі слизовою оболонкою

- i) Кульки нонпарель - 350мг
- ii) Nimesulide - 200мг
- iii) Лактоза - 30мг
- iv) Етилцелюлоза - 350мг
- v) Діетилфталат - 5мг
- vi) Карбопол 934 - 50мг

1. Вкривають кульки нонпарель (ii), (iii) та (iv), застосовуючи (v) як пластифікатор.

2. Диспергують (vi) в ізопропіловому спирті/воді і вкривають кульки етапу 1, що містять медикament, вищевказаним розчином у машині для покриття з псевдорозрідженим шаром.

Приклад 19 Мікросфери Nimesulide регульованого вивільнення, які зв'язуються зі слизовою оболонкою шлунка

- i) Nimesulide - 200мг
- ii) Хітозан (мол. маса 2000000) - 40мг
- iii) Сорбітмоноолеат - 0,5мг
- iv) Рідкий парафін (світлий) - 25мл
- v) Оцтова кислота - 1мл
- vi) Очищена вода - 5мл
- vi) Лецитин (аглютинін паростків пшениці) - 2,25мг
- viii) Глутаральдегід - 0,1мл
- ix) Толуол - 2мл

1. Розчиняють (ii) у розчині (v) та (vi)

2. Диспергують (i) у розчині (iii) та (iv)

3. Готують емульсію розчину етапу-1 у дисперсії етапу-2 шляхом безперервного перемішування.

4. Додають розчин (viii) у (ix) до емульсії етапу

3. Продовжують перемішування протягом 3год для одержання мікросфер.

5. Фільтрують мікросфери етапу 4, промивають і висушують.

6. Ресуспендують мікросфери етапу 5 у фосфатному буфері, рН 7,4 і додають (vii). Інкують протягом ночі.

7. Центрифугують для відокремлення кон'югатів мікросфер-лецитину від вільного лецитину.

Приклад 20 Двошарові таблетки, які зв'язуються зі слизовою оболонкою шлунка

- i) Nimesulide (тонко подрібнений) - 200мг
- ii) Гідроксипропілметилцелюлоза - 40мг
- iii) Гідроксietилцелюлоза - 10мг
- iv) Лактоза - 100мг
- v) Повідон - 5мг
- vi) Стеарат магнію - 5мг
- vii) Полікарбофіл - 75мг (Торгова назва: Noveon AA1)
- viii) Лактоза - 150мг
- ix) Гідроксипропілметилцелюлоза - 20мг
- x) Стеарат магнію - 2,5мг
- xi) Ізопропіловий спирт - q.s. втрачається у процесі
- xii) Дихлорметан - q.s. втрачається у процесі

1. Просіюють (1), (ii), (iii) та (iv) крізь сито №40 і змішують.

2. Розчиняють (v) у (xi).

3. Гранулюють суміш етапу 1 з розчином етапу 2 і висушують гранули.
4. Пропускають гранули крізь сито №20.
5. Змащують гранули етапу 4 сполукою (vi).
6. Окремо просіюють (vii) та (viii) крізь сито №40 і змішують.
7. Розчиняють (ix) у суміші (xi) та (xii).
8. Гранулюють суміш етапу 6 з розчином етапу 7.
9. Висушують гранули і пропускають крізь сито №20.
10. Змащують гранули етапу 9 сполукою (x).
11. Спресовують гранули етапу 5 та етапу 10 у двошарові таблетки.

Приклад 21 Гідродинамічно збалансована система

- i) Nimesulide (тонко подрібнений) - 200мг
- ii) Карбомер 934P - 25мг
(торгова назва: Карбопол 934P)
- iii) Гідроксипропілцелюлоза - 50мг
- iv) Ксантанова смола - 20мг
- v) Альгінат натрію - 15мг
- vi) Бикарбонат натрію - 100мг
- vii) Лактоза - 100мг
- viii) Повідон - 10мг
- ix) Стеарат магнію - 5мг
- x) Колоїдний діоксид кремнію - 2,5мг
- xi) Тальк - 2,5мг
- xii) Ізопропіловий спирт - q.s. втрачається у процесі

1. Просіюють (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi) та (vii) крізь сито №40 і змішують.
2. Розчиняють (viii) у (xii) і гранулюють суміш етапу 1.
3. Висушують гранули і пропускають крізь сито №20.

4. Змащують з (ix), (x) та (xi) і спресовують у таблетки.

Приклад 22 Таблетки кишкового призначення, які зв'язуються зі слизовою оболонкою

1. Nimesulide (тонко подрібнений) - 200мг
- ii) Лактоза - 100мг
- iii) Гідроксипропілметилцелюлоза - 50мг
- iv) Полікарбофіл - 50мг
(торгова назва : Noveon AA1)
- v) Повідон/вінілацетатний співполімер - 10мг
- vi) Стеарат магнію - 5мг
- vii) Тальк - 5мг
- viii) Співполімер метакрилової кислоти - 33мг
(торгова назва: Eudragit L 100)
- ix) Триетилцитрат - 7мг
- x) Тальк - 5мг
- xi) Крапlak хінолінового жовтого - 1,5мг
- xii) Ізопропіловий спирт - q.s. втрачається у процесі

- xiii) Дихлорметан - q.s. втрачається у процесі Серцевина таблеток
1. Просіюють (i), (ii), (iii) та (iv) крізь сито №40 і змішують.
2. Розчиняють (v) у (xii) і гранулюють суміш етапу 1.
3. Висушують гранули і пропускають крізь сито №20.
4. Змащують сполуками (vi), (vii) і спресовують у таблетки.

Покриття кишкової дії

1. Розчиняють (viii) та (ix) у суміші (xii) та (xiii)
2. Диспергують (x) та (xi) у розчині етапу 1.
3. Вкривають таблетки розчином етапу 2, доки не досягають ефективної дії на кишечник.

Приклад 23 Таблетки регульованого вивільнення

- i) Nimesulide (тонко подрібнений) - 200мг
- ii) Лактоза - 100мг
- iii) Поліоксіетилен - 50мг
- iv) Полівініловий спирт (мол. маса 1,400,00) - 25мг
- v) Полівініловий ацетат - 20мг
- vi) Ізопропіловий спирт - q.s. втрачається у процесі
- vii) Стеарат магнію - 2,5мг
- viii) Колоїдний діоксид кремнію - 2,5мг

1. Просіюють (i), (ii), (iii) та (iv) крізь сито №30 (BSS) і змішують.
2. Розчиняють (v) у (vi) і гранулюють суміш етапу 1.
3. Висушують гранули і пропускають крізь сито №20 (BSS).
4. Змащують сполуками (vii) та (viii) і спресовують у таблетки.

