



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 121536

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2015 09924	(72) Винахідник(и): Фатхі Реза (US), Радай Гілеад (US)
(22) Дата подання заявки: 14.03.2014	(73) Власник(и): РЕДГІЛ БАЙОФАРМА ЛТД., 21 Ha'arba'a Street, 64739 Tel Aviv, Israel (IL)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.06.2020	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/782,395	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2011/0003005 A1, 06.01.2011 WO 2003/009829 A2, 06.02.2003 US 2008/0299197 A1, 04.12.2008 US 2008/0113021 A1, 15.05.2008 US 6090411 A, 18.07.2000 WO 2008/065424 A1, 05.06.2008 WO 2009/118763 A1, 01.10.2009 US 2012/128730 A1, 24.05.2012 US 2008/200508 A1, 21.08.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 14.03.2013	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 11.04.2016, Бюл.№ 7	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2020, Бюл.№ 12	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/ІВ2014/001633, 14.03.2014	

(54) ТВЕРДІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ОНДАНСЕТРОНУ ІЗ УПОВІЛЬНЕНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ, ЯКІ МАЮТЬ ПРОТИБЛЮВОТНУ ДІЮ**(57) Реферат:**

Таблетка ондансетрону, яка включає:

монолітне ядро, яке містить гіпромелозу, 18 мг ондансетрону або еквівалентну кількість солі ондансетрону, диспергованого у гіпромелозі, і цитрат натрію безводний, диспергований у гіпромелозі, де безводний цитрат натрію присутній в кількості, достатній для утворення ствердлених меж по периферії гіпромелози при дії водного середовища для того, щоб обмежити швидкість, з якою ондансетрон або еквівалентна кількість солі ондансетрону, диспергованого у гіпромелозі, вивільняється із ядра;

першу нефункціональну ізолюючу оболонку, яка оточує ядро і яка містить гіпромелозу, де перша нефункціональна ізолююча оболонка по суті не здійснює впливу на вивільнення ондансетрону з таблетки ондансетрону; і

шар препарату із негайним вивільненням, який оточує першу ізолюючу оболонку і містить гіпромелозу, 6 мг ондансетрону або еквівалентну кількість солі ондансетрону, де шар

UA 121536 C2

препарату із негайним вивільненням виконаний таким чином, щоб забезпечити вивільнення ондансетрону протягом періоду часу щонайменше 1 год., де таблетка ондансетрону забезпечує вибухове вивільнення приблизно 25 % ондансетрону із наступним уповільненим вивільненням нульового порядку, і де загальна кількість ондансетрону в лікарській формі вивільняється протягом 24 год. Винахід також стосується упакованого фармацевтичного препарату, що містить множину цих таблеток.

Рівень техніки

Антагоністи 5-HT₃-рецепторів представляють групу лікарських засобів, які функціонують як рецепторні антагоністи 5-HT₃-рецептора, підтипу серотонінового рецептора, який знаходиться у закінченнях блукаючого нерва і деяких ділянках головного мозку. За примітним виключенням алосетрону і цилансетрону, які використовуються в лікуванні синдрому подразненого кишечника, всі антагоністи 5-HT₃-рецепторів являють собою протирвотні лікарські засоби, які використовуються в попередженні і лікуванні нудоти і блювання. Вони є особливо ефективними в контролі нудоти і блювання, викликаних хіміотерапією при раку, і розглядаються як золотий стандарт для даної мети. Ондансетрон є антагоністом 5-HT₃-рецептора, який використовується самостійно або в комбінації із іншими лікарськими засобами для попередження нудоти і блювання, і використовується для попередження нудоти і блювання, викликаних лікуванням раку лікарськими засобами (хіміотерапією) і променевою терапією. Він також застосовується для попередження і лікування нудоти і блювання після хірургічної операції.

Суть винаходу

У даній заявці розкриваються тверді лікарські форми із уповільненим вивільненням. Конкретніше, у даній заявці розкриваються тверді лікарські форми, які мають протирвотну дію, із уповільненим вивільненням для попередження нудоти і блювання. Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається таблетка ондансетрону із уповільненим вивільненням, яка включає ядро, яке містить агент для уповільненого вивільнення, який містить ондансетрон або його фармацевтично прийнятну сіль, і електроліт; агент першої ізолюючої оболонки; шар препарату із негайним вивільненням, який оточує агент першої ізолюючої оболонки, який містить ондансетрон або його фармацевтично прийнятну сіль; і агент другої ізолюючої оболонки, де шар із негайним вивільненням виконаний таким чином, щоб забезпечити вивільнення приблизно ¼ від загальної дози ондансетрону протягом 1 год. після перорального введення, і де виконаний таким чином, щоб забезпечити вивільнення решти дози ондансетрону протягом періоду часу до 24 год. за допомогою вивільнення нульового порядку. У варіанті здійснення ядро містить приблизно 18 мг ондансетрону у вигляді вільної основи. У варіанті здійснення ядро містить приблизно 20 мг ондансетрону у вигляді вільної основи. У варіанті здійснення ядро містить приблизно 28 мг ондансетрону у вигляді вільної основи. У варіанті здійснення електроліт представляє дигідроцитрат натрію безводний, який знаходиться в концентрації в межах приблизно від 50 мас. % до приблизно 100 мас. % відносно маси агента для уповільненого вивільнення. У варіанті здійснення агент для уповільненого вивільнення являє собою гідрофільний набухаючий матрикс. У варіанті здійснення гідрофільний набухаючий матрикс ядра представляє METHOCEL™ K4M Premium DC, гіпромелоза першої ізолюючої оболонки і другої ізолюючої оболонки представляє METHOCEL™ E5 Premium LV, і гіпромелоза в шарі препарату із негайним вивільненням представляє METHOCEL™ E5 Premium LV. У варіанті здійснення гідрофільний матрикс ядра представляє METHOCEL™ K4M Premium CR, гіпромелоза першої ізолюючої оболонки і другої ізолюючої оболонки представляє METHOCEL™ E5 Premium LV, і гіпромелоза в шарі препарату із негайним вивільненням представляє METHOCEL™ E5 Premium LV. У варіанті здійснення шар препарату із негайним вивільненням містить приблизно 6 мг ондансетрону.

Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається таблетка ондансетрону з уповільненим вивільненням, яка включає ядро, яке містить гідрофільний набухаючий матрикс, який містить ондансетрон або його фармацевтично прийнятну сіль, і гідроцитрат натрію безводний; першу ізолюючу оболонку, яка містить гіпромелозу і plasACRYL™; шар препарату із негайним вивільненням, який оточує першу ізолюючу оболонку, який містить ондансетрон або його фармацевтично прийнятну сіль, гіпромелозу і plasACRYL™; і другу ізолюючу оболонку, яка містить гіпромелозу і plasACRYL™, де шар із негайним вивільненням виконаний таким чином, щоб забезпечити вивільнення приблизно ¼ від загальної дози ондансетрону протягом 1 год. після перорального введення, і де ядро виконане таким чином, щоб забезпечити вивільнення решти дози ондансетрону протягом періоду часу до 24 год. за допомогою вивільнення нульового порядку. У варіанті здійснення ядро містить приблизно 18 мг ондансетрону у вигляді вільної основи. У варіанті здійснення ядро містить приблизно 20 мг ондансетрону у вигляді вільної основи. У варіанті здійснення ядро містить приблизно 28 мг ондансетрону у вигляді вільної основи. У варіанті здійснення дигідроцитрат натрію безводний знаходиться в концентрації в межах приблизно від 50 мас. % до приблизно 100 мас. % відносно маси гідрофільного набухаючого матриксу. У варіанті здійснення гідрофільний набухаючий матрикс ядра представляє METHOCEL™ K4M Premium DC, гіпромелоза першої ізолюючої оболонки і другої ізолюючої оболонки представляє METHOCEL™ E5 Premium LV, і гіпромелоза в шарі препарату із негайним вивільненням представляє METHOCEL™ E5 Premium LV. У

варіанті здійснення гідрофільний набухаючий матрикс ядра представляє METHOCEL™ K4M Premium CR, гіпромелоза першої ізолюючої оболонки і другої ізолюючої оболонки представляє METHOCEL™ E5 Premium LV, і гіпромелоза в шарі препарату із негайним вивільненням представляє METHOCEL™ E5 Premium LV. У варіанті здійснення шар препарату із негайним вивільненням містить приблизно 6 мг ондансетрону.

Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається тверда лікарська форма із уповільненим вивільненням, яка включає внутрішню частину, де внутрішня частина містить першу дозу щонайменше одного антагоніста серотоніну; першу оболонку, де перша оболонка безпосередньо інкапсулює внутрішню частину твердої лікарської форми; оболонку шару препарату, де оболонка шару препарату безпосередньо інкапсулює першу оболонку, де оболонка шару препарату містить другу дозу щонайменше одного антагоніста серотоніну, де оболонка шару препарату становить щонайменше 4 мас. % відносно маси твердої лікарської форми, де друга доза дорівнює щонайменше 15 мас. % від загальної дози щонайменше одного антагоніста серотоніну у твердій лікарській формі, і де перша доза дорівнює загальній дозі мінус друга доза, і другу оболонку, де друга оболонка безпосередньо інкапсулює оболонку шару препарату, де внутрішня частина має розчинність у воді X, де перша оболонка, оболонка шару препарату і друга оболонка мають розчинність у воді щонайменше Y, і де X нижче Y. У варіанті здійснення щонайменше один антагоніст рецептора серотоніну типу 3 є ондансетроном гідрохлоридом. У варіанті здійснення друга доза дорівнює щонайменше 20 мас. % від загальної дози щонайменше одного антагоніста рецептора серотоніну типу 3 у твердій лікарській формі. У варіанті здійснення щонайменше один антагоніст рецептора серотоніну типу 3 є ондансетроном гідрохлоридом. У варіанті здійснення друга доза дорівнює щонайменше 25 мас. % від загальної дози щонайменше одного антагоніста рецептора серотоніну типу 3 у твердій лікарській формі. У варіанті здійснення перша оболонка і друга оболонка містить гідрофільну речовину. У варіанті здійснення шар препарату додатково містить гідрофільну речовину. У варіанті здійснення гідрофільна речовина представляє гіпромелозу. У варіанті здійснення перша оболонка і друга оболонка кожна становить щонайменше 1,5 мас. % відносно маси твердої лікарської форми. У варіанті здійснення відношення гіпромелози щонайменше до одного антагоніста рецептора серотоніну типу 3 у шарі препарату становить 4:6. У варіанті здійснення загальна кількість гіпромелози в першій оболонці, шарі препарату і другій оболонці дорівнює нижче 4 мас. % відносно маси твердої лікарської форми. У варіанті здійснення ядро додатково містить цитрат натрію в кількості нижче 15 мас. % відносно маси ядра. У варіанті здійснення X суттєво нижче Y, у результаті друга доза, по суті, вивільняється із твердої лікарської форми протягом менше 12 год. після впливу на тверду лікарську форму водного середовища, і перша доза, по суті, вивільняється із твердої лікарської форми із профілем вивільнення нульового порядку протягом 12-24 год. після впливу на тверду лікарську форму водного середовища. У варіанті здійснення водне середовище має рН від 1,5 до рН 7,5. У варіанті здійснення тверда лікарська форма спресована у таблетку. У варіанті здійснення тверда лікарська форма сформована у вигляді капсули. У варіанті здійснення ядро додатково містить гліцин у кількості нижче 20 мас. % відносно маси ядра.

Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається таблетка ондансетрону із уповільненим вивільненням, отримана пресуванням ядра таблетки із уповільненим вивільненням і потім покриттям ядра таблетки першою ізолюючою оболонкою, потім шаром препарату і нарешті, другою ізолюючою оболонкою, де ядро таблетки містить гідрофільний набухаючий матрикс, який містить ондансетрон гідрохлорид і дигідроцитрат натрію безводний, де перша ізолююча оболонка містить гіпромелозу і plasACRYL™, де оболонка із препаратом містить ондансетрон гідрохлорид, гіпромелозу і plasACRYL™, і де друга ізолююча оболонка містить гіпромелозу і plasACRYL™ T20.

Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається тверда лікарська форма для перорального введення, яка включає ядро, яке містить матрикс із неіоногенного полімеру, першу кількість першого протирвотного препарату або його фармацевтично прийнятної солі, дисперговану всередині матриксу, і сіль, дисперговану всередині матриксу; першу ізолюючу оболонку, яка оточує ядро, де перша ізолююча оболонка складається із матриксу із неіоногенного полімеру; і шар препарату із негайним вивільненням, який оточує першу ізолюючу оболонку, де шар препарату із негайним вивільненням містить неіоногенний полімер, і другу кількість другого протирвотного препарату або його фармацевтично прийнятної солі, дисперговану в ньому, де шар препарату виконаний таким чином, щоб забезпечити вивільнення другої кількості протирвотного препарату протягом щонайменше 1 год., де тверда лікарська форма виконана таким чином, щоб забезпечити вивільнення першої кількості першого

протирвотного препарату і другої кількості другого протирвотного препарату протягом періоду часу мінімум 16 год.

Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається тверда лікарська форма для перорального введення, яка включає ядро, яке містить гіпромелозу, 18 мг ондансетрону або еквівалентну кількість солі ондансетрону, і цитрат натрію безводний; першу ізолюючу оболонку, яка оточує ядро і містить гіпромелозу; і шар препарату із негайним вивільненням, який оточує першу ізолюючу оболонку і містить гіпромелозу і 6 мг ондансетрону або еквівалентна кількість солі ондансетрону, шар препарату із негайним вивільненням, пристосований для вивільнення ондансетрону протягом періоду часу щонайменше 1 год., де загальна кількість ондансетрону в лікарській формі вивільняється протягом 24 год.

Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається тверда лікарська форма для перорального введення, яка включає ядро, яке містить матрикс із неіоногенного полімеру, першу кількість ондансетрону або еквівалентну кількість солі ондансетрону, дисперговану всередині матриксу, і сіль, дисперговану всередині матриксу; першу ізолюючу оболонку, яка оточує ядро, де перша ізолююча оболонка складається із матриксу із неіоногенного полімеру, і шар препарату із негайним вивільненням, який оточує першу ізолюючу оболонку, де шар препарату із негайним вивільненням містить неіоногенний полімер, і другу кількість ондансетрону або еквівалентну кількість солі ондансетрону, дисперговану у ньому, де тверда лікарська форма для перорального введення забезпечує профіль розчинення ондансетрону *in vitro* при визначенні на апараті для оцінки розчинення із 2 лопатями при 37°C у водному розчині, який містить дистильовану воду, при 50 об./хв., який показує наступне: а) приблизно від 20% до 50% від загальної кількості ондансетрону вивільняється через 2,5 год. при визначенні в апараті; б) приблизно від 50% до 70% від загальної кількості ондансетрону вивільняється через 5 год. при визначенні в апараті; с) не менше приблизно 90% від загальної кількості ондансетрону вивільняється через 15 год. при визначенні в апараті.

Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається упакований фармацевтичний препарат, який включає множину твердих лікарських форм для перорального введення за даним винаходом в герметично закритому контейнері і інструкції із введення лікарських форм перорально для здійснення попередження нудоти і блювання.

Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається фармацевтичний препарат, який включає множину твердих лікарських форм для перорального введення за даним винаходом, кожна в окремому герметично закритому контейнері, і інструкції із введення лікарських форм перорально для здійснення попередження нудоти і блювання.

Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається спосіб контролю нудоти і блювання, який включає введення твердої лікарської форми за даним винаходом пацієнту, де нудота і блювання контролюються після того, як кількість ондансетрону вивільнилася із твердої лікарської форми, досягла системного кровотоку у пацієнта, і всмокталася у пацієнта.

Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається спосіб зниження побічних ефектів хіміотерапії, який включає введення твердої лікарської форми за даним винаходом пацієнту, де побічні ефекти, включаючи нудоту і блювання, знижуються після того, як кількість ондансетрону вивільнилася із твердої лікарської форми, всмокталася у пацієнта і досягла системного кровотоку у пацієнта.

Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається спосіб зниження побічних ефектів у результаті хвороби руху, який включає введення твердої лікарської форми за даним винаходом пацієнту, де побічні ефекти, включаючи нудоту і блювання, знижуються після того, як кількість ондансетрону вивільнилася із твердої лікарської форми, всмокталася у пацієнта і досягла системного кровотоку у пацієнта.

Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається спосіб зниження побічних ефектів анестетиків, який включає введення твердої лікарської форми за даним винаходом пацієнту, де побічні ефекти, включаючи нудоту і блювання, знижуються після того, як кількість ондансетрону вивільнилася із твердої лікарської форми, всмокталася у пацієнта і досягла системного кровотоку у пацієнта.

Короткий опис фігур

Розкриті варіанти здійснення даного винаходу будуть додатково пояснені при звертанні до прикладених фігур. Представлені фігури не обов'язково виконані у масштабі, і замість цього, загалом, наведені для кращої ілюстрації принципів розкритих варіантів здійснення.

На фігурі 1 показані профілі розчинення ондансетрону згідно із двома варіантами здійснення твердих лікарських форм із уповільненим вивільненням за даним винаходом при визначенні із використанням апарата для розчинення по Фармакопії США 2 (лопатевого) при 50 об./хв., при температурі 37±0,5°C із дистильованою водою як середовищем для розчинення.

На фігурі 2 показаний профіль розчинення ондансетрону згідно із варіантом здійснення твердої лікарської форми із уповільненим вивільненням за даним винаходом при визначенні із використанням апарата для розчинення по Фармакопеї США 2 (лопатевого при 50 об./хв., при температурі $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ із 0,1Н розчином HCl і фосфатним буфером із рН 6,8 як середовищем для розчинення.

На фігурі 3 показаний профіль розчинення ондансетрону згідно із варіантом здійснення твердої лікарської форми із уповільненим вивільненням за даним винаходом при визначенні із використанням апарата для розчинення по Фармакопеї США 2 (лопатевого при 50 об./хв., при температурі $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ із 0,1Н розчином HCl і фосфатним буфером із рН 6,8 як середовищем для розчинення.

На фігурі 4 показані профілі розчинення ондансетрону згідно із варіантом здійснення твердої лікарської форми із уповільненим вивільненням за даним винаходом при визначенні із використанням апарата для розчинення по Фармакопеї США 2 (лопатевого при 50 об./хв., при температурі $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ із фізіологічно відповідними середовищами із рН у межах від 1,2 до 7,2, приблизні рівні рН, які виявляються в шлунково-кишковому тракті.

На фігурі 5 показані середні вимірювані значення концентрації ондансетрону в плазмі крові залежно від часу, отримані при введенні різних варіантів здійснення твердих лікарських форм із уповільненим вивільненням за даним винаходом і референс-препарату.

На фігурі 6 показані ln-перетворені середні значення концентрації ондансетрону в плазмі крові залежно від часу, отримані при введенні різних варіантів здійснення твердих лікарських форм із уповільненим вивільненням за даним винаходом і референс-препарату.

На фігурі 7 показані середні значення концентрації в плазмі крові в лінійному діапазоні вимірювання залежно від часу для тест-препарату на добу 1, отримані при введенні варіанта здійснення твердої лікарської форми із уповільненим вивільненням за даним винаходом і референс-препарату.

На фігурі 8 показані середні значення концентрації в плазмі крові в лінійному діапазоні вимірювання залежно від часу для тест-препарату на добу 2, отримані при введенні варіанта здійснення твердої лікарської форми із уповільненим вивільненням за даним винаходом і референс-препарату.

На фігурі 9 показані ln-перетворені середні значення концентрації в плазмі крові залежно від часу для тест-препарату на добу 1, отримані при введенні варіанта здійснення твердої лікарської форми із уповільненим вивільненням за даним винаходом і референс-препарату.

На фігурі 10 показані ln-перетворені середні значення концентрації в плазмі крові залежно від часу для тест-препарату на добу 2, отримані при введенні варіанта здійснення твердої лікарської форми із уповільненим вивільненням за даним винаходом і референс-препарату.

На фігурі 11 показаний загальний профіль середніх значень концентрації в плазмі крові у лінійному діапазоні вимірювань залежно від часу для тест-препарату і референс-препарату, отримані при введенні варіанта здійснення твердої лікарської форми із уповільненим вивільненням за даним винаходом і референс-препарату.

