



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120251** (13) **C2**
(51) МПК**A61K 9/14** (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/26 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
A61K 9/58 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2015 10099	(72) Винахідник(и): Лі Дер-Ян (US), Чень Вінсент (US), Шень Роберт (US)
(22) Дата подання заявки: 28.02.2014	(73) Власник(и): ДЖОНСОН ЕНД ДЖОНСОН КОНСЬЮМЕР ІНК., 199 Grandview Road, Skillman, New Jersey 08558, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.11.2019	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 13/832,797	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008/157103 A2, 24.12.2008 WO 2009/158368 A1, 30.12.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 15.03.2013	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 12.01.2016, Бюл.№ 1	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.11.2019, Бюл.№ 21	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2014/019311, 28.02.2014	

(54) ВКРИТІ ОБОЛОНКОЮ ЧАСТИНКИ ФЕНІЛЕФРИНУ І ЇХНЄ ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПОЗИЦІЯХ**(57) Реферат:**

Винахід належить до галузі фармацевтики і стосується частинок фенілефрину з уповільненим вивільненням, придатних для використання у твердих, напівтвердих або рідких лікарських формах, та композицій, які містять такі частинки. Вказані частинки містять крохмаль, фенілефрин і співполімер етилакрилату й метилметакрилату, які покриті принаймні двома шарами покриття, де перший шар покриття містить етилцелюлозу, ацетилтрибутилцитрат і магнію стеарат, і другий шар покриття містить співполімер етилакрилату і метилметакрилату і водну дисперсію етилцелюлози.

UA 120251 C2

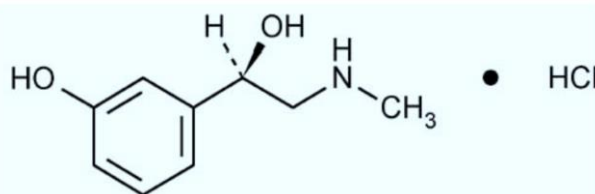
Цей винахід стосується частинок фенілефрину, придатних для використання у твердих, напівтвердих або рідких лікарських формах. Частинки фенілефрину, які можуть бути вкриті оболонкою, вивільняють фенілефрин зі швидкістю, що забезпечує фармацевтично прийнятні концентрації в плазмі протягом тривалого періоду часу. Цей винахід також стосується способу виготовлення лікарських форм, що містять частинки фенілефрину, і способів зменшення закладеності носа й набряку дихальних шляхів у суб'єктів-людей шляхом перорального введення лікарських форм. Лікарські форми можуть додатково містити один або більше додаткових терапевтично активних агентів, вибраних з-поміж одного або більше з групи, що складається з антигістамінних, протинабрякових, анальгетичних, протизапальних, жарознижувальних, проти кашльових і відхаркувальних агентів.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