На фігурі 12 показаний ln-перетворений загальний профіль середніх значень концентрації в плазмі крові залежно від часу для тест-препарату і референс-препарату, отриманий при введенні варіанта здійснення твердої лікарської форми із уповільненим вивільненням за даним винаходом і референс-препарату.

Незважаючи на те, що вищевказані фігури наведені для розкритих варіантів здійснення, передбачаються інші варіанти здійснення, як це відзначається в обговоренні. У даному розкритті представлені ілюстративні варіанти здійснення шляхом представлення і без обмеження. Фахівці в даній галузі можуть розробити численні інші модифікації і варіанти здійснення, не відступаючи від обсягу і суті принципів розкритих варіантів здійснення даного винаходу.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У тому значенні, у якому тут використовуються наступні терміни, вони мають визначення, які наведені нижче.

Термін "гідрофобність" стосується шкали характеристик розчинності, яка поєднує гідрофобність і гідрофільність амінокислот. Конкретніше, даний термін стосується ковзної шкали, аналогічної шкалі значень рН, яка приписує відносні значення, які представляють відносний баланс гідрофобних і гідрофільних компонентів амінокислоти. Типова шкала представлена в публікації Pliska et al., J. Chromatog., 216, 79, 1981 за назвою "Relative Hydrophobic Character of Amino Acid Side Chains", де гліцин має значення 0, представляючи відносно рівний баланс гідрофобних і гідрофільних компонентів, і він може бути віднесений до відносно "нейтрального", "збалансованого", "незначно гідрофільного" або "слабо гідрофобного",

ізолейцин, який має позитивне значення 1,83 і є високо гідрофобним, і із протилежного кінця шкали, аспарагінова кислота, яка має негативне значення -2,15 і може бути охарактеризована, як високо гідрофільна амінокислота. Така шкала і індекс гідрофобності, описані тут, добре відомі і зрозумілі фахівцям у даній галузі.

5 Термін "монолітні" стосується таблеток, для яких не вимагаються численні шари, особливі форми, осмотичні компартменти і/або спеціалізовані покриття, як правило, без зчленувань або швів, і які можна приготувати таблетуванням на сучасному високошвидкісному устаткуванні для виготовлення таблеток.

10 У тому значенні, у якому тут використовується термін "бімодальний", він стосується бімодальних профілів вивільнення препарату (швидке вивільнення/повільне вивільнення).

Терміни "антагоніст серотоніну" або "антагоніст 5-HT₃-рецептора" стосується групи лікарських засобів, придатних для попередження і послаблення нудоти і блювання, викликаних хіміотерапією і анестезією. Вважається, що антагоністи серотоніну функціонують за допомогою блокування ефектів хімічного серотоніну, який продукується у головному мозку і шлунку. Антагоністи 5-HT₃-рецептора, ефективні у лікуванні викликаного хіміотерапією блювання, включають, не обмежуючи цим, доласетрон, гранісетрон, ондансетрон, палонсетрон, тропісетрон.

Забезпечуються тверді лікарські форми із уповільненим вивільненням. Конкретніше, даний винахід стосується бімодальних твердих лікарських форм із уповільненим вивільненням для попередження нудоти і блювання, викликаних хіміотерапією. У варіанті здійснення тверда лікарська форма із уповільненим вивільненням включає внутрішню частину, де внутрішня частина містить першу дозу ондансетрону; першу оболонку, де перша оболонка безпосередньо інкапсулює внутрішню частину твердої лікарської форми; оболонку шару препарату, де оболонка шару препарату безпосередньо інкапсулює першу оболонку, де оболонка шару препарату містить другу дозу ондансетрону, де оболонка шару препарату становить щонайменше 4 мас. % відносно маси твердої лікарської форми, де друга доза дорівнює щонайменше 15 мас. % відносно загальної дози ондансетрону у твердій лікарській формі, і де перша доза дорівнює загальній дозі мінус друга доза; і другу оболонку, де друга оболонка безпосередньо інкапсулює оболонку шару препарату, де внутрішня частина має розчинність у воді X, де перша оболонка, оболонка шару препарату і друга оболонка мають розчинність у воді Y, і де X нижче Y. У варіанті здійснення тверда лікарська форма із уповільненим вивільненням здатна забезпечувати "вибухове" вивільнення приблизно 25% ондансетрону із наступним вивільненням нульового порядку решти ондансетрону протягом періоду часу 16-20 год. У варіанті здійснення тверда лікарська форма із уповільненим вивільненням здатна забезпечувати "вибухове" вивільнення приблизно 25% ондансетрону із наступним вивільненням нульового порядку решти ондансетрону протягом періоду часу 20-30 год.

У варіанті здійснення тверда лікарська форма за даним винаходом включає лікарські форми для перорального введення, такі як таблетки, капсули, таблетки у формі капсул, гранули. У варіанті здійснення тверда лікарська форма за даним винаходом представляє лікарську форму для ректального введення, таку як супозиторій.

Ондансетрон

Ондансетрон є ефективним протирвотним лікарським засобом, який суттєво підвищує якість життя у пацієнтів, які проходять хіміотерапію. Звичайна доза, яка вводиться пацієнтам, становить 8 мг, 16 мг, 24 мг або 32 мг, які вводяться один раз у день або у розділених дозах. Ондансетрон проявляє центральну і/або периферичну дію, переважно блокуючи серотонінові 5-HT₃-рецептори. Ондансетрон гідрохлорид (HCl) представляє дигідрат, рацемічну суміш ондансетрону. Ондансетрон має емпіричну формулу C₁₈H₁₉N₃O·2H₂O із молекулярною масою 365,9. Ондансетрон HCl дигідрат представляє порошок від білого до не зовсім білого кольору, який розчиняється у воді і фізіологічному розчині.

50 Внутрішня частина ("ядро") твердих лікарських форм варіанта здійснення даного винаходу

У міру того, як таблетка проходить по травному тракті людини, вона піддається впливу середовищ із значеннями pH у межах від 1,5 до приблизно 7,4. Слина в ротовій порожнині має нейтральне значення pH, шлунок має pH у діапазоні приблизно 1,5-4,0 і pH кишечника знаходиться у діапазоні pH 5,0-7,5. Для наближення вивільнення препарату до вивільнення нульового порядку, розчинення препарату не повинне залежати від pH навколишнього середовища. Внутрішня частина ("ядро") лікарської форми за даним винаходом може наближатися до вивільнення препарату нульового порядку.

Внутрішня частина - електролітна основа

60 У варіанті здійснення внутрішня частина ("ядро") складається із гідрофільного набухаючого матриксу, у якому знаходиться фармацевтично активний інгредієнт ("API") і один або більше

електролітів. "Електролітне ядро" представляє композицію із повільним вивільненням ("SR"). Один або більше електролітів, у комбінації із API або іншою сіллю, при взаємодії у водному середовищі викликає реакцію тверднення матриксу. Швидкість дифузії, спрямованої назовні, контролюється впливом водного середовища на внутрішню частину. У свою чергу, це викликає

реакцію тверднення, яка протікає залежно від часу від зовнішніх меж до внутрішніх меж внутрішньої частини; у свою чергу, продукт реакції тверднення обмежує дифузію API, спрямовану назовні, у міру того, як проникнення водного середовища всередину викликає поступове тверднення від зовнішніх меж внутрішньої частини у напрямку до внутрішнього ядра.

У внутрішній частині використовується феномен колоїдної хімії "висолювання" для стримування кінетики набухання і ерозії матриксу неіоногенного полімеру, який містить API і один або більше електролітів. Присутність таких електролітів у формі іонізованих солей дозволяє утворитися нерознімним дифузійним каналам; агенти для каналоутворення на попередньому рівні техніки не були іонізованими, отже, дифузійні канали були непередбачуваними, приводячи до профілів слабого вивільнення і відсутності контролю. Також електроліти роблять свій внесок у стиснення мікросередовища в таблетці, рН якої опосередковується значенням рКа електроліту, що приводить до підвищення або зниження розчинності самого API. У міру гідратації матриксу електроліт і полімер конкурують за воду в процесі гідратації із API, приводячи до забезпечення програмованої швидкості вивільнення. Таким чином, внутрішня частина здатна до рН-незалежного вивільнення API нульового порядку протягом 24 год., незалежно від розчинності самого API.

За допомогою іонної взаємодії/комплексоутворення/молекулярної асоціації і/або самоасоціації між лікарським засобом і електролітом або комбінацій електроліт/лікарський засіб, гомогенно диспергованих у набухаючому полімері, такому як гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), модифікується динаміка швидкості набухання матриксу і ерозії набухаючого полімеру відповідно до змін рН зовнішнього середовища в межах 1,5-7,0. Такі взаємодії приводять до контрольованого тверднення матриксу. Таке тверднення відповідає за контроль ерозії/розчинення полімеру і швидкості вивільнення препарату. Відповідно до дизайну розчинник проникає по периферії таблетки і швидка початкова взаємодія між лікарським засобом і електролітом, включеним у полімерний матрикс, викликає негайне тверднення зовнішньої межі таблетки, швидкість тверднення постійно знижується у напрямку до центра ядра матриксу залежно від часу протягом тривалого періоду часу (наприклад, 24 год.).

Диференціальна швидкість тверднення матриксу є ведучим принципом для внутрішньої частини, яка залежить від і регулюється швидкістю входження рідини в ядро внутрішньої частини. Із одночасним залежним від часу зниженням цілісності гелевого шару знижується швидкість дифузії препарату. Дане явище компенсує збільшення довжини шляху дифузії і зниження площі поверхні "убувального" ядра, що виникає в результаті набухаючих властивостей полімеру. Отже, досягається більш контрольоване, переважно нульового порядку вивільнення препарату. Процес вивільнення препарату можна пристосувати до 24 год. Контроль змін у міцності ядра і синхронізація еластичності/набухання передньої частини і описані "убувальні" фазові межі, а також ерозія меж розчинення передньої частини (тобто ерозія периферії таблетки) приводить до контрольованого вивільнення препарату, переважно включаючи кінетику нульового порядку. Необов'язкове тверднення полімерного матриксу також легко досягається за допомогою взаємодії подвійних солей. Ця бінарна комбінація солей також рівномірно диспергується в полімерному матриксі, що за допомогою іонної

взаємодії/комплексоутворення/молекулярної асоціації і/або самоасоціації підвищує відносну міцність і твердість матриксу, приводячи до контрольованого вивільнення препарату із механізмом, аналогічним описаному вище.

Одним гідрофільним матеріалом, придатним для внутрішньої частини, є HPMC K4M. Це неіоногенний набухаючий гідрофільний полімер виробництва "The Dow Chemical Company" під торговою назвою "Methocel". HPMC K4M також має скорочену назву HPMC K4MP, у якому "P" стосується простого ефіру целюлози високої якості, призначеного для використання у композиціях із контрольованим вивільненням. Цифра "4" у позначенні припускає, що полімер має номінальну в'язкість 4000 (2% у воді). Відсоток метоксильних і гідроксипропільних груп становить 19-24 і 7-12, відповідно. У її фізичній формі HPMC K4M представляє сипкий порошок не зовсім білого кольору із обмеженим діапазоном розміру частинок, який становить 90% < 100 меш. Є інші типи HPMC, такі як K100LVP, K15MP, K100MP, E4MP і E10MP CR із номінальною в'язкістю відповідно 100, 1500, 100000, 4000 і 10000.

Оскільки внутрішня частина складається із нековалентно зв'язаного матриксу, то процес виробництва є, в основному, двостадійним процесом, який складається із сухого змішування і прямого пресування.

У варіанті здійснення сіль диспергована у матриксі в концентрації у межах приблизно від 50% до 100 мас. % відносно маси полімерного матриксу. У варіанті здійснення сіль вибрана із одного-двох членів групи, яка складається із хлориду натрію, бікарбонату натрію, бікарбонату калію, цитрату натрію, бісульфату натрію, сульфіту натрію, сульфату магнію, хлориду кальцію, хлориду калію і карбонату натрію.

Вважається, що в результаті взаємодії препарату і солі утворюється комплекс у оточуючому набухаючому матриксі у вигляді шарів, оскільки це відбувається залежно від часу у міру того, як середовище розчинника для вивільнення препарату проникає всередину таблетки. Аналогічно, оскільки каталізатором для ініціації вивільнення препарату є входження рідини, то швидкість вивільнення препарату також регулюється прогресуючим твердненням всередині комплексу солі.

Бінарну сольову систему (наприклад, хлорид кальцію і карбонат натрію) також можна використовувати в тому випадку, коли реакція тверднення залежить від взаємодії солей. Хлорид кальцію може бути включений для утворення комплексу із карбонатом натрію. При такій комбінації продуктами реакції є нерозчинний карбонат кальцію і утворюючий розчинний канал хлорид натрію. Оскільки карбонат кальцію сам по собі включається в полімерний матрикс, то він ініціює тверднення і повільно розчиняється із входженням рідини і наступним утворенням дифузійних каналів у міру дифундування препарату. Аналогічним шляхом інші бінарні сольові комбінації проявляють залежне від часу поведінку "тверднення/розм'якшення".

Кількість використовуваної солі можна визначити із урахуванням розчинності препарату, властивостей полімеру і необхідного ступеня тверднення матриксу. У випадку дилтіазему гідрохлориду в матриксі HPMS, 100 мг бікарбонату натрію забезпечує придатне тверднення матриксу для контрольованого вивільнення нульового порядку, у той час, як у випадку такої ж кількості препарату в іншому полімері, такому як поліетиленоксид, 50 мг бікарбонату натрію виявилось ідеальним для досягнення контрольованого вивільнення нульового порядку.

Фармацевтично активний інгредієнт можна легко вибрати із групи, яка складається із апрепітанту (Emend), дексаметазону, доласетрону (Anzemet), дронабінолу (Marinol), дроперидолу (Inapsine), гранісетрону (Kytril), галоперидолу (Haldol), метилпреднізолону (Medrol), метоклопраміду (Reglan), набілону (Cesamet), ондансетрону (Zofran), палоносетрону (Aloxi), прохлорперазину (Procomp) і їх фармацевтично прийнятних солей, або їх комбінацій.

У варіанті здійснення внутрішня частина твердої лікарської форми за даним винаходом представляє матрикс гідрофільного набухаючого полімеру, який містить всередині матриксу дисперговану фармацевтично ефективну кількість щонайменше одного антагоніста серотоніну, ступінь солюбілізації якого, по суті, не залежить від рН у межах значень рН від 1,5 до 7,5, і неорганічну сіль, де неорганічна сіль знаходиться в концентрації в межах від 50 мас. % до 100 мас. % відносно маси полімерного матриксу. У варіанті здійснення неорганічна сіль представляє цитрат натрію. У варіанті здійснення гідрофільний набухаючий полімер матриксу представляє гідроксипропілметилцелюлозу або поліетиленоксид.

Внутрішню частину, описану вище, можна приготувати способом, розкритим у патенті США № 6090411, який включений тут у вигляді посилання для принципів, розкритих тут.

Внутрішня частина - амінокислотна основа

У варіанті здійснення внутрішня частина ("ядро") складається із гідрофільного екстрагранулярного полімеру, у якому дисперговано множину гранул API, гранульованих щонайменше із однією амінокислотою, і внутрішньогранулярного полімеру. "Амінокислотне ядро" або "AA ядро" представляє композицію із повільним вивільненням ("SR"). Гранули дисперговані у гідрофільному екстрагранулярному полімері із утворенням монолітного матриксу. Екстрагранулярний полімер гідратується швидше порівняно із внутрішньогранулярним полімером. Швидка гідратація екстрагранулярного полімеру сприяє наближенню до лінійного профілю вивільнення препарату і сприяє практично 100% розчиненню, незважаючи на те, що збільшення тривалості вивільнення і зниження "вибухового" вивільнення часто характерно для лікарських форм із уповільненим вивільненням. Незважаючи на те, що швидкість лінійного вивільнення можна пристосувати для відповідності потребам у кожному застосуванні шляхом вибору полімерів для забезпечення різних швидкостей розчинення, як це зрозуміло фахівцям у даній галузі, час вивільнення у діапазоні від 12 до 24 год. є найкращим.

Внутрішньогранулярний полімер поєднують із API, і щонайменше із однією амінокислотою із утворенням гранул. Внутрішньогранулярний полімер може представляти одне або більше із наступного: полівінілацетат, галактомановий полісахарид, такий як гідроксипропіловий гуар, гуарову камедь, камедь плодів ріжкового дерева, пектин, аравійську камедь, трагентову камедь, камедь карайї, прості ефіри целюлози, такі як гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), а також інші камеді і прості ефіри целюлози, які можуть вибрати фахівці в даній галузі за

властивостями, які узгоджуються із принципами даного винаходу. У варіанті здійснення внутрішньогранулярний полімер представляє галактоманановий полісахарид, такий як гуарова камедь (із в'язкістю в межах 75-6000 сП для 1% розчину при 25°C у воді і розміром частинок 100-300 мкм).

Внутрішньогранулярний полімер у внутрішній частині знаходиться у кількості від 4 мас. % до 45 мас. % відносно загальної маси лікарської форми. Конкретний тип внутрішньогранулярного полімеру і використовувану кількість внутрішньогранулярного полімеру вибирають залежно від забезпечення бажаної швидкості вивільнення препарату, в'язкості полімеру, бажаного навантаження лікарським засобом і розчинності препарату. Внутрішньогранулярний полімер гідратується повільніше, ніж екстрагранулярний полімер. Відносне розходження у швидкостях гідратації між двома полімерами приводить до того, що внутрішньогранулярний полімер є менш в'язким і екстрагранулярний полімер більш в'язким. Згодом розходження у в'язкості вносить свій внесок у безперервну ерозію і дезінтеграцію твердої лікарської форми.

Амінокислоти придатні в даному варіанті здійснення по двох основних причинах. Перше, амінокислоти є фактором, який визначає в'язкість полімерів. Як уже вказувалося вище, із часом різниця у в'язкості екстрагранулярного і внутрішньогранулярного полімерів робить свій внесок у безперервну ерозію і дезінтеграцію ядра, забезпечуючи приблизно 100% вивільнення препарату. Іншим важливим аспектом застосування амінокислоти у гранулі є те, що гідрофобність амінокислоти може використовуватися для модуляції розчинності і вивільнення препарату.

Таким чином, амінокислоту вибирають по індексу гідрофобності залежно від розчинності активної сполуки. Коли сполука є щонайменше помірно розчинною у воді, тобто, наприклад, помірно розчинною, розчинною або має вищий ступінь розчинності, як визначено Фармакопеею США, то використовується амінокислота, яка має відносно рівний баланс гідрофільних і гідрофобних компонентів, тобто нейтральна або збалансована, або близька до нейтральних властивостей, або відносно більше високо гідрофільна амінокислота.

Наприклад, розчинення або вивільнення розчинних або помірно розчинних іонізованих лікарських засобів, таких як верапаміл HCl, можна контролювати включенням однієї або більше амінокислот у гранули. Не бажаючи зв'язуватися із якою-небудь конкретною теорією вивільнення і розчинення препарату, вважається, що природа процесу гранулювання є такою, що в міру того, як компоненти композиції приходять у тісний молекулярний контакт, гранулювання знижує доступну площу поверхні частинок, таким чином, приводячи до зниження початкової швидкості гідратації. У гранульованих композиціях є достатній період часу для взаємодії карбоксильних (COOH-) груп і аміногруп (NH₂/NH₃⁺) амінокислот із гідроксильними групами полімеру, у такий спосіб опосередковуючи набухання, в'язкість і гелеві властивості полімеру і тим самим контроль набухання, опосередкованого дифузіїєю препарату. Одночасно карбоксильні групи амінокислот також можуть взаємодіяти із придатними полярними замінниками в молекулі препарату, такими як вторинні або третинні аміни. Крім того, гідрофільні властивості і йонна природа амінокислот приводить до їх інтенсивної гідратації у водному розчині. Отже, амінокислоти сприяють ерозії, але конкурують із полімером і препаратом за поглинання води, необхідної для гідратації і розчинення.

Однак, коли активна сполука є менш ніж помірно розчинним, включаючи активні сполуки, які слабозрозчинні або зовсім не розчинні, то застосовується комбінація щонайменше двох амінокислот, одна із яких є високо гідрофобною, а інша із яких є відносно більш гідрофільною, ніж гідрофобний компонент, тобто приблизно нейтральна або від збалансованої до високогідрофільної амінокислоти.

Амінокислотний компонент гранул може включати будь-які фармацевтично прийнятні α-амінокислоти або β-амінокислоти, солі α- або β-амінокислот, або будь-які їх комбінації. Прикладами придатних α-амінокислот є гліцин, аланін, валін, лейцин, ізолейцин, фенілаланін, пролін, аспарагінова кислота, глутамінова кислота, лізин, аргінін, гістидин, серин, треонін, цистеїн, аспарагін і глутамін. Прикладом β-амінокислоти є β-аланін.

Тип амінокислоти, яка використовується в даному варіанті здійснення внутрішньої частини, може бути охарактеризований як гідрофільні, гідрофобні, солі гідрофільних, гідрофобних амінокислот, або будь-які їх комбінації. Придатні гідрофобні амінокислоти для застосування включають, не обмежуючи цим, ізолейцин, фенілаланін, лейцин і валін. Крім того, у гранулі можуть використовуватися гідрофільні амінокислоти, такі як гліцин, аспартат і глутамат. В остаточному підсумку, у даному винаході можна використовувати будь-яку амінокислоту і будь-яку амінокислоту в комбінації із іншою амінокислотою для підвищення розчинності лікарського засобу. Докладний перелік амінокислот, які можна використовувати в даному винаході, і індекс

гідрофобності для кожної амінокислоти дивися у публікації Albert L. Lehninger et al., Principles of Biochemistry 113 (2nd ed. Worth Publishers, 1993).

Тип і кількість амінокислоти можна вибрати залежно від бажаного навантаження препаратом, бажаної швидкості вивільнення препарату і розчинності препарату. Як правило, амінокислота в лікарській формі знаходиться в кількості від 4 мас. % до 45 мас. % відносно загальної маси лікарської форми. Однак кількість амінокислоти переважно становить від 11 мас. % до 29 мас. % відносно загальної маси лікарської форми.

Гранули можна необов'язково змішувати із покривним матеріалом, наприклад, стеаратом магнію або іншими гідрофобними похідними стеаринової кислоти. Кількість використовуваного покривного матеріалу варіюється в межах від 1 мас. % до 3 мас. % відносно загальної маси лікарської форми. Звичайно стеарат магнію використовується для полегшення обробки, наприклад, як засіб, який підвищує сипкість, але в даному винаході стеарат магнію приносить додаткову користь, яка полягає у затримці розчинення, за рахунок гідрофобної природи покривного матеріалу. Отже, стеарат магнію може використовуватися для додаткового доведення розчинності лікарської форми і додаткової затримки вивільнення препарату із гранул.

Для підвищення механічних властивостей і/або надання впливу на швидкість вивільнення препарату гранули також можуть містити невеликі кількості інертних фармацевтичних наповнювачів і в'язучих/гранулюючих агентів, як це прийнято в даній галузі. Приклади інертних фармацевтичних наповнювачів включають: лактозу, сахарозу, мальтозу, мальтодекстрини, декстрини, крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, фруктозу, сорбіт, ди- і трикальційфосфат. Приклади гранулюючих агентів/в'язучих агентів включають крохмаль, метилцелюлозу, гідроксипропіл- або гідроксипропілметилцелюлозу, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози або полівінілпіролідон, аравійську камедь, трагакант і сахарозу. Фахівцям у даній галузі повинно бути зрозуміло, що можуть використовуватися інші придатні наповнювачі. Залежно від фізичних і/або хімічних властивостей препарату можна використовувати процедуру вологого гранулювання (із використанням водної або органічної гранулюючої рідини) або процедуру сухого гранулювання (наприклад, брикетування або вальцювання).

Після гранулювання фармацевтично активної сполуки внутрішньогранулярного полімеру, амінокислот і необов'язково наповнювачів і гідрофобних покривних матеріалів, потім гранули змішують і диспергують у екстрагранулярному полімері.

Екстрагранулярний полімер може представляти одне або більше із наступного: поліетиленоксид, галактоманановий полісахарид, такий як гідроксипропіловий гуар, гуарову камедь, камедь плодів річкового дерева, пектин, аравійську камедь, трагентову камедь, камедь карайї, прості ефіри целюлози, такі як гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), а також інші камеді і прості ефіри целюлози, вибрані фахівцями в даній галузі за властивостями, які узгоджуються із принципами даного винаходу. У варіанті здійснення внутрішньогранулярний полімер представляє галактоманановий полісахарид, такий як гуарова камедь (із в'язкістю в межах 75-6000 сП для 1% розчину при 25°C у воді і розміром частинок 100-300 мкм). Як уже вказувалося вище, екстрагранулярний полімер повинен гідратуватися швидко і досягати високого ступеня в'язкості протягом коротшого періоду часу порівняно із внутрішньогранулярним полімером.

Розходження у швидкості гідратації екстрагранулярного полімеру і внутрішньогранулярного полімеру забезпечується трьома основними шляхами: (1) вибором полімерів на основі розходжень у розмірі частинок; (2) вибором полімерів на основі розходжень у молекулярній масі і хімічному складі і (3) вибором полімерів на основі комбінації за пп. (1) і (2). Незважаючи на те, що розкриття в основному фокусується на полімерах, вибраних на основі розходжень у розмірі частинок, є можливим досягти результатів даного винаходу за допомогою використання внутрішньогранулярного полімеру із молекулярною масою і/або хімічним складом іншими, ніж у екстрагранулярного полімеру. Наприклад, поліетиленоксид можна використовувати як внутрішньогранулярний полімер і гуарову камедь як екстрагранулярний полімер.

Розмір частинок є ще однією характеристикою промислово доступної гуарової камеді, оскільки крупніші частинки забезпечують швидке диспергування, у той час як дрібніші частинки є ідеальними для швидкої гідратації. Отже, для досягнення бажаного результату за даним винаходом у варіанті здійснення дрібніші частинки використовуються для екстрагранулярного полімеру і дрібніші частинки використовуються як частинки внутрішньогранулярного полімеру. У брошурі HERCULES Incorporated під зголовком "Supercol® Guar Gum, 1997" описані типові властивості гуарової камеді різних марок і із різними розмірами частинок. Інші швидко гідратуючі екстрагранулярні полімери, які можуть використовуватися, включають: поліетиленоксид (ПЕО), прості ефіри целюлози і полісахариди, такі як гідроксипропіловий гуар, пектин, аравійську камедь і трагакант, камедь карайї, суміші вищевказаних полімерів і будь-які інші полімери,

вибрані фахівцями в даній галузі за властивостями, які узгоджуються із принципами даного винаходу. Кількості і типи екстрагранулярного полімеру вибирають залежно від бажаного навантаження лікарським засобом, швидкості вивільнення препарату і розчинності препарату. Було встановлено, що межі приблизно 4-47 мас. % (до загальної маси таблетки) екстрагранулярного полімеру є придатними, але особливо кращими є межі 15-47 мас. %.

У внутрішню частину можна включати терапевтичну кількість API, наприклад, приблизно до 75 мас. % відносно загальної маси лікарської форми. При такому навантаженні препаратом внутрішня частина наближається до лінійного профілю вивільнення із мінімальним "вибуховим" ефектом або його відсутністю. Однак, якщо бажано фахівцям у даній галузі, то екстрагранулярний полімер може містити додаткові кількості фармацевтично активної сполуки для досягнення швидшого вивільнення препарату або індукованого "вибухового" ефекту, а також містити амінокислоти для опосередкування розчинення фармацевтично активної сполуки, як описано вище.

Таблетовану лікарську форму із уповільненим вивільненням для перорального введення можна покрити полімерами, пластифікаторами, замутнювачами і барвниками, як це прийнято в даній галузі.

У варіанті здійснення внутрішня частина твердої лікарської форми за даним винаходом представляє: (1) множину гранул, які містять (а) щонайменше один антагоніст серотоніну; (b) щонайменше одну амінокислоту і (c) внутрішньогранулярний полімер; де внутрішньогранулярний полімер становить від 4 мас. % до 45 мас. % відносно загальної маси лікарської форми, (2) гідрофільний екстрагранулярний полімер, у якому дисперговані гранули, де екстрагранулярний полімер становить від 4 мас. % до 47 мас. % відносно загальної маси лікарської форми і гідратується швидше, ніж внутрішньогранулярний полімер, де амінокислота вибрана за властивостями гідрофобності залежно від характеристик розчинності щонайменше одного антагоніста серотоніну і становить від 11 мас. % до 29 мас. % відносно загальної маси лікарської форми. У варіанті здійснення, коли щонайменше один антагоніст серотоніну щонайменше помірно розчинний у воді, то амінокислота має відносно рівний баланс гідрофобних і гідрофільних компонентів або є відносно більш гідрофільною. У варіанті здійснення, коли щонайменше один антагоніст серотоніну менше, ніж помірно розчинний у воді, то амінокислота представляє комбінацію щонайменше двох амінокислот, де одна амінокислота є помірно або високо гідрофобною, а інша є відносно більш гідрофільною. У варіанті здійснення внутрішньогранулярний полімер включає щонайменше одне із наступного: полівінілацетат, галактоманановий полісахарид, вибраний із групи, яка складається із гідроксипропілового гуару, гуарової камеді, камеді плодів річкового дерева, пектину, аравійської камеді, трагантової камеді, камеді карайї або простих ефірів целюлози. У варіанті здійснення амінокислота вибрана із групи, яка складається із: а) α -амінокислот; b) β -амінокислот і c) комбінації α - і β -амінокислот. У варіанті здійснення α -амінокислота представляє щонайменше один член, вибраний із групи, яка складається із гліцину, аланіну, валіну, лейцину, ізолейцину, фенілаланіну, проліну, аспарагінової кислоти, глутамінової кислоти, лізину, аргініну, гістидину, серину, треоніну, цистеїну, аспарагіну і глутаміну. У варіанті здійснення комбінація α - і β -амінокислот містить β -аланін і щонайменше одну α -амінокислоту, вибрану із групи, яка складається із гліцину, аланіну, валіну, лейцину, ізолейцину, фенілаланіну, проліну, аспарагінової кислоти, глутамінової кислоти, лізину, аргініну, гістидину, серину, треоніну, цистеїну, аспарагіну і глутаміну. У варіанті здійснення амінокислота вибрана із групи, яка складається із: а) збалансованої амінокислоти, яка має відносно рівний баланс гідрофобних і гідрофільних компонентів, або відносно більш гідрофільної амінокислоти або b) комбінації (i) збалансованої амінокислоти або відносно більш гідрофільної амінокислоти і (ii) гідрофобної амінокислоти. У варіанті здійснення збалансована амінокислота включає гліцин. У варіанті здійснення внутрішня частина містить гліцин і гідрофобну амінокислоту, вибрану із ізолейцину, валіну і фенілаланіну. У варіанті здійснення множину гранул перемішують із гідрофобним покривним матеріалом. У варіанті здійснення гідрофобним покривним матеріалом є стеарат магнію. У варіанті здійснення гідрофобний покривний матеріал становить від 1 мас. % до 3 мас. % відносно загальної маси лікарської форми.

Внутрішню частину, описану вище, можна приготувати способом, описаним у патенті США № 6517868, який включений тут у вигляді посилання для принципів, розкритих тут.

Перша і друга оболонка

Перша оболонка і друга оболонка бімодальної твердої лікарської форми із уповільненим вивільненням за даним винаходом є нефункціональними оболонками, які діють як технологічні добавки. Перша оболонка і друга оболонка, по суті, не здійснюють впливу на вивільнення API із лікарської форми. У варіанті здійснення перша і друга оболонка містить гідрофільну речовину. У

варіанті здійснення гіпромелоза представляє Methocel E5. У варіанті здійснення перша і друга оболонка додатково містить добавку для покриття plasACRYL™, водну емульсію гліцерилмоностеарату і триетилцитрату (розроблену Emerson Resources, Inc. of Norristown, PA, США). У варіанті здійснення plasACRYL™, яка використовується в першій і другій оболонках, має марку T20. У варіанті здійснення plasACRYL™ T20 представляє 20% водну суспензію, яка містить антиадгезив, пластифікатор і стабілізатор. Гіпромелоза представляє незалежний від pH неіоногенний полімер, отриманий частковим заміщенням О-метильованої і О-(2-гідроксипропілованої) групами. Марки гіпромелози можуть варіюватися у міру заміщення, що впливає на в'язкість полімеру. НРМС K4M Premium має в'язкість 3550 мпуаз, у той час як НРМС E5 Premium LV є полімером із низькою в'язкістю, яка дорівнює 5 мпуаз. Гіпромелоза розчинна у холодній воді і утворює колоїдну в'язку рідину.

Верхня оболонка із шаром препарату

Верхня оболонка із шаром препарату твердої лікарської форми із уповільненим вивільненням за даним винаходом представляє шар препарату із негайним вивільненням ("IR"). У варіанті здійснення верхня оболонка із шаром препарату, по суті, призначена для забезпечення "вибухового" вивільнення приблизно 25% API, що при пероральному заковтуванні твердої лікарської форми буде приводити до того, що приблизно 25% API вивільняється в шлунку. У варіанті здійснення верхня оболонка із шаром препарату або шар препарату із негайним вивільненням містить ондансетрон гідрохлорид, гіпромелозу і plasACRYL™. У варіанті здійснення гіпромелоза, яка використовується в шарі IR, представляє Metrocel E5.

Додаткові шари - кишковорозчинна оболонка

У варіанті здійснення тверда лікарська форма із уповільненим вивільненням за даним винаходом додатково включає кишковорозчинну оболонку. У варіанті здійснення шар кишковорозчинної оболонки розташовується між першою оболонкою і верхньою оболонкою шару препарату. У варіанті здійснення шар кишковорозчинної оболонки представляє EUDRAGIT® L30D-55. У варіанті здійснення шар кишковорозчинної оболонки представляє EUDRAGIT® FS 30 D. У варіанті здійснення шар кишковорозчинної оболонки представляє SURETERIC®.

Нижченаведені приклади представлені для того, щоб надати фахівцю повне розкриття і опис того, як здійснити і застосувати описаний винахід, і не призначені для обмеження обсягу того, що заявники розглядають як свій винахід, і не призначені представляти те, що нижченаведені експерименти представляють усі або одиничні проведені експерименти. Зроблено зусилля для гарантії точності числових параметрів (наприклад, кількостей, температур і т. д.), але варто враховувати деякі помилки і відхилення. Якщо не зазначено інше, частини являють собою вагові частини, температура дається в °C, а тиск є атмосферним або близьким до атмосферного.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1 - Виробництво внутрішніх ядер із 18 мг ондансетрону

Таблиця 1

Внутрішнє ядро із ондансетроном; амінокислотне ядро ("AA ядро")

Номер по порядку	Інгредієнти	% мас./мас.	мг/таблетку	Фактична кількість в г/партію
1	Ондансетрон HCl	3,83	20,2†	298,7*
2	Гліцин, Фармакопея США	18,96	100	1327,01
3	Гіпромелоза, Фармакопея США (Methocel K15M Premium CR)	18,96	100	1327,01
4	Мікрокристалічна целюлоза, Національний фармацевтичний довідник, США (Avicel® PH-102)	19,84	104,7	1358*
5	Гіпромелоза, Фармакопея США (Methocel K100 Premium CR)	37,91	200	2654,03
6	Очищена вода, Фармакопея США			1750,0
7	Стеарат магнію, Національний фармацевтичний довідник, США	0,50	2,6	35,0
	В цілому	100,00	527,5	7000,00

* доведено на основі вмісту API: вміст МСС зменшено для коректування;

† 20,2 мг ондансетрону HCl еквівалентно 18 мг ондансетрону.

Амінокислотну композицію ("АА ядро") отримували із використанням вологого гранулювання із малим зусиллям зсуву. Мікрокристалічну целюлозу Avicel® PH-102, ондансетрон HCl, гліцин і НРМС K15M змішували в V-подібному змішувачі ємністю 1 фут³ протягом 10 хв., вологу суміш вивантажували і дробили із використанням млина Comil, оснащеного ситом 20 меш. Потім попередню суміш гранулювали в Hobart D300 при додаванні води до суміші при перемішуванні. Після додавання води матеріал перемішували ще протягом 2 хв. Матеріал відповідним чином гранулювали, але не покривали вологим, отже, додаткову кількість води не додавали. Вологу масу пропускали через сито 8 меш, потім висушували в печі. Висушену гранульовану суміш подрібнювали із використанням млина Comil із ситом 18 меш, перемішували із екстрагранулярною НРМС K100LV і мастильним агентом. Пресування кінцевої суміші проводили на таблетковому пресі 36-station Kikusui із використанням модифікованого овального інструмента для таблетування 0,32"×0,58".

Таблиця 2

Внутрішня частина із ондансетроном 18 мг; електролітне ядро ("електролітне ядро")

Номер по порядку	Інгредієнти	% мас./мас.	мг/таблетку	г/партію
1	Ондансетрон HCl	5,39	20,20†	601,10*
2	Гіпромелоза, Фармакопея США (Methocel K15M Premium CR)	26,70	100	2670,23
3	Цитрат натрію безводний, Фармакопея США (дрібні гранули)	13,35	50	1335,11
4	Мікрокристалічна целюлоза, Національний фармацевтичний довідник, США (Avicel® PH-102)	54,02	202,30	5340,2*
5	Стеарат магнію, Національний фармацевтичний довідник, США	0,53	2,00	53,40
	В цілому	100,00	374,50	10000,00

* доведено на основі вмісту API: вміст МСС зменшено для коректування;

† 20,2 мг ондансетрону HCl еквівалентно 18 мг ондансетрону.

Електролітну композицію ("електролітне ядро") отримували змішуванням і пресуванням. Усі речовини просіювали окремо через сито 30 меш, вносили у V-подібний змішувач і перемішували протягом 15 хв., потім додавали мастильний агент. Пресування кінцевої суміші проводили на таблетковому пресі 36-station Kikusui із використанням модифікованого овального інструмента для таблетування 0,28"×0,50".

Приклад 2 - Перша і друга ізолюючі оболонки; необов'язкова кишковорозчинна оболонка

Таблиця 3

Склад ізолюючої оболонки (субпокриття і верхнє покриття)

Номер по порядку	Інгредієнти	% мас./мас.	г/партію
1	Гіпромелоза (Methocel E5)	6,00	109,2
2	PlasACRYL™ T20	0,60	10,92
3	Очищена вода	93,40	1699,88
	В цілому	100,0	1820,00

* розмір партії призначений для однієї ізолюючої оболонки, з надлишком ≈30%.

Таблиця 4

Склад кишковорозчинної оболонки

Номер по порядку	Інгредієнти	% мас./мас.	г/партію
1	EUDRAGIT® L30D-55 (30% дисперсія)	71,22	1365,68
2	PlasACRYL™ T20 (20% емульсія)	10,68	204,13
3	Триетилцитрат	1,08	21,24
4	Очищена вода	17,02	768,86
	В цілому	100,0	1820,00

* розмір партії включає надлишок 30%.

Розчин ізольованої оболонки готували розчиненням Methocel E5 у воді, потім додаванням PlasACRYL™. Суспензію кишковорозчинної оболонки готували змішуванням води, триетилцитрату і PlasACRYL™. Додавали дисперсію EUDRAGIT®; суспензію перемішували протягом 30 хв., потім пропускали через сито 60 меш. Суспензію активної сполуки готували спочатку розчиненням Methocel E5 у воді і окремо диспергуванням ондансетрону у воді і гомогенізуванням. Потім розчин Methocel додавали у суспензію препарату і додавали PlasACRYL™.

Приклад 3 - Верхня оболонка із шаром препарату

Таблиця 5

Склад оболонки із шаром препарату

			1	2	3
	Інгредієнти	% мас./мас.	г/партію	г/партію	г/партію
1	Ондансетрон HCl	2,40	65,82	87,76	83,37
2	Гіпромелоза (Methocel E5), Фармакопея США	3,60	98,72	131,63	0,13
3	PlasACRYL™ T20 (20% емульсія)	0,90	24,68	32,91	31,26
4	Очищена вода	93,10	2553,13	3404,18	3233,97
	В цілому	100,00	2742,35	3656,47	3473,65

*розміри партій включають 18% надлишок із урахуванням виробничих втрат.

Таблетки покривали необхідними оболонками, як представлено в таблицях 6-8. Збільшення маси просліжували по визначенню маси 50 таблеток кожні 10 хв. Через придатність устаткування перші дві партії покривали із використанням устаткування для нанесення покриттів на таблетки R&D (O'Hara LabMX). Третю партію отримували із використанням устаткування cGMP, яке використовується для виробництва СТМ.

Таблиця 6

Параметри в процесі нанесення покриттів; продукт 1

AA ядро			
O'Hara LabMX			
Початкове завантаження (кг)	3,956	3,953	4,058
Температура на вході (°C)	61,8-62,4	59,9-62,5	61,0-63,1
Температура на виході (°C)	42,5-44,1	43,5-44,1	42,5-45,5
Швидкість лотка (об./хв.)	12	12	12
Швидкість розпилення (г/хв.)	25,3-27,0	24,2-26,2	22,1-7,5
Тиск при розпиленні (фунт/дюйм ²)	25	25	25
Повітряний потік на вході (фут ³ /хв.)	200	200	200
Кінцевий приріст маси	2,05%	20,9 мг/ таблетку	2,09%
Ефективність покриття		100%	

Таблиця 7

Параметри в процесі нанесення покриттів; продукт 2

Електролітне ядро			
O'Hara LabMX			
Початкове завантаження (кг)	3,745	3,814	3,990
Температура на вході (°C)	60,5-62,2	60,0-61,4	61,0-62,8
Температура на виході (°C)	42,4-43,8	42,2-43,7	42,2-44,0
Швидкість лотка (об./хв.)	12	12	12
Швидкість розпилення (г/хв.)	25,1-26,8	25,8-27,6	24,2-30,5
Тиск при розпиленні (фунт/дюйм ²)	25	25	25
Повітряний потік на вході (фут ³ /хв.)	200	200	200
Кінцевий приріст маси	2,12% (79,4 г)	20,2 мг/ таблетку	2,23%
Ефективність покриття		93%	

Таблиця 8

Параметри в процесі нанесення покриттів; продукт 3

Електролітне ядро, кишковорозчинна оболонка + верхня оболонка із препаратом				
Driam Driacoater	Початкова ізолююча оболонка	Кишкова оболонка	Верхня оболонка із препаратом	Кінцева верхня оболонка
Початкове завантаження (кг)	3,558	3,627	3,991	4,143
Температура на вході (°C)	44,0-60,0	42-47	45-47	44-48
Температура на виході (°C)	43-48	41-46	42-44	41-45
Швидкість лотка (об./хв.)	12	12	12	12
Швидкість розпилення (г/хв.)	22,7-24,6	16,7-19,6	23,1-27,3	24,7-27,5
Тиск при розпиленні (фунт/дюйм ²)	35	30-35	30	30
Повітряний потік на вході (фут ³ /хв.)	300	300	300	300
Кінцевий приріст маси	2,50%	10,24%	19,5 мг/ таблетку	2,3 3%
Ефективність покриття			84,5%	

Таблиця 9

Партії в цілому

Продукт	1			2			3		
Інгредієнт	% мас./мас.	мг/таб-летку	г/партію	% мас./мас.	мг/таб-летку	г/партію	% мас./мас.	мг/таб-летку	г/партію
Ондансетрон CDT таблетка, 18 мг (амінокислота)	92,81	527,50	3956,25						
Ондансетрон CDT таблетка, 18 мг (електроліт)				91,53	374,50	3745,00	83,57	374,50	3557,75
Ізолююча оболонка із гіпромелози	1,86	10,55	79,13	1,83	7,49	74,90	1,67	7,49	71,16
Кишковорозчинна оболонка (Eudragit®)							8,52	38,20	362,90
Верхня оболонка із ондансетроном	3,37	19,15*	143,63	4,68	19,15*	191,50	4,27	19,15*	181,93
Ізолююча оболонка із гіпромелози	1,96	11,14	83,58	1,96	8,02	80,23	1,96	8,79	83,47
В цілому	100,00	568,34	4262,58	100,00	409,16	4091,63	100,00	448,13	4257,20

Приклад 4 - Профіль розчинення

Таблиця 10

Розчинення (таблетки ондансетрону, 24 мг із бімодальним вивільненням)

		Продукт 1 Амінокислота		Продукт 2 Електроліт		Продукт 3 Електроліт із кишковорозчинною оболонкою		
Вміст активної речовини в таблетці (мг)		24		24		24		
Апарат		II (лопатевий)		II (лопатевий)		II (лопатевий)		
Грузило		корзинка японського типу		корзинка японського типу		корзинка японського типу		
#одиниці		6		6		6		
Швидкість (об./хв.)		50		50		50		
Середовище для розчинення	Часова точка (год.)	Середній % розчинення	% RSD	Середній % розчинення	% RSD		Середній % розчинення	% RSD
вода	0,5	25,8	9,9	25,3	6,7	0,1N HCl	25,2	4,8
	2	38	5,5	41,4	4		25,8	4,9
	3	45,1	5,4	51,1	3,4	Фосфатний буфер із pH 6,8	33,8	7,8
	4	50,6	4,9	58,1	3,4		44	4,9
	6	60	4,1	69,7	3,8		61,4	5,4
	9	71,5	3,9	82,7	4,2		79,7	2,7
	12	79,5	3,6	93,1	4,1		89,5	2,5
	15	84,6	3,4	99,2	4,1		95,8	3,6
	18	88	3,4	102,5	3,8		98,6	3,1
	21	90,8	3,3	103,8	3,7		100	3,6
	24	93,1	3,1	104,6	3,6		101,6	3,4

Дані таблиці 10 у сполученні із фігурою 1 і фігурою 2 показують профіль розчинення продуктів 1, 2 і 3. Для продукту 1 характерне початкове "вибухове" вивільнення 25% препарату із наступним уповільненим вивільненням протягом 24 год. Для продукту 2 характерне початкове "вибухове" вивільнення 25% препарату із наступним уповільненим вивільненням протягом 24 год. Для продукту 3 характерне початкове "вибухове" вивільнення 25% препарату із наступним латентним періодом вивільнення в кислоті.

Приклад 5 - Отримання внутрішнього електролітного ядра із ондансетроном

Ядра таблеток із ондансетроном HCl отримували змішуванням сухих компонентів і пресуванням. Докладний опис складу інгредієнтів представлено в таблицях 11 і 12. Профіль розчинення (із наявністю кишковорозчинної оболонки і оболонки із негайним вивільненням препарату 6 мг) для даного складу наведений на фігурі 3.

Таблиця 11

Ондансетрон електроліт 11-ядро таблетки

Ондансетрон HCl електроліт 11	% мас./мас.	мг/дозу
Ондансетрон HCl	5,30%	22,5
Цитрат натрію	11,78%	50
HPMC K4M	23,56%	100
MCC	47,11%	200
мг стеарату	0,47%	2
В цілому		374,5

Таблиця 12

Склад 11 із 22,5 мг ондансетрону HCl

Сировина	Функціональне значення компонента	Виробник	Номер партії	% мас./мас.	мг/дозу
Ондансетрон HCl	Активний фармацевтичний інгредієнт	DRL	ON01 31 05	5,30%	22,5
HPMC K4M	Полімер	Coloron	WP193724	23,56%	100,00
Цитрат натрію	Електроліт	Gadot Biochemical Ind.	48010004	11,78%	50,00
Avicel MCC PH 102	Агент, який підвищує сипкість	FMC	P208819629	47,11%	200,00
мг стеарату	Мастильна речовина	Mallinckrodt	E17591	0,47%	2,00
В цілому				100%	374,5

Приклад 6 - Профіль розчинення

Оцінку розчинення in vitro проводили із фізіологічно відповідними середовищами із pH у межах від 1,2 до 7,2, які наближаються до значень pH у травному тракті. За рахунок розходжень у розчинності API ондансетрону HCl при різних значеннях pH максимальне поглинання використовували для розрахунку розчинення-вивільнення, а не калібровану криву, отриману із розчином API у воді. Результати тестування розчинення для середовищ: pH 1,2; 6,8; 7,2 і дистильованою водою наведені на фігурі 4.

Приклад 7 - Тестування твердих лікарських форм in vivo

Проводили одноцентрове, рандомізоване, сліпе, чотириперіодне, із чотирма послідовними прийомками, перехресне дослідження на здорових чоловіках і жінках. Натще вводили наступні досліджувані продукти:

тест-препарат 1:1×таблетка ондансетрону із бімодальним вивільненням 24 мг (амінокислотне ядро),

тест-препарат 2:1×таблетка ондансетрону із бімодальним вивільненням 24 мг (електролітне ядро),

тест-препарат 3:1×таблетка ондансетрону із бімодальним вивільненням 24 мг (електролітне ядро із кишковорозчинною оболонкою),

референс-препарат: 3×Zofran® таблетки 8 мг (1×таблетка 8 мг, три рази в день, із 8-годинним інтервалом: вранці із наступним 10-годинним нічним періодом голодування, вдень і ввечері).

5

Продукти вводили 28 здоровим чоловікам і жінкам за схемою, наведеною в таблиці 13.

Таблиця 13

	Період 1	Період 2	Період 3	Період 4
Послідовність 1 (n=7)	Тест-препарат 1	Референс-препарат	Тест-препарат 2	Тест-препарат 3
Послідовність 2 (n=7)	Тест-препарат 2	Тест-препарат 1	Тест-препарат 3	Референс-препарат
Послідовність 3 (n=7)	Тест-препарат 3	Тест-препарат 2	Референс-препарат	Тест-препарат 1
Послідовність 4 (n=7)	Референс-препарат	Тест-препарат 3	Тест-препарат 1	Тест-препарат 2

Вибір доз у дослідженні

10 Дозу вибирали для досягнення біодоступності, однакової із промислово доступним препаратом із негайним вивільненням (Zofran® таблетки 8 мг), який вводився три рази в день.

Вибір і час введення доз для кожного суб'єкта

Суб'єкти голодували вночі щонайменше протягом 10 год. до введення препаратів вранці.

Тест-препарати 1-3

15 Одну дозу призначеного тест-препарату вводили перорально приблизно із 240 мл води кімнатної температури, починаючи із 07:30, одному суб'єкту в хв.

Референс-препарат

Призначений референс-препарат вводили перорально (три рази в день із 8-годинним інтервалом) із 240 мл води кімнатної температури, починаючи із 07:30, одному суб'єкту в хв. Наступне введення препарату проводили вдень і ввечері відповідно в 15:30 і 23:30.

20

Голодування продовжували протягом щонайменше 4 год. після прийому препаратів вранці, після чого був звичайний обід. Обід повинен був закінчуватися не пізніше, ніж 5 год. після введення вранці. Усі блюда надавали у визначений час, але не пізніше 9 год. після прийому препарату вранці. Вечерю надавали через 11 год. після ранкового прийому препаратів і не пізніше, ніж 13 год. після ранкового прийому препаратів. Крім того, легкий перекус повинен був з'явитися не пізніше 13 год. після ранкового прийому препаратів. Воду давали без обмеження в період за 1 год. до прийому дози і починаючи через 1 год. після кожного прийому препаратів.

25

Оцінка ефективності і безпеки і схема

Оцінка фармакокінетики

30

Проби крові для фармакокінетичних досліджень відбирали перед і до 32 год. (серійний відбір проб) після кожного прийому препаратів вранці. Безпосереднім аналізом у даному дослідженні було визначення концентрації ондансетрону. Концентрації визначали аналізом плазми крові, отриманої із проб суцільної крові, відібраних у ході даного дослідження. Загальний об'єм крові, відібраний у кожного суб'єкта (639 мл у чоловіків і 653 мл у жінок), розглядався як незначний і який не здійснює впливу на фармакокінетичні профілі лікарських засобів і оцінку біоеквівалентності. Крім того, вважали, що такий об'єм здійснює незначний вплив стосовно безпеки для суб'єкта.

35

Визначення концентрації препаратів

Тест-препарати 1-3 (21 проба крові)

40

Першу пробу крові для кожного періоду, тобто контрольну пробу плазми крові, відбирали до введення препарату, у той час як інші відбирали через 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 16; 20; 24 і 32 год. після введення препарату в одну пробірку ємністю 6 мл (вакуумні пробірки із ЕДТА K2).

Референс-препарат (33 проби крові)

45

Першу пробу крові для кожного періоду, тобто контрольну пробу плазми крові, відбирали до введення препарату, у той час як інші відбирали через 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 16; 20; 24 і 32 год. після введення препарату вранці в одну пробірку ємністю 6 мл (вакуумні пробірки із ЕДТА K2). Проби на 8 год. і 16 год. відбирали протягом 5 хв. до введення препарату (введення вдень і ввечері).

Ондансетрон - тест-препарат 1 порівняно із референс-препаратом

- У порівняльне дослідження тест-препарату 1 і референс-препарату було включено двадцять шість (26) суб'єктів. Узагальнені дані по фармакокінетичних параметрах і стандартах для порівняльної біодоступності представлені в таблицях 14 і 15. Середні значення вимірюваної концентрації у плазмі крові залежно від часу, отримані після введення тест-препарату 1 і референс-препарату, представлені на фігурі 5, у той час як ln-перетворені значення середньої концентрації залежно від часу представлені на фігурі 6.

Таблиця 14

Узагальнені дані по основних результатах дослідження - ондансетрон - тест-препарат 1 порівняно із референс-препаратом

Параметр	Тест-препарат 1		Референс-препарат	
	середнє значення	C.V. (%)	середнє значення	C.V. (%)
C_{\max} (нг/мл)	50,669	30,3	50,731	30,5
$\ln(C_{\max})$	3,8742	8,8	3,8835	7,7
T_{\max} (год.) [§]	3,50	23,6	17,50	45,7
AUC_T (нг·год./мл)	659,098	34,5	854,517	37,4
$\ln(AUC_T)$	6,4337	5,4	6,6897	5,3
AUC_{∞} (нг·год./мл)	795,397	43,3	946,030	43,5
$\ln(AUC_{\infty})$	6,5921	6,5	6,7741	5,8
$AUC_{T/\infty}$ (%)	84,61	12,2	92,07	5,8
K_{el} (год. ⁻¹)	0,0671	29,8	0,1391	26,7
$T_{1/2el}$ (год.)	11,72	46,3	5,40	31,5
AUC_{0-24} (нг·год./мл)	577,151	32,6	720,455	33,6
C_{24} (нг/мл)	12,134	58,3	26,115	50,6

§ Для T_{\max} представлено медіанне значення.

Таблиця 15

Порівняння результатів із стандартами для дослідження по біоеквівалентності - ондансетрон - тест-препарат 1 порівняно із референс-препаратом

Параметр	Коефіцієнт варіабельності (%) серед суб'єктів	Середньоеометричні значення, визначені методом найменших квадратів*		Відношення (%)	90% довірчий інтервал (%)	
		тест-препарат 1	референс-препарат		нижнє значення	верхнє значення
C_{\max}	14,0	48,222	48,685	99,05	92,89	105,62
AUC_T	11,3	625,797	807,106	77,54	73,60	81,68
AUC_{∞}	14,3	738,123	879,247	83,95	78,46	89,82

* одиниці: нг/мл для C_{\max} і нг·год./мл для AUC_T і AUC_{∞} .

10

- Кількість суб'єктів, включених у статистичний аналіз даних параметрів, становила n=24 для тест-препарату 1 і n=26 для референс-препарату. Середнє значення C_{\max} дорівнювало 50,669 нг/мл і 50,731 нг/мл відповідно для композицій тест-препарату 1 і референс-препарату. Відношення середньоеометричних значень C_{\max} , визначених методом найменших квадратів, тест-препарату 1 до референс-препарату дорівнювало 99,05% (90% довірчий інтервал: від 92,89 до 105,62%). Дані результати показують, що відношення і відповідний 90% довірчий інтервал для відносних середньоеометричних значень C_{\max} , визначених методом найменших квадратів, тест-препарату 1 до референс-препарату уклалися в заздалегідь встановлений інтервал біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%. Медіанне значення T_{\max} дорівнювало 3,50 і 17,50 год. відповідно для композицій тест-препарату 1 і референс-препарату. Середнє значення AUC_T становило 659,098 і 854,517 нг·год./мл відповідно для композицій тест-препарату 1 і референс-препарату. Відношення середньоеометричних значень AUC_T , визначених методом

- найменших квадратів, тест-препарату 1 до референс-препарату дорівнювало 77,54% (90% довірчий інтервал: від 73,60 до 81,68%). Дані результати показують, що відношення і відповідний 90% довірчий інтервал для відносних середньоеметричних значень AUC_T , визначених методом найменших квадратів, тест-препарату 1 до референс-препарату не укладалися в заздалегідь встановлений інтервал біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%.
- Середнє значення K_{el} дорівнювало 0,0671 год.⁻¹ для композиції тест-препарату 1 і 0,1391 год.⁻¹ для композиції референс-препарату. Середнє значення $T_{1/2el}$ дорівнювало 11,72 і 5,40 год. відповідно для композицій тест-препарату 1 і референс-препарату. Середнє значення AUC_{∞} дорівнювало 795,397 нг·год./мл і 946,030 нг·год./мл відповідно для композицій тест-препарату 1 і референс-препарату. Відношення середньоеметричних значень AUC_{∞} , визначених методом найменших квадратів, тест-препарату 1 до референс-препарату дорівнювало 83,95% (90% довірчий інтервал: від 78,46 до 89,82%). Дані результати показують, що відношення і відповідний 90% довірчий інтервал для відносних середньоеметричних значень AUC_T , визначених методом найменших квадратів, тест-препарату 1 до референс-препарату не укладалися в заздалегідь встановлений інтервал біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%.
- Середнє значення відношення індивідуальних значень AUC_T до AUC_{∞} (AUC_T/A_{∞}) дорівнювало 84,61% і 92,07% відповідно для тест-препарату 1 і референс-препарату.

Ондансетрон - тест-препарат 2 порівняно із референс-препаратом

- У порівняльне дослідження тест-препарату 2 і референс-препарату було включено двадцять шість (26) суб'єктів. Узагальнені дані по фармакокінетичних параметрах і стандартах для порівняльної біодоступності представлені в таблицях 16 і 17. Середні значення вимірюваної концентрації у плазмі крові залежно від часу, отримані після введення тест-препарату 2 і референс-препарату, представлені на фігурі 5, у той час як ln-перетворені значення середньої концентрації залежно від часу представлені на фігурі 6.

Таблиця 16

Узагальнені дані по основних результатах дослідження –
ондансетрон - тест-препарат 2 порівняно із референс-препаратом

Параметр	Тест-препарат 2		Референс-препарат	
	середнє значення	C.V. (%)	середнє значення	C.V. (%)
C_{max} (нг/мл)	55,718	24,0	50,731	30,5
$\ln(C_{max})$	3,9889	6,7	3,8835	7,7
T_{max} (год.) [§]	4,00	13,6	17,50	45,7
AUC_T (нг·год./мл)	730,199	31,7	854,517	37,4
$\ln(AUC_T)$	6,5477	4,7	6,6897	5,3
AUC_{∞} (нг·год./мл)	847,660	37,7	946,030	43,5
$\ln(AUC_{\infty})$	6,6836	5,2	6,7741	5,8
$AUC_{T/\infty}$ (%)	87,44	5,9	92,07	5,8
K_{el} (год. ⁻¹)	0,0676	23,0	0,1391	26,7
$T_{1/2el}$ (год.)	10,84	25,8	5,40	31,5
AUC_{0-24} (нг·год./мл)	653,663	29,5	720,455	33,6
C_{24} (нг/мл)	12,088	52,4	26,115	50,6

§ Для T_{max} представлено медіанне значення.

Порівняння результатів із стандартами для дослідження по біоеквівалентності – ондансетрон - тест-препарат 2 порівняно із референс-препаратом

Параметр	Коефіцієнт варіабельності (%) серед суб'єктів	Середньоеометричні значення, визначені методом найменших квадратів*		Відношення (%)	90% довірчий інтервал (%)	
		тест-препарат 2	референс-препарат		нижнє значення	верхнє значення
C_{\max}	14,0	54,008	48,685	110,93	104,03	118,30
AUC_T	11,3	700,467	807,106	86,79	82,38	91,43
AUC_{∞}	14,3	803,436	879,247	91,38	85,57	97,58

* одиниці: нг/мл для C_{\max} і нг·год./мл для AUC_T і AUC_{∞} .

Середнє значення C_{\max} дорівнювало 55,718 нг/мл і 50,731 нг/мл відповідно для композицій тест-препарату 2 і референс-препарату. Відношення середньоеометричних значень C_{\max} , визначених методом найменших квадратів, тест-препарату 2 до референс-препарату дорівнювало 110,93% (90% довірчий інтервал: від 104,03 до 118,30%). Дані результати показують, що відношення і відповідний 90% довірчий інтервал для відносних середньоеометричних значень C_{\max} , визначених методом найменших квадратів, тест-препарату 2 до референс-препарату уклалися в заздалегідь встановлений інтервал біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%. Медіанне значення T_{\max} дорівнювало 4,00 і 17,50 год. відповідно для тест-препарату 2 і референс-препарату. Середнє значення AUC_T дорівнювало 730,199 і 854,517 нг·год./мл відповідно для композицій тест-препарату 2 і референс-препарату. Відношення середньоеометричних значень AUC_T , визначених методом найменших квадратів, тест-препарату 2 до референс-препарату дорівнювало 86,79% (90% довірчий інтервал: від 82,38 до 91,43%). Дані результати показують, що відношення і відповідний 90% довірчий інтервал для відносних середньоеометричних значень AUC_T , визначених методом найменших квадратів, тест-препарату 2 до референс-препарату уклалися в заздалегідь встановлений інтервал біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%. Середнє значення K_{el} дорівнювало 0,0676 год.⁻¹ для композиції тест-препарату 2 і 0,1391 год.⁻¹ для композиції референс-препарату. Середнє значення $T_{1/2el}$ дорівнювало 10,84 і 5,40 год. відповідно для композицій тест-препарату 2 і референс-препарату. Середнє значення AUC_{∞} дорівнювало 847,660 нг·год./мл і 946,030 нг·год./мл відповідно для композицій тест-препарату 2 і референс-препарату. Відношення середньоеометричних значень AUC_{∞} , визначених методом найменших квадратів, тест-препарату 2 до референс-препарату дорівнювало 91,38% (90% довірчий інтервал: від 85,57 до 97,58%). Дані результати показують, що відношення і відповідний 90% довірчий інтервал для відносних середньоеометричних значень AUC_T , визначених методом найменших квадратів, тест-препарату 2 до референс-препарату уклалися в заздалегідь встановлений інтервал біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%. Середнє значення відношення індивідуальних значень AUC_T до AUC_{∞} ($AUC_{T/\infty}$ дорівнювало 87,44% і 92,07% відповідно для композицій тест-препарату 2 і референс-препарату).

Ондансетрон - тест-препарат 3 порівняно із референс-препаратом

У порівняльнє дослідження було включено двадцять п'ять (25) суб'єктів для тест-препарату 3 і двадцять шість (26) суб'єктів для референс-препарату. Узагальнені дані по фармакокінетичних параметрах і стандартах для порівняльної біодоступності представлені в таблицях 18 і 19. Середні значення обмірюваної концентрації у плазмі крові залежно від часу, отримані після введення тест-препарату 3 і референс-препарату, представлені на фігурі 5, у той час як ln-перетворені значення середньої концентрації залежно від часу представлені на фігурі 6.

Таблиця 18

Узагальнені дані по основних результатах дослідження - ондансетрон –
тест-препарат 3 порівняно із референс-препаратом

Параметр	Тест-препарат 3		Референс-препарат	
	середнє значення	C.V. (%)	середнє значення	C.V. (%)
C_{\max} (нг/мл)	32,958	28,6	50,731	30,5
$\ln(C_{\max})$	3,4514	9,1	3,8835	7,7
T_{\max} (год.) [§]	5,00	52,2	17,50	45,7
AUC_T (нг·год./мл)	646,611	34,6	854,517	37,4
$\ln(AUC_T)$	6,4122	5,6	6,6897	5,3
AUC_{∞} (нг·год./мл)	830,321	47,2	946,030	43,5
$\ln(AUC_{\infty})$	6,6320	6,3	6,7741	5,8
$AUC_{T/\infty}$ (%)	80,15	13,7	92,07	5,8
K_{el} (год. ⁻¹)	0,0640	38,3	0,1391	26,7
$T_{1/2el}$ (год.)	12,73	44,2	5,40	31,5
AUC_{0-24} (нг·год./мл)	546,657	32,9	720,455	33,6
C_{24} (нг/мл)	15,553	50,8	26,115	50,6

§ Для T_{\max} представлено медіанне значення.

Таблиця 19

Порівняння результатів із стандартами для дослідження по біоеквівалентності –
ондансетрон - тест-препарат 3 порівняно із референс-препаратом

Параметр	Коефіцієнт варіабельності (%) серед суб'єктів	Середньоеометричні значення, визначені методом найменших квадратів*		Відношення (%)	90% довірчий інтервал (%)	
		тест-препарат 3	референс-препарат		нижнє значення	верхнє значення
C_{\max}	14,0	31,973	48,685	65,67	61,54	70,09
AUC_T	11,3	617,172	807,106	76,47	72,54	80,61
AUC_{∞}	14,3	777,120	879,247	88,38	82,53	94,65

* одиниці: нг/мл для C_{\max} і нг·год./мл для AUC_T і AUC_{∞} .

- Кількість суб'єктів, включених у статистичний аналіз даних параметрів, становило n=23 для тест-препарату 3 і n=26 для референс-препарату. Середнє значення C_{\max} дорівнювало 32,958 нг/мл і 50,731 нг/мл відповідно для композицій тест-препарату 3 і референс-препарату. Відношення середньоеометричних значень C_{\max} , визначених методом найменших квадратів, тест-препарату 3 до референс-препарату дорівнювало 65,67% (90% довірчий інтервал: від 61,54 до 70,09%). Дані результати показують, що відношення і відповідний 90% довірчий інтервал для відносних середньоеометричних значень C_{\max} , визначених методом найменших квадратів, тест-препарату 3 до референс-препарату не уклалися в заздалегідь встановлений інтервал біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%. Медіанне значення T_{\max} дорівнювало 5,00 і 17,50 год. відповідно для композицій тест-препарату 3 і референс-препарату. Середнє значення AUC_T дорівнювало 646,611 і 854,517 нг·год./мл відповідно для композицій тест-препарату 3 і референс-препарату. Відношення середньоеометричних значень AUC_T , визначених методом найменших квадратів, тест-препарату 3 до референс-препарату дорівнювало 76,47% (90% довірчий інтервал: від 72,54 до 80,61%). Дані результати показують, що відношення і відповідний 90% довірчий інтервал для відносних середньоеометричних значень AUC_T , визначених методом найменших квадратів, тест-препарату 3 до референс-препарату не уклалися в заздалегідь встановлений інтервал біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%. Середнє значення K_{el} дорівнювало 0,0640 год.⁻¹ для композиції тест-препарату 3 і 0,1391 год.⁻¹ для композиції референс-препарату. Середнє значення $T_{1/2el}$ дорівнювало 12,73 і 5,40 год.

відповідно для композицій тест-препарату 3 і референс-препарату. Середнє значення AUC_{∞} дорівнювало 830,321 нг·год./мл і 946,030 нг·год./мл відповідно для композицій тест-препарату 3 і референс-препарату. Відношення середньоеометричних значень AUC_{∞} , визначених методом найменших квадратів, тест-препарату 3 до референс-препарату дорівнювало 88,38% (90% довірчий інтервал: від 82,53 до 94,65%). Дані результати показують, що відношення і відповідний 90% довірчий інтервал для відносних середньоеометричних значень AUC_{∞} , визначених методом найменших квадратів, тест-препарату 3 до референс-препарату уклалися в заздалегідь встановлений інтервал біоеквівалентності від 80,00 до 125,00%. Середнє значення відношення індивідуальних значень AUC_T до AUC_{∞} (AUC_T/∞) дорівнювало 80,15% і 92,07% відповідно для тест-препарату 1 і референс-препарату.

Приклад 8 - тристороннє перехресне порівняльне дослідження біодоступності твердих лікарських форм

Тристороннє перехресне порівняльне дослідження біодоступності із введенням протягом п'яти діб твердих лікарських форм за даним винаходом один раз у день порівняно із введенням протягом двох днів два рази в день таблеток ондансетрону 8 мг із негайним вивільненням порівняно із однією дозою таблеток ондансетрону 24 мг із негайним вивільненням на здорових добровольцях чоловіках і жінках натще.

Мети

Основною метою даного дослідження було порівняння відносної біодоступності, максимальної пікової і мінімальної концентрацій двох схем застосування промислово доступних таблеток ондансетрону 8 мг із негайним вивільненням (схема із Zofran[®] 8 мг два рази в день при введенні протягом 2 днів і схема із Zofran[®] 24 мг один раз у день при введенні трьох таблеток Zofran[®] 8 мг разом), дозволених Управлінням по санітарному нагляді за якістю харчових продуктів і медикаментів (США), і тест-препарату, таблетки ондансетрону 24 мг із уповільненим вивільненням за даним винаходом (вводили один раз у день).

Вторинними цілями дослідження були:

1. оцінити кумуляцію ондансетрону у плазмі крові після введення добових доз тест-препарату п'ять днів підряд натще;

2. оцінити безпеку і переносимість композиції із уповільненим вивільненням у здорових добровольців.

Методологія

Одноцентрове, рандомізоване, відкрите, триперіодне, із трьома послідовними прийомами, перехресне дослідження.

Кількість суб'єктів (запланована і аналізована)

Заплановано для включення в дослідження: 18.

Включено: 18.

Виключено: 0.

Аналізовано: 18.

Розглядалося у фармакокінетичному і статистичному аналізі: 18.

Розглядалося в аналізі безпеки: 18.

Діагноз і основні критерії для включення в дослідження

У дослідження були включені чоловіки і жінки добровольці, некурящі або які кинули курити, у віці щонайменше 18 років із індексом маси тіла вище або дорівнює 18,50 і нижче 30,00 кг/м². У суб'єктів був гарний стан здоров'я, що було підтверджено анамнезом, повним фізичним оглядом (включаючи вітальні показники), зняттям електрокардіограми в 12 відведеннях (ЕКГ) і результатами стандартних лабораторних аналізів (загальна біохімія, гематологія, аналіз сечі), включаючи наявність негативного аналізу на вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус гепатиту В і гепатиту С, а також негативних результатів скринінгу на алкоголь, котинін і наркотики, і негативних результатів тесту на людський хоріонічний гонадотропін (ХГ), якісного тесту на вагітність (у жінок).

Тест-препарат, доза і спосіб введення

Назва: ондансетрон

Лікарська форма/шлях введення: таблетка із бімодальним вивільненням за даним винаходом (електролітне ядро CDT)/пероральне введення ("тест-препарат")

Схема лікування 1: одна доза 24 мг (1×24 мг) один раз у день протягом 5 днів підряд.

Референс-препарат, доза і спосіб введення

Назва: Zofran[®]

Лікарська форма/шлях введення: таблетка/пероральне введення

Схема лікування 2: одна доза 8 мг (1×8 мг) двічі в день із 8-годинним інтервалом на добу 1 і із 12-годинним інтервалом на добу 2.

Схема лікування 3: одна доза 24 мг (3×8 мг).

Схеми лікування

Схема лікування 1: тест-препарат один раз у день протягом 5 днів підряд

5 Схема лікування 2: референс-препарат два рази в день із 8-годинним інтервалом на добу 1 і із 12-годинним інтервалом на добу 2.

Схема лікування 3: референс-препарат одна доза 24 мг у вигляді трьох таблеток, прийнятих одночасно.

Періоди лікування

Період 1: з 2013/08/08 по 2013/08/12 (схема лікування 1).

10 Період 1: з 2013/08/08 по 2013/08/12 (схема лікування 2).

Період 1: з 2013/08/08 (схема лікування 3).

Період 2: з 2013/08/17 по 2013/08/21 (схема лікування 1).

Період 2: з 2013/08/17 по 2013/08/18 (схема лікування 2).

Період 2: з 2013/08/17 (схема лікування 3).

15 Період 3: з 2013/08/26 по 2013/08/30 (схема лікування 1).

Період 3: з 2013/08/26 по 2013/08/27 (схема лікування 2).

Період 3: з 2013/08/26 (схема лікування 3).

Тривалість лікування

20 Схема лікування 1: одну дозу ондансетрону 24 мг (1×таблетка 24 мг із бімодальним вивільненням (електролітне ядро CDT)) ("тест-препарат") вводили перорально один раз у день вранці після 10-годинного нічного періоду голодування 5 днів підряд.

Схема лікування 2: одну дозу Zofran® 8 мг (1×таблетка 8 мг) вводили перорально двічі в день два дні підряд із 8-годинним інтервалом на добу 1 і із 12-годинним інтервалом на добу 2 (перша доза вранці щодня після 10-годинного нічного голодування і друга доза вдень (доба 1) або ввечері (доба 2)) (Загалом 4 введення препарату).

25 Схема лікування 3: одну дозу Zofran® 24 мг (3×таблетки 8 мг) вводили перорально після 10-годинного нічного голодування.

Період "відмивання" між першими введеннями препаратів у кожному періоді дослідження становив 9 календарних днів.

30 Точки відбору проб крові

Під час дослідження в цілому було відібрано 98 проб крові у такий спосіб.

Схема лікування 1: на добу 1 і 2 введення було відібрано 13 проб крові щодня. Першу пробу крові відбирали до введення препарату (протягом 5 хв.), у той час як інші відбирали через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16 і 20 год. після введення препарату;

35 на добу 3 і 4 введення було відібрано 8 проб крові щодня, першу пробу крові відбирали до введення препарату (протягом 5 хв.), у той час як інші відбирали через 2, 4, 6, 10, 14 і 18 год. після введення препарату;

на добу 5 введення було відібрано 10 проб крові щодня, першу пробу крові відбирали до введення препарату (протягом 5 хв.), у той час як інші відбирали через 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 24 і 48 год. після введення препарату.

40 Загалом було відібрано 52 проби у кожного суб'єкта під час даної схеми лікування.

Схема лікування 2: на добу 1 введення було відібрано 15 проб крові щодня. Першу пробу крові відбирали до введення препарату вранці (протягом 5 хв.), у той час як інші відбирали через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16 і 20 год. після введення препарату вранці. Пробу крові на 8 год. відбирали протягом 5 хв. до введення препарату вдень;

45 на добу 2 введення було відібрано 17 проб крові щодня. Першу пробу крові відбирали до введення препарату вранці (протягом 5 хв.), у той час як інші відбирали через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 20, 24 і 48 год. після введення препарату вранці. Пробу крові на 12 год. відбирали протягом 5 хв. до введення препарату ввечері.

50 Загалом було відібрано 32 проби в кожного суб'єкта під час даної схеми лікування.

Схема лікування 3: на добу 1 введення було відібрано 14 проб крові щодня. Першу пробу крові відбирали до введення препарату (протягом 5 хв.), у той час як інші відбирали через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 і 48 год. після введення препарату.

Критерії оцінки

55 Аналітичний метод

Аналізована сполука: ондансетрон у плазмі крові людини.

Метод: ВЕРХ із МС/МС детектуванням.

Межі визначення: від 0,500 нг/мл до 3000,000 нг/мл.

Безпека

Безпеку оцінювали по виявленню побічних ефектів, проведенню стандартних лабораторних аналізів, вітальних ознаках, ЕКГ і фізичному огляді.

Математична модель і статистичні методи визначення фармакокінетичних параметрів

Основні параметри всмоктування і розподілу визначали із використанням некомпартментного методу із допущенням наявності \log -лінійної термінальної фази. Трапецеїдальне правило для встановлення площі під кривою, встановлення термінальної фази ґрунтувалися на максимізації коефіцієнта визначення. Фармакокінетичними параметрами, які представляють інтерес, були C_{\max} для кожного дня введення, AUC_{0-24} для кожного дня введення, C_{\min} для кожного дня введення і C_{24} для кожного дня введення. Іншими розрахованими параметрами були T_{\max} для кожного дня введення, AUC_T , AUC_{∞} , $AUC_{T/\infty}$, K_{el} і $T_{1/2el}$.

Статистичний аналіз усіх фармакокінетичних параметрів був оснований на параметричній моделі випадкового дисперсійного аналізу ANOVA. Двосторонній 90% довірчий інтервал відношення середньогеометричних значень отриманих методом найменших квадратів, отримували із \ln -перетворених фармакокінетичних параметрів.

Під час введення тест-препарату C_{\max} і AUC_{0-24} на добу 2-5 порівнювали із значеннями C_{\max} і AUC_{0-24} на добу 1 для оцінки можливої кумуляції при повторних введеннях.

Кумуляцію композиції тест-препарату оцінювали із використанням \ln -перетворених значень C_{\max} і AUC_{0-24} . Модель дисперсійного аналізу (ANOVA) підганяли із добами як постійний ефект і суб'єкта як випадковий ефект.

Модель ANOVA для порівняння схем лікування:

- постійні фактори: послідовність, період, схема лікування;
- випадковий фактор: суб'єкт (ієрархічний у послідовності).

Модель ANOVA для оцінки кумуляції:

- постійні фактори: доба;
- випадковий фактор: суб'єкт.

Стандарти для порівняльного дослідження біоеквівалентності

Концентрації ондансетрону в часі після введення тест-препарату порівнювали із даними після введення референс-препарату. Одну дозу 24 мг ондансетрону із негайним вивільненням розглядали як ефективну для попередження нудоти і блювання, викликаних хіміотерапією раку із сильно вираженим блювотним ефектом, і введення в дозі 8 мг двічі в день розглядали як ефективного для хіміотерапії із помірно вираженим блювотним ефектом. Отже, якщо виявлялося, що концентрація ондансетрону після введення тест-препарату була аналогічною або вище, ніж після введення однієї або обох схем введення референс-препарату на більшу частину часових точок у перші 24 год. досліджуваного періоду, то можна зробити висновок, що тест-препарат мав щонайменше таку же ефективність із застосовуваними схемами для хіміотерапії раку із помірно вираженим блювотним ефектом.

Безпека

Описова статистика.

Узагальнення результатів

Результати по оцінці безпеки

У дев'яти (9) із 18 суб'єктів (50,0%), включених у дослідження, загалом відзначали 28 побічних явищ. Усі 28 побічних явищ, про які повідомлялося під час дослідження, були слабкими по вираженості. Нижче в таблиці представлена кількість побічних явищ, викликаних лікуванням, класифікованих по вираженості і причинному зв'язку.

Таблиця 20

Кількість пацієнтів із побічними явищами

Схеми лікування	Виразеність			Причинний зв'язок	
	слабка	помірна	висока	передбачувана імовірність	відсутність передбачуваної імовірності
Тест-препарат	6	0	0	4	4
Zofran 8 мг двічі на день	5	0	0	3	3
Zofran 24 мг × 1	6	0	0	3	3
Загальна кількість пацієнтів із побічними явищами	9	0	0	7	6

Шість (6) суб'єктів (33,3%) повідомляли про 12 побічних явищ (2 різних класи по ураженню систем органів і 7 різних переважних термінів) після схеми лікування 1, 5 суб'єктів (27,8%) повідомляли про 7 побічних явищ (3 різних класи по ураженню систем органів і 5 різних переважних термінів) після схеми лікування 2, і 6 суб'єктів (33,3%) повідомляли про 9 побічних явищ (4 різних класи по ураженню систем органів і 7 різних переважних термінів) після схеми лікування 3. Кількість суб'єктів, які відчували щонайменше одне побічне явище під час дослідження, була аналогічною для всіх 3 схем лікування.

Побічні явища, які відчували два або більше суб'єктів із будь-якою схемою лікування (схема лікування 1, схема лікування 2, схема лікування 3), були наступні: аномальні фекалії (2, 0, 0), запор (2, 0, 1), гематоми в місці проколу судини при взятті крові (2, 3, 2), біль у місці проколу судини при взятті крові (0, 1, 1), головний біль (0, 1, 1) і безсоння (0, 1, 1). Крім того, пов'язані із введенням препаратів побічні явища, які відчували два або більше суб'єктів із будь-якою схемою лікування (схема лікування 1, схема лікування 2, схема лікування 3), були запор (2, 0, 1), головний біль (0, 1, 1) і безсоння (0, 1, 1).

Під час даного дослідження не повідомлялося про серйозні побічні явища або смерті. Крім того, були відсутні суттєві зміни в результатах лабораторних аналізів, вітальних ознаках, ЕКГ або фізичному огляді.

Були відсутні серйозні побічні явища, для купірування яких необхідне було б використання препаратів, після першого введення.

Жоден із суб'єктів не був виключений із дослідження по причині безпеки.

Результати по фармакокінетиці

Порівняння схем лікування

Основні фармакокінетичні параметри (C_{min} , C_{max} , C_{24} і AUC_{0-24}) у кожній схемі лікування визначали для кожного дня введення. Проводили порівняння між першими 2 днями введення тест-препарату із 2 днями введення препарату Zofran 8 мг двічі в день і також проводили порівняння між першим днем введення тест-препарату із введенням препарату Zofran 24 мг. Узагальнені результати даних порівнянь представлені на фігурах 7-13 і в таблицях 21-24.

Таблиця 21

Фармакокінетичні параметри після введення тест-препарату

Параметр	Тест-препарат			
	Доба 1		Доба 2	
	середнє значення	C.V. (%)	середнє значення	C.V. (%)
C_{max} (нг/мл)	54,0	35,3	63,7	42,4
$\ln(C_{max})$	3,94	8,4	4,08	9,6
C_{min} (нг/мл)	10,2	66,5	13,6	60,1
$\ln(C_{min})$	2,14	28,1	2,45	23,9
C_{24} (нг/мл)	11,5	64,0	13,7	59,0
$\ln(C_{24})$	2,27	26,4	2,46	23,2
AUC_{0-24} (нг×год./мл)	637,6	38,6	796,8	46,6
$\ln(AUC_{0-24})$	6,389	5,9	6,589	6,5

Таблиця 22

Фармакокінетичні параметри після введення препарату Zofran 8 мг два рази в день

Параметр	Zofran 8 мг два рази в день			
	Доба 1		Доба 2	
	середнє значення	C.V. (%)	середнє значення	C.V. (%)
C_{max} (нг/мл)	46,0	38,7	46,6	45,6
$\ln(C_{max})$	3,77	9,0	3,76	11,1
C_{min} (нг/мл)	8,72	73,2	11,6	69,3
$\ln(C_{min})$	1,95	34,5	2,26	27,1
C_{24} (нг/мл)	8,72	73,2	13,6	68,5
$\ln(C_{24})$	1,95	34,5	2,42	26,0
AUC_{0-24} (нг×год./мл)	539,5	43,2	606,9	49,4
$\ln(AUC_{0-24})$	6,211	6,5	6,306	7,2

Таблиця 23

Фармакокінетичні параметри після введення препарату Zofran 24 мг × 1

Параметр	Zofran 24 мг × 1	
	Доба 1	
	середнє значення	C.V. (%)
C _{max} (нг/мл)	140	31,5
ln (C _{max})	4,90	6,0
C _{min} (нг/мл)	8,07	68,9
ln (C _{min})	1,90	33,0
C ₂₄ (нг/мл)	8,07	68,9
ln (C ₂₄)	1,90	33,0
AUC ₀₋₂₄ (нг×год./мл)	1058	34,4
ln (AUC ₀₋₂₄)	6,913	4,6

Таблиця 24

Порівняння схем лікування (продовження)

Порівняння	Доба	Коефіцієнт варіабельності (%) серед суб'єктів	Середньоеометричні значення, визначені методом найменших квадратів*		Відно- шення (%)	90% довірчий інтервал (%)	
			тест- препарат	референс- препарат		нижнє значення	верхнє значення
C _{max}							
Тест-препарат порівняно із Zofran 8 мг двічі в день	1	13,6	51,2	43,3	118	109	128
Тест-препарат порівняно із Zofran 24 мг × 1	1	13,6	51,2	135	38,1	35,3	41,1
Тест-препарат порівняно із Zofran 8 мг двічі в день	2	11,1	59,0	42,7	138	130	147
C _{min}							
Тест-препарат порівняно із Zofran 8 мг двічі в день	1	28,1	8,50	7,04	121	103	141
Тест-препарат порівняно із Zofran 24 мг × 1	1	28,1	8,50	6,69	127	109	148
Тест-препарат порівняно із Zofran 8 мг двічі в день	2	22,7	11,5	9,61	120	105	137
C ₂₄							
Тест-препарат порівняно із Zofran 8 мг двічі в день	1	26,6	9,69	7,04	138	119	160
Тест-препарат	1	26.6	9.69	6.69	145	125	168

порівняно із Zofran 24 мг × 1							
Тест-препарат порівняно із Zofran 8 мг двічі в день	2	23,8	11,7	11,3	104	90,9	120
AUC ₀₋₂₄							
Тест-препарат порівняно із Zofran 8 мг двічі в день	1	12,2	595,4	98,4	119,5	111,6	127,9
Тест-препарат порівняно із Zofran 24 мг × 1	1	12,2	595,4	1005	59,22	55,30	63,42
Тест-препарат порівняно із Zofran 8 мг двічі в день	2	12,4	726,9	547,9	132,7	123,5	142,6

* одиниці: нг/мл для C_{max}, C_{min} і C₂₄ і нг×год./мл для AUC₀₋₂₄;

** стосується Zofran 8 мг двічі в день і Zofran 24 мг × 1 згідно із порівнянням.

Порівняння концентрацій

Концентрації ондансетрону на вибрані часові точки після введення тест-препарату порівнювали із концентраціями після введення препарату Zofran 8 мг двічі в день і Zofran 24 мг × 1. Вимірювані концентрації, які досягаються після введення тест-препарату на 10, 12, 14 і 16 год. після введення для доби 1 і на 20 год. після введення для доби 2, порівнювали із відповідними вимірюваними концентраціями ондансетрону, які досягаються при введенні інших схем лікування. Узагальнені результати даних порівнянь представлені в наступних таблицях.

Таблиця 25

Концентрація після введення тест-препарату

Параметр	Доба	Тестований продукт	
		Середнє значення	C.V. (%)
C ₁₀ (нг/мл)	1	30,2	40,3
ln (C ₁₀)	1	3,33	13,0
C ₁₂ (нг/мл)	1	25,0	42,8
ln (C ₁₂)	1	3,14	13,4
C ₁₄ (нг/мл)	1	20,7	48,1
ln (C ₁₄)	1	2,93	15,4
C ₁₆ (нг/мл)	1	17,7	51,9
ln (C ₁₆)	1	2,76	17,8
C ₂₀ (нг/мл)	1	12,8	57,9
ln (C ₂₀)	1	2,41	22,3
N/AP: не застосовується.			

Таблиця 26

Концентрація після введення препарату Zofran 8 мг двічі в день

Параметр	Доба	Zofran 8 мг двічі в день	
		середнє значення	C.V. (%)
C ₁₀ (нг/мл)	1	44,7	37,4
ln (C ₁₀)	1	3,74	8,9
C ₁₂ (нг/мл)	1	32,9	44,1
ln (C ₁₂)	1	3,41	12,2
C ₁₄ (нг/мл)	1	24,1	48,2
ln (C ₁₄)	1	3,08	15,5
C ₁₆ (нг/мл)	1	19,2	56,7
ln (C ₁₆)	1	2,82	18,8
C ₂₀ (нг/мл)	1	12,2	63,1
ln (C ₂₀)	1	2,33	26,3

Таблиця 27

Концентрація після введення препарату Zofran 24 мг×1

Параметр	Доба	Zofran 24 мг × 1	
		середнє значення	C.V. (%)
C ₁₀ (нг/мл)	1	37,9	40,1
ln (C ₁₀)	1	3,56	11,4
C ₁₂ (нг/мл)	1	27,4	44,2
ln (C ₁₂)	1	3,22	13,4
C ₁₄ (нг/мл)	1	N/AP	N/AP
ln (C ₁₄)	1	N/AP	N/AP
C ₁₆ (нг/мл)	1	16,0	54,8
ln (C ₁₆)	1	2,64	19,6
C ₂₀ (нг/мл)	1	10,8	60,6
ln (C ₂₀)	1	2,23	25,5

Таблиця 28

Порівняння концентрацій після введення

Порівняння	Параметр	Доба	Коефіцієнт варіабельності (%) серед суб'єктів	Середньоеометричні значення, визначені методом найменших квадратів (нг/мл)		Відношення (%)	90% довірчий інтервал (%)	
				тест-препарат	схема лікування*		нижнє значення	верхнє значення
Тест-препарат порівняно із Zofran 8 мг двічі в день	C ₁₀	1	18,9	27,8	42,3	65,8	59,2	73,1
Тест-препарат порівняно із Zofran 24 мг × 1	C ₁₀	1	18,9	27,8	35,1	79,2	71,3	88,0
Тест-препарат порівняно із Zofran 8 мг двічі в день	C ₁₂	1	16,9	23,0	30,3	76,0	69,1	83,5
Тест-препарат порівняно із Zofran 24 мг × 1	C ₁₂	1	16,9	23,0	25,1	91,5	83,2	101

Тест-препарат порівняно із Zofran 8 мг двічі в день	C ₁₄	1	21,7	18,7	21,7	86,4	76,2	98,0
Тест-препарат порівняно із Zofran 8 мг двічі в день	C ₁₆	1	18,9	15,7	16,8	93,7	84,2	104
Тест-препарат порівняно із Zofran 24 мг × 1	C ₁₆	1	18,9	15,7	14,1	112	101	124
Тест-препарат порівняно із Zofran 8 мг двічі в день	C ₂₀	1	22,6	11,1	10,3	108	95,5	123
Тест-препарат порівняно із Zofran 24 мг × 1	C ₂₀	1	22,6	11,1	9,28	120	106	136

* стосується препарату Zofran 8 мг двічі в день або Zofran 24 мг × 1 згідно із порівнянням.

Оцінка кумуляції

Для оцінки кумуляції ондансетрону після багаторазового введення тест-препарату визначали C_{\max} і AUC_{0-24} для введення 5 діб підряд і порівнювали із введенням в одноразовій дозі тест-препарату на добу 1. Узагальнені результати представлені в наступних таблицях.

Таблиця 29

Оцінка кумуляції тест-препарату - C_{\max}

Порівняння	Коефіцієнт варіабельності (%) серед суб'єктів	Середньгеометричні значення, визначені методом найменших квадратів (нг/мл)		Відношення (%)	90% довірчий інтервал (%)	
		доба*	доба 1		нижнє значення	верхнє значення
Доба 2 проти доби 1	8,8	59,0	51,2	115	110	121
Доба 3 проти доби 1	8,8	60,6	51,2	118	113	124
Доба 4 проти доби 1	8,8	62,7	51,2	122	117	129
Доба 5 проти доби 1	8,8	64,1	51,2	125	119	131

* стосується діб 2, 3, 4 або 5 згідно із порівнянням.

Оцінка кумуляції тест-препарату - AUC_{0-24}

Порівняння	Коефіцієнт варіабельності (%) серед суб'єктів	Середньгеометричні значення, визначені методом найменших квадратів (нг·год./мл)		Відноше- ння (%)	90% довірчий інтервал (%)	
		доба*	доба 1		нижнє значення	верхнє значення
Доба 2 проти доби 1	9,1	726,9	595,4	122,1	116,1	128,4
Доба 3 проти доби 1	9,1	743,8	595,4	125,0	118,8	131,4
Доба 4 проти доби 1	9,1	781,3	595,4	131,2	124,7	138,0
Доба 5 проти доби 1	9,1	784,0	595,4	131,7	125,2	138,5

* стосується діб 2, 3, 4 або 5 згідно із порівнянням.

Обговорення фармакокінетичних даних

Порівняння схем лікування

5 - Тест-препарат порівняно із препаратом Zofran 8 мг два рази в день:

Результати, представлені тут, показують, що значення C_{min} і C_{max} протягом 24 год., а також AUC_{0-24} були вище протягом перших двох діб введення тест-препарату порівняно із обома добами введеннями препарату Zofran 8 мг двічі в день.

10 Було встановлено, що значення C_{24} було вище при введенні тест-препарату на першу добу схеми лікування, і було встановлено, що воно порівнянно між тест-препаратом і препаратом Zofran 8 мг двічі в день на другу добу схеми лікування.

- Тест-препарат порівняно із препаратом Zofran 24 мг × 1:

Значення C_{min} і C_{24} також були вище для першої доби схеми лікування тест-препаратом порівняно із введенням препарату Zofran 24 мг × 1.

15 Однак значення C_{max} і AUC_{0-24} , які досягаються із введенням тест-препарату, були приблизно на 60% (відношення 38%) і 40% (відношення 59%) нижче, ніж значення C_{max} і AUC_{0-24} , які досягаються при введенні препарату Zofran 24 мг × 1.

Порівняння концентрацій

- Тест-препарат порівняно із препаратом Zofran 8 мг двічі в день

20 Вимірювані концентрації, починаючи із 3 год. по 8 год. після введення початкової дози, були вище після введення тест-препарату. На 10 і 12 год. було встановлено, що концентрації були нижче після введення тест-препарату на першу добу лікування; наступні концентрації були аналогічними між двома групами на першу добу.

25 За рахунок більш пізнього введення другої дози на добу 2 форма кривої концентрації для препарату Zofran 8 мг двічі в день трохи відрізнялася від такої на першу добу, але загалом результати були аналогічними.

- Тест-препарат порівняно із препаратом Zofran 24 мг × 1

30 Було встановлено, що вимірювані концентрації до 10 год. минулого нижче після введення тест-препарату. Було встановлено, що вимірювані концентрації на 12 і 16 год. були порівнянні між двома схемами лікування і були вище для тест-препарату на 20 і 24 год.

Оцінка кумуляції

35 Оцінка кумуляції, проведена по параметрі C_{max} , показала перше 15% підвищення концентрації у період між добою 1 і добою 2, і також показала постійне підвищення відношення на основі зворотного перетворення різниці середніх значень найменших площ у період із доби 3 по добу 5 (118-125% від значення C_{max} , яке було на добу 1), вказуючи на наявність кумуляції ондансетрону після багаторазових введеннь тест-препарату. Аналогічне підвищення спостерігали для параметра

AUC_{0-24} на добу 3 і 4 (125-131% від значення AUC_{0-24} , яке було на добу 1) після 22% підвищення у період між добою 1 і добою 2.

Відношення на основі зворотного перетворення різниці середніх значень найменших площ AUC_{0-24} було аналогічно для доби 4 (131%) і доби (132%), вказуючи, що стаціонарний стан досягався у період між добою 4 і 5 при повторних щоденних введеннях тест-препарату.

Висновок

Порівняльна біоеквівалентність

Представлені тут результати показують, що біодоступність тест-препарату не була нижче порівняно із біодоступністю препарату Zofran 8 мг, який використовували за офіційно дозволеною схемою для попередження нудоти і блювання, викликаних хіміотерапією із помірно вираженим блювотним ефектом.

Ключові точки в даному порівняльному дослідженні:

середньоеометричне значення AUC_{0-24} тест-препарату було на 19% вище, ніж для препарату Zofran 8 мг двічі в день (90% довірчий інтервал 12-28%) на добу 1 введення, на 33% вище (90% довірчий інтервал 24-43%) на добу 2;

середньоеометричне значення C_{max} тест-препарату було на 18% вище, ніж для препарату Zofran 8 мг двічі в день (90% довірчий інтервал 9-28%) на добу 1 введення, на 38% вище (90% довірчий інтервал 30-47%) на добу 2;

обидва значення C_{24} і C_{min} тест-препарату були вище, ніж ці параметри для препарату Zofran 8 мг двічі в день і Zofran 24 мг \times 1;

рівні ондансетрону були аналогічні або вище після введення тест-препарату, ніж після введення препарату Zofran 8 мг на всі часові точки, за винятком 10 і 12 год. після початкового введення на добу 1 і 14-20 год. на добу 2;

на 10 і 12 год. після введення на добу 1 рівні ондансетрону після введення тест-препарату були на 107% і 72% вище, ніж самий мінімальний рівень ондансетрону через 8 год. після введення початкової дози препарату Zofran 8 мг;

на 14-20 год. після початкового введення на добу 2 рівні ондансетрону після введення тест-препарату були на 47-159% вище, ніж самий мінімальний рівень ондансетрону через 12 год. після введення початкової дози препарату Zofran 8 мг;

крім того, починаючи із 12 год., рівні ондансетрону після введення тест-препарату були аналогічні або вище ніж рівні після введення препарату Zofran 24 мг \times 1, де ця схема є офіційно дозволеною для хіміотерапії із високо вираженим блювотним ефектом.

Рівень ондансетрону у плазмі крові після введення тест-препарату був аналогічний або вище, ніж рівень у плазмі крові після введення препарату Zofran 8 мг двічі в день на більшість часових точок, і концентрації на інші часові точки були суттєво вище, ніж самі мінімальні рівні на 8 або 12 год. (відповідно доба 1 і 2) після введення початкової дози для референтної схеми препарату Zofran 8 мг двічі в день. Отже, можна зробити висновок, що ефективність тест-препарату є щонайменше такою ж високою, що і у препараті Zofran 8 мг двічі в день.

Оцінка кумуляції

Введення один раз день тест-препарату протягом 5 днів підряд натще підтвердило наявність кумуляції ондансетрону у плазмі крові. Максимальні концентрації у плазмі крові піднімалися із 15% до 25% у період із доби 2 по добу 5. Після першого 15% підвищення відзначали приблизно 3% приріст максимальної концентрації на кожен наступний день введення. Значення AUC_{0-24} підвищувалося із 22% до 31% у період із доби 2 до доби 4 і потім стабілізувалося на 32% на добу 5, вказуючи на виникнення стаціонарного стану.

Безпека і переносимість тест-препарату

Результати, представлені тут, показують, що введення тест-препарату один раз у день протягом 5 днів підряд було безпечним і добре переносилося суб'єктами, включеними в дане дослідження. Крім того, кількість суб'єктів, які відчували щонайменше одне побічне явище була порівнюваною між усіма групами лікування, і всі 28 побічних явища, про які повідомлялося під час дослідження, були слабкими по вираженості, свідчаючи про те, що безпека і переносимість композиції із уповільненим вивільненням, тест-препарату, були аналогічні профілю безпеки інших схем лікування.

Незважаючи на наявність визначеної кумуляції препарату при повторних введеннях, був відсутній доказ того, що це приводило до проблем із безпекою. Зокрема, незначне подовження інтервалу QTc було більш вираженим після введення одноразової дози 24 мг препарату Zofran із негайним вивільненням, ніж після введення 5 добових доз тест-препарату.

Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається тверда лікарська форма для перорального введення, яка включає ядро, яке містить матрикс із неіоногенного полімеру, першу кількість першого протириотного препарату або його фармацевтично прийнятної солі,

дисперговану всередині матриксу, і сіль, дисперговану всередині матриксу; першу ізолюючу оболонку, яка оточує ядро, де перша ізолююча оболонка складається із матриксу із неіоногенного полімеру; і шар препарату із негайним вивільненням, який оточує першу ізолюючу оболонку, де шар препарату із негайним вивільненням містить неіоногенний полімер, і

5 другу кількість другого протирвотного препарату або його фармацевтично прийнятної солі, дисперговану у ньому, де шар препарату виконаний таким чином, щоб забезпечити вивільнення другої кількості протирвотного препарату протягом періоду часу щонайменше 1 год., де тверда лікарська форма для перорального введення виконана таким чином, щоб забезпечити вивільнення першої кількості першого протирвотного препарату і другої кількості другого

10 протирвотного препарату протягом періоду часу мінімум 16 год. У варіанті здійснення тверда лікарська форма для перорального введення включає кишковорозчинну оболонку, яка оточує першу ізолюючу оболонку. У варіанті здійснення тверда лікарська форма для перорального введення додатково включає другу ізолюючу оболонку, яка оточує шар препарату із негайним вивільненням, де друга ізолююча оболонка складається із неіоногенного полімеру. У варіанті здійснення перша ізолююча оболонка містить добавку для покриття, таку як *plasACRYL*TM. У варіанті здійснення сіль у ядрі диспергована у матриксі в концентрації в межах від 50 мас. % до 100 мас. % відносно маси матриксу. У варіанті здійснення при впливі на тверду лікарську форму водного середовища сіль викликає тверднення меж по периферії матриксу, де межі послідовно поширюються всередину до його центра в міру проникнення водного середовища в матрикс, де

20 тверднення меж обмежує швидкість, із якою протирвотний препарат у матриксі вивільняється із таблетки. У варіанті здійснення тверда лікарська форма для перорального введення виконана таким чином, щоб забезпечити вивільнення першої кількості протирвотного препарату і другої кількості протирвотного препарату протягом періоду часу мінімум 20 год. У варіанті здійснення тверда лікарська форма для перорального введення виконана таким чином, щоб забезпечити вивільнення першої кількості протирвотного препарату і другої кількості протирвотного

25 препарату протягом періоду часу мінімум 24 год. У варіанті здійснення перший протирвотний препарат і другий протирвотний препарат представляють один і той же препарат. У варіанті здійснення перший протирвотний препарат і другий протирвотний препарат кожний представляє ондансетрон або еквівалентну кількість солі ондансетрону.

Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається тверда лікарська форма для перорального введення, яка включає ядро, яке містить гіпромелозу, 18 мг ондансетрону або еквівалентну кількість солі ондансетрону і цитрат натрію безводний; першу ізолюючу оболонку, яка оточує ядро і яка містить гіпромелозу; і шар препарату із негайним вивільненням, який оточує першу ізолюючу оболонку і містить гіпромелозу, і 6 мг ондансетрону або еквівалентну

35 кількість солі ондансетрону, де шар препарату із негайним вивільненням виконаний таким чином, щоб забезпечити вивільнення ондансетрону протягом періоду часу щонайменше 1 год., де загальна кількість ондансетрону у лікарській формі вивільняється протягом 24 год. У варіанті здійснення тверда лікарська форма для перорального введення додатково включає кишковорозчинну оболонку, яка оточує першу ізолюючу оболонку. У варіанті здійснення тверда

40 лікарська форма для перорального введення додатково включає другу ізолюючу оболонку, яка оточує шар препарату із негайним вивільненням, де друга ізолююча оболонка складається із неіоногенного полімеру. У варіанті здійснення перша ізолююча оболонка також містить добавку для покриття, таку як *plasACRYL*TM. У варіанті здійснення цитрат натрію безводний у ядрі диспергований у гіпромелозі в концентрації у межах від 50 мас. % до 100 мас. % відносно маси гіпромелози. У варіанті здійснення при впливі на тверду лікарську форму водного середовища цитрат натрію безводний викликає тверднення меж по периферії гіпромелози, де межі послідовно поширюються всередину до її центра в міру проникнення водного середовища в гіпромелозу, де тверднення меж обмежує швидкість, із якою ондансетрон у гіпромелозі вивільняється із таблетки. У варіанті здійснення, коли тверда лікарська форма для

45 перорального введення вводиться пацієнту натще, то досягається C_{\max} щонайменше 50 нг/мл. У варіанті здійснення, коли тверда лікарська форма для перорального введення вводиться пацієнту натще, то досягається AUC щонайменше 600 нг·год./мл.

Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається тверда лікарська форма для перорального введення, яка включає ядро, яке містить матрикс із неіоногенного полімеру, першу кількість ондансетрону або еквівалентну кількість солі ондансетрону, дисперговану всередині матриксу, і сіль, дисперговану всередині матриксу; першу ізолюючу оболонку, яка оточує ядро, де перша ізолююча оболонка складається із матриксу із неіоногенного полімеру; і шар препарату із негайним вивільненням, який оточує першу ізолюючу оболонку, де шар

50 препарату із негайним вивільненням містить неіоногенний полімер, і другу кількість ондансетрону або еквівалентну кількість солі ондансетрону, дисперговану у ньому, де тверда

лікарська форма для перорального введення забезпечує профіль розчинення ондансетрону *in vitro* при визначенні на апараті для оцінки розчинення із 2 лопатями при 37°C у водному розчині, який містить дистильовану воду, при 50 об./хв., який показує наступне: а) приблизно від 20% до 50% від загальної кількості ондансетрону вивільняється через 2,5 год. при визначенні в апараті; б) приблизно від 50% до 70% від загальної кількості ондансетрону вивільняється через 5 год. при визначенні в апараті; с) не менше приблизно 90% від загальної кількості ондансетрону вивільняється через 15 год. при визначенні в апараті. У варіанті здійснення, коли тверда лікарська форма для перорального введення вводиться пацієнту натще в дозі 24 мг ондансетрону, то досягається C_{\max} щонайменше 50 нг/мл. У варіанті здійснення, коли тверда лікарська форма для перорального введення вводиться пацієнту натще в дозі 24 мг ондансетрону, то досягається AUC щонайменше 600 нг·год./мл.

Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається упакований фармацевтичний препарат, який включає множину будь-яких твердих лікарських форм для перорального введення за даним винаходом в герметично закритому контейнері і інструкції із введення лікарських форм перорально для здійснення попередження нудоти і блювання.

Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається фармацевтичний препарат, який включає множину будь-яких твердих лікарських форм для перорального введення за даним винаходом, кожна в окремому герметично закритому контейнері, і інструкції із введення лікарських форм перорально для здійснення попередження нудоти і блювання.

Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається разова лікарська форма для перорального введення пацієнту, де разова лікарська форма виконана таким чином, щоб забезпечити попередження нудоти і блювання у пацієнта, і де разова лікарська форма включає комбінацію компонента із негайним вивільненням ондансетрону, який містить разову лікарську форму ондансетрону або його фармацевтично прийнятну сіль у межах від 4 мг до 8 мг; і компонент із контрольованим вивільненням ондансетрону або його фармацевтично прийнятної солі в межах від 16 мг до 28 мг, де компонент із контрольованим вивільненням ондансетрону містить матрикс із неіоногенного полімеру, ондансетрон всередині матриксу і сіль, дисперговану всередині матриксу, і де разова лікарська форма показує максимальну концентрацію у плазмі крові (C_{\max}) приблизно на 2-5 год. (T_{\max}) після введення і показує порівнянні значення C_{\max} із композицією ондансетрону із неконтрольованим вивільненням при введенні три рази в день, без зниження загальної біодоступності препарату, обумовленою площею під кривою концентрація-час (AUC), тим самим забезпечуючи зменшення залежних від концентрації побічних ефектів без зниження ефективності.

Упакований фармацевтичний препарат, який включає множину разових лікарських форм за даним винаходом, може знаходитися в герметично закритому контейнері і включає інструкції із введення лікарських форм перорально для здійснення попередження нудоти і блювання.

Упакований фармацевтичний препарат, який включає множину разових лікарських форм за даним винаходом, може знаходитися в окремому герметично закритому контейнері і включає інструкції із введення лікарських форм перорально для здійснення попередження нудоти і блювання.

Спосіб попередження нудоти і блювання, який включає стадію введення терапевтично ефективною кількістю твердої лікарської форми для перорального введення за даним винаходом, пацієнту.

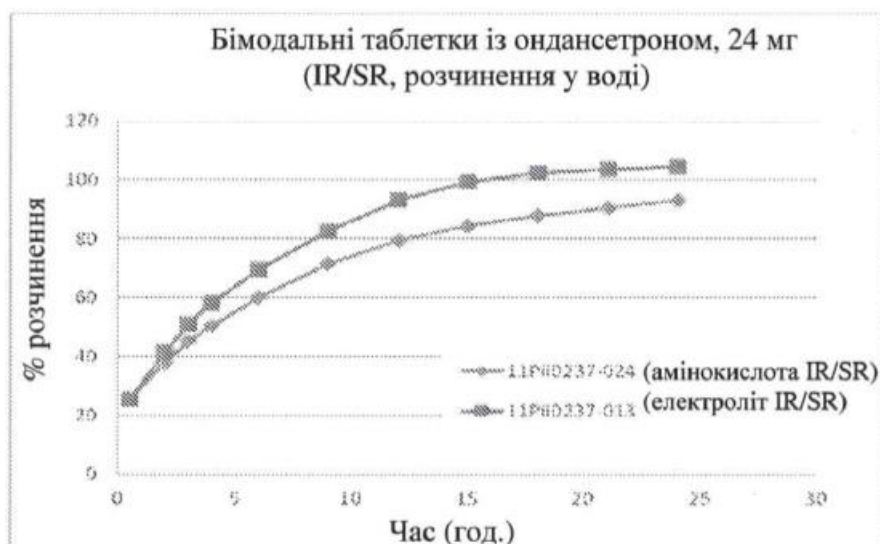
Відповідно до аспектів, описаних тут, розкривається композиція для введення один раз у день, яка включає: (а) ядро, яке містить матрикс із неіоногенного полімеру, першу кількість ондансетрону або еквівалентну кількість солі ондансетрону, дисперговану всередині матриксу, і сіль, дисперговану всередині матриксу; (б) першу ізолюючу оболонку, яка оточує ядро, де перша ізолююча оболонка складається із матриксу із неіоногенного полімеру; і (с) шар препарату із негайним вивільненням, який оточує кишковорозчинну оболонку, де шар препарату із негайним вивільненням містить неіоногенний полімер, і другу кількість ондансетрону або еквівалентну кількість солі ондансетрону, дисперговану у ньому, де шар препарату із негайним вивільненням виконаний таким чином, щоб забезпечити вивільнення другої кількості ондансетрону протягом періоду часу щонайменше 1 год., де шар із негайним вивільненням препарату вивільняє другу кількість ондансетрону у верхньому відділі шлунково-кишкового тракту пацієнта, де ядро вивільняє першу кількість ондансетрону в нижньому відділі шлунково-кишкового тракту пацієнта, де композиція представляє таблетку або капсулу, яка містить від 24 до 40 мг ондансетрону або еквівалентну кількість солі ондансетрону, і забезпечує профіль у плазмі крові *in vivo*, вибраний із: (а) середнього значення C_{\max} щонайменше 50,0 нг/мл; (б) середнього значення AUC_{0-24} щонайменше 550,0 нг·год./мл і (с) середнього значення T_{\max} у межах приблизно від 2,0 год. до 5,0 год. У варіанті здійснення композиція для введення один

раз день, при введенні один раз у день людині натще, біоеквівалентна введенню людині натще разової лікарської форми для введення три рази в день, яка містить 8 мг ондансетрону. У варіанті здійснення біоеквівалентність встановлюють по тому, що 90% довірчий інтервал укладається в межі від 0,80 до 1,25 для обох параметрів C_{\max} і AUC_{0-24} при введенні людині. У варіанті здійснення властивості розчинності і розчинення незалежні від pH. У варіанті здійснення ядро має незалежний від pH профіль розчинення-вивільнення у діапазоні значень pH 1,2-6,8. У варіанті здійснення кожний із ядра і шару із негайним вивільненням препарату має незалежний від pH профіль розчинення-вивільнення у діапазоні pH 1,2-6,8. У варіанті здійснення ядро і шар із негайним вивільненням препарату оточені ізолюючою оболонкою із неіоногенного полімеру, яка підвищує гідрофільність композиції, і у результаті профіль розчинення композиції не залежить від pH.

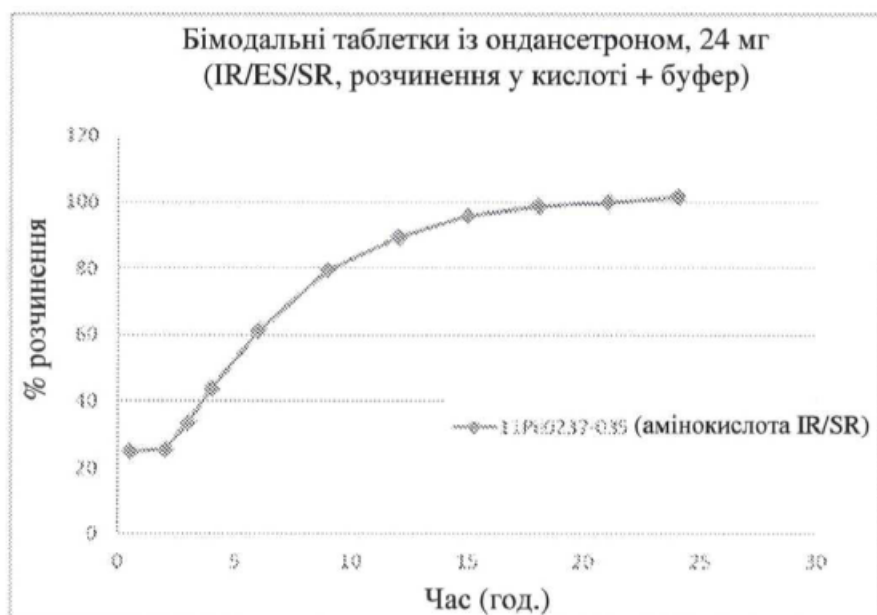
Усі патенти, заявки на патент і опубліковані джерела, цитовані тут, включені тут у повному обсязі у вигляді посилання. Очевидно, зрозуміло, що декілька із розкритих вище і інших ознак і функцій, або їх альтернативи при бажанні можна об'єднати у багато інших різних систем або застосувань. Фахівці в даній галузі потім можуть здійснити різні несподівані у наш час або непередбачувані альтернативи, модифікації, варіації або удосконалення.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

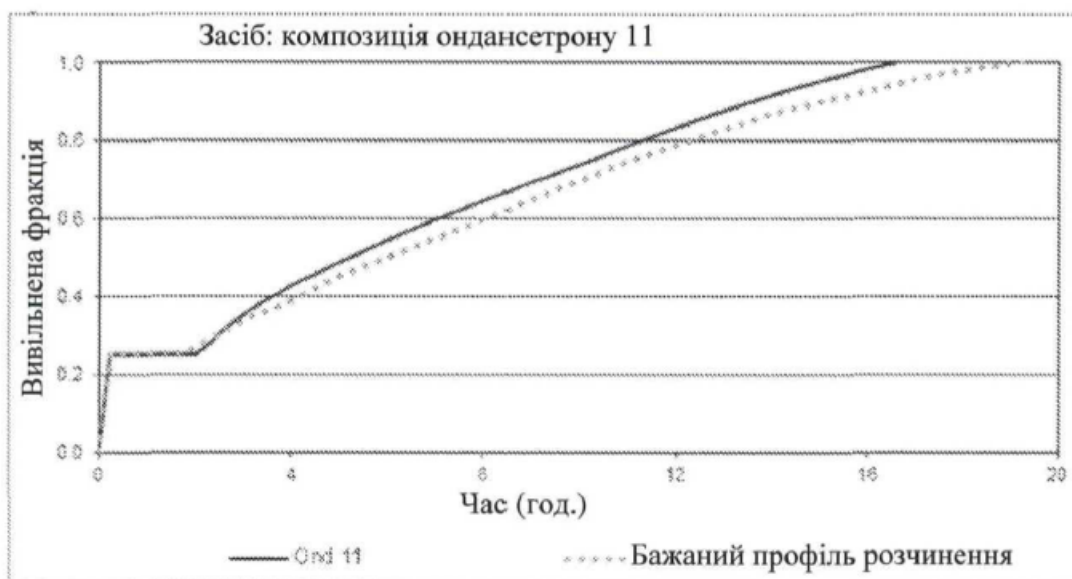
1. Таблетка ондансетрону, яка включає:
 - монолітне ядро, яке містить гіпромелозу, 18 мг ондансетрону або еквівалентну кількість солі ондансетрону, диспергованого у гіпромелозі, і цитрат натрію безводний, диспергований у гіпромелозі, де безводний цитрат натрію присутній в кількості, достатній для утворення стверділих меж по периферії гіпромелози при дії водного середовища для того, щоб обмежити швидкість, з якою ондансетрон або еквівалентна кількість солі ондансетрону, диспергованого у гіпромелозі, вивільняється із ядра;
 - першу нефункціональну ізолюючу оболонку, яка оточує ядро і містить гіпромелозу, де перша нефункціональна ізолююча оболонка по суті не здійснює впливу на вивільнення ондансетрону з таблетки ондансетрону; і
 - шар препарату із негайним вивільненням, який оточує першу ізолюючу оболонку і містить гіпромелозу, і 6 мг ондансетрону або еквівалентну кількість солі ондансетрону, де шар препарату із негайним вивільненням виконаний таким чином, щоб забезпечити вивільнення ондансетрону протягом періоду часу щонайменше 1 год., де таблетка ондансетрону забезпечує вибухове вивільнення приблизно 25 % ондансетрону із наступним уповільненим вивільненням нульового порядку, і де загальна кількість ондансетрону в лікарській формі вивільняється протягом 24 год.
2. Таблетка ондансетрону за п. 1, яка додатково містить кишковорозчинну оболонку, яка оточує першу ізолюючу оболонку.
3. Таблетка ондансетрону за п. 1, яка додатково містить другу нефункціональну ізолюючу оболонку, яка оточує шар препарату із негайним вивільненням, де друга нефункціональна ізолююча оболонка складається із неіоногенного полімеру.
4. Таблетка ондансетрону за п. 1, де перша ізолююча оболонка також містить добавку для покриття.
5. Таблетка ондансетрону за п. 1, де, коли таблетка вводиться пацієнту натще, досягається C_{\max} щонайменше 40 нг/мл.
6. Таблетка ондансетрону за п. 1, де, коли таблетка вводиться пацієнту натще, досягається AUC щонайменше 450 нг-год./мл.
7. Таблетка ондансетрону за п. 1, де концентрація ондансетрону у крові приблизно через 24 год. після перорального введення ондансетрону (C_{\min}) становить щонайменше 6 нг/мл.
8. Таблетка ондансетрону за п. 1, де відношення максимальної концентрації ондансетрону (C_{\max}) до концентрації ондансетрону приблизно через 24 год. після прийому всередину ондансетрону (C_{\min}) становить від 3 до 7.
9. Упакований фармацевтичний препарат, який включає множину таблеток ондансетрону за п. 1 у герметично закритому контейнері і інструкції із введення таблеток перорально для здійснення попередження нудоти і блювання.
10. Упакований фармацевтичний препарат, який включає множину таблеток ондансетрону за п. 1, кожна в окремому герметично закритому контейнері, і інструкції із введення таблеток перорально для здійснення попередження нудоти і блювання.



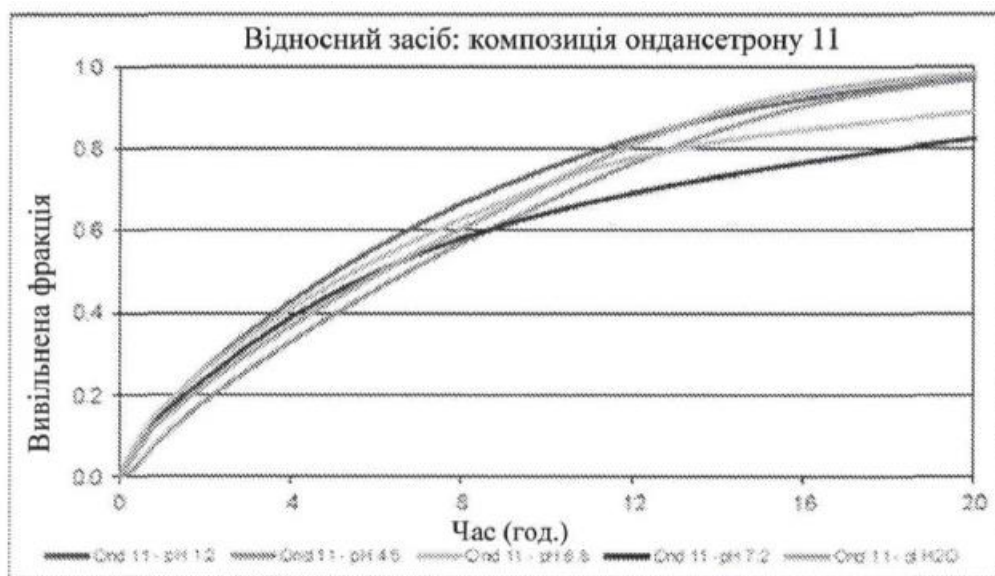
Фіг. 1



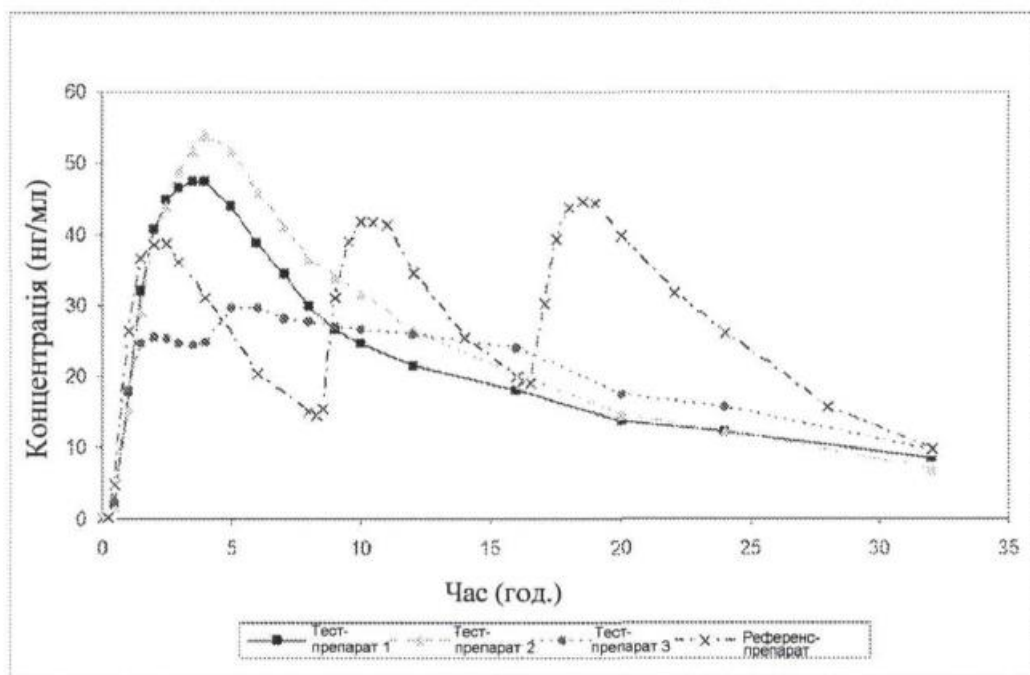
Фіг. 2



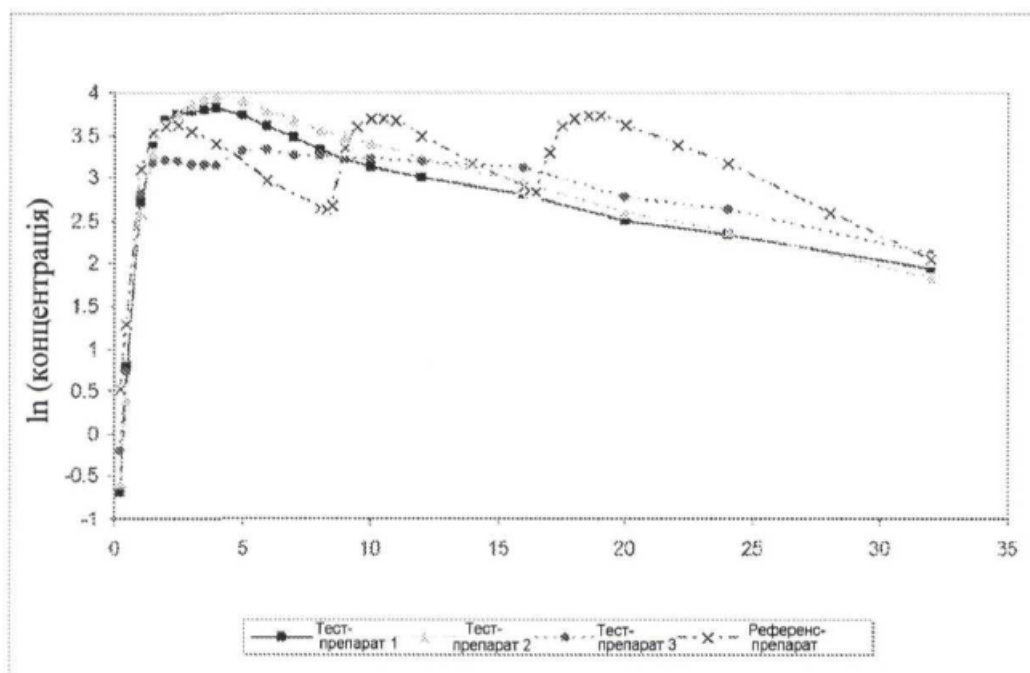
Фіг. 3



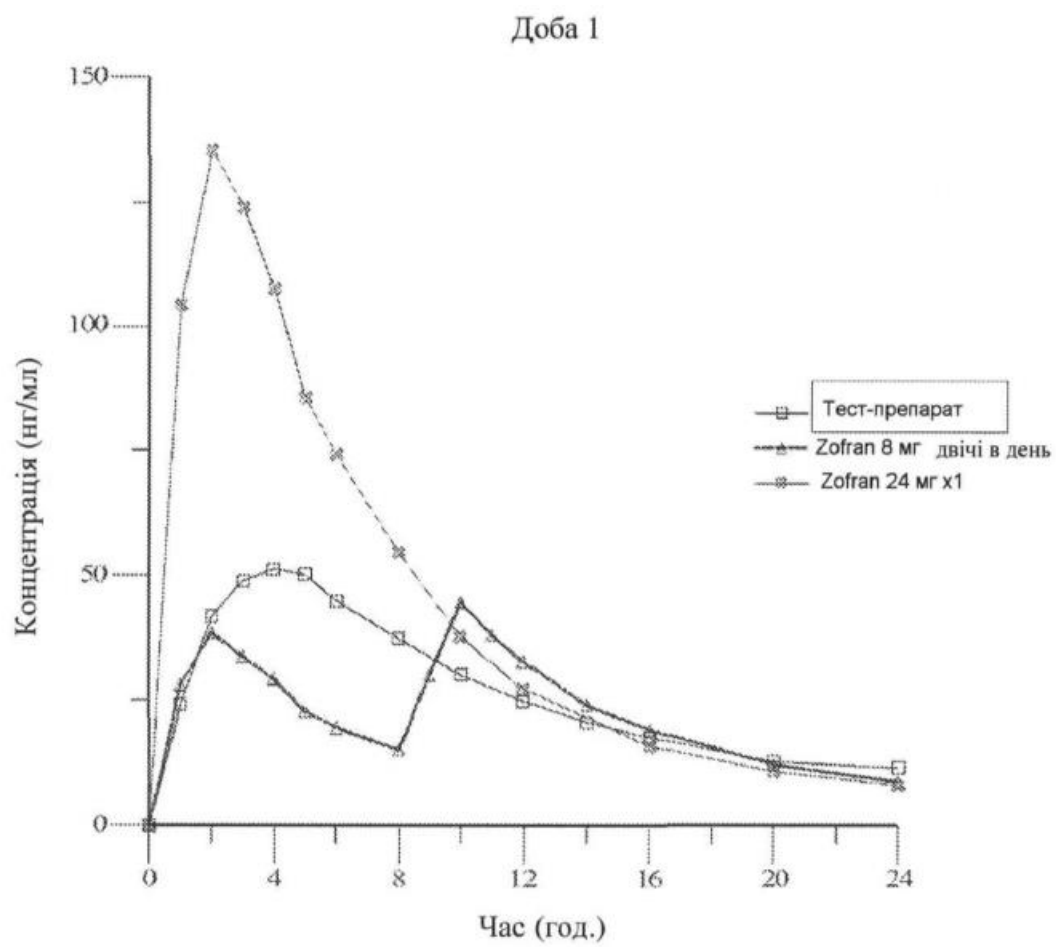
Фіг. 4



Фіг. 5

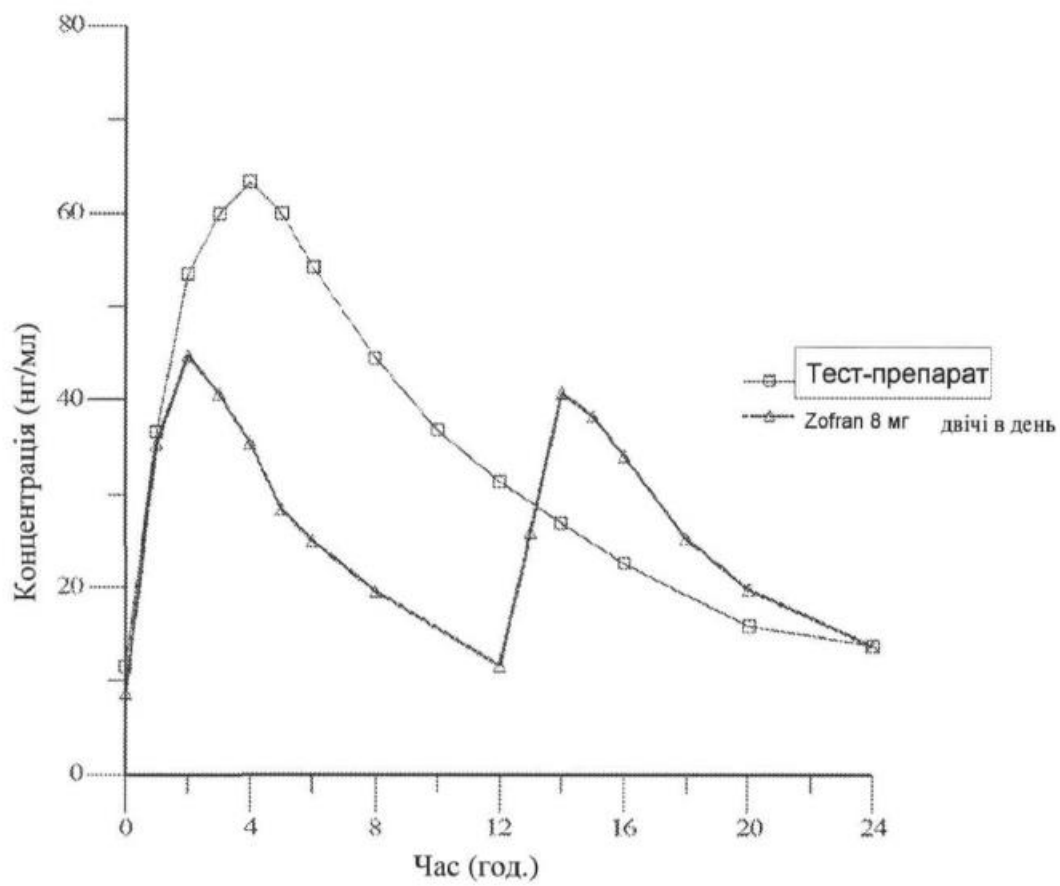


Фіг. 6



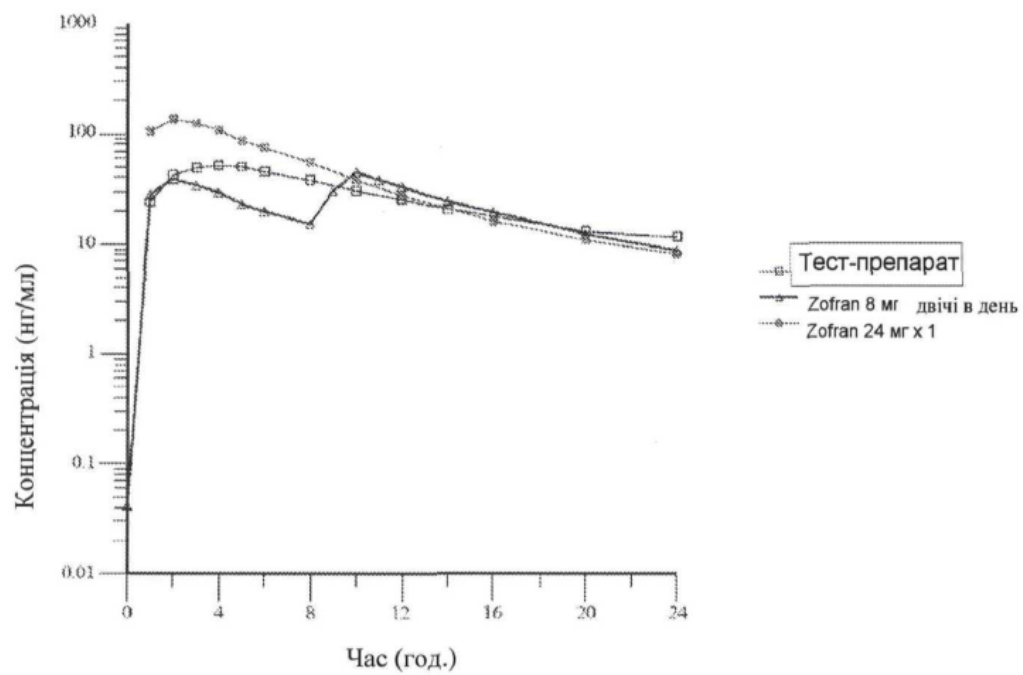
Фіг. 7

Доба 2

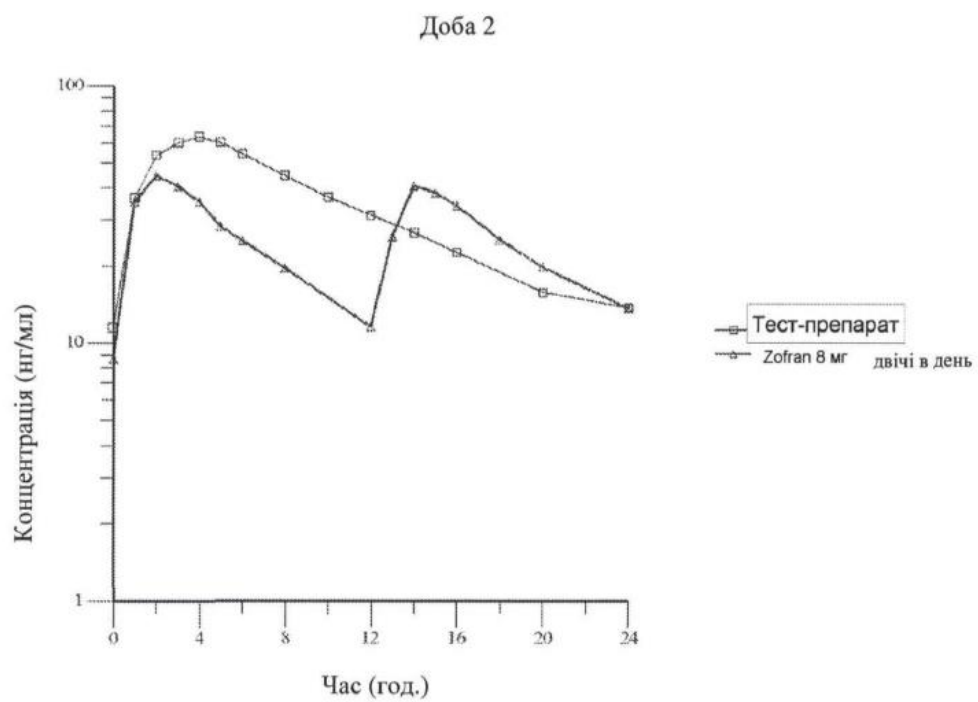


Фіг. 8

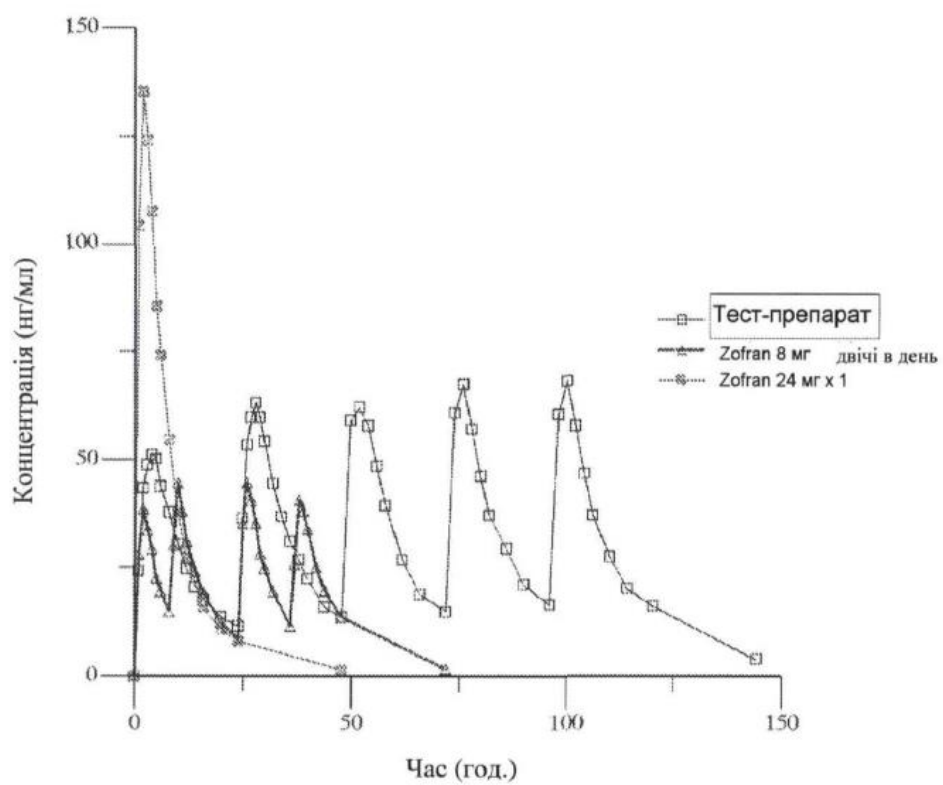
Доба 1



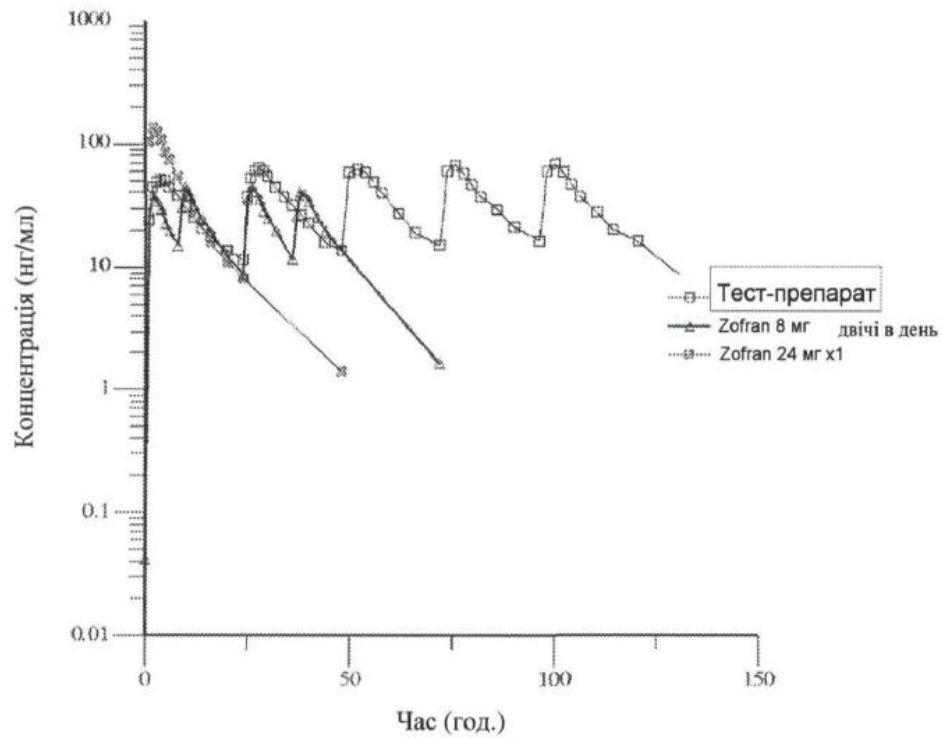
Фіг. 9



Фіг. 10



Фіг. 11



Фіг. 12

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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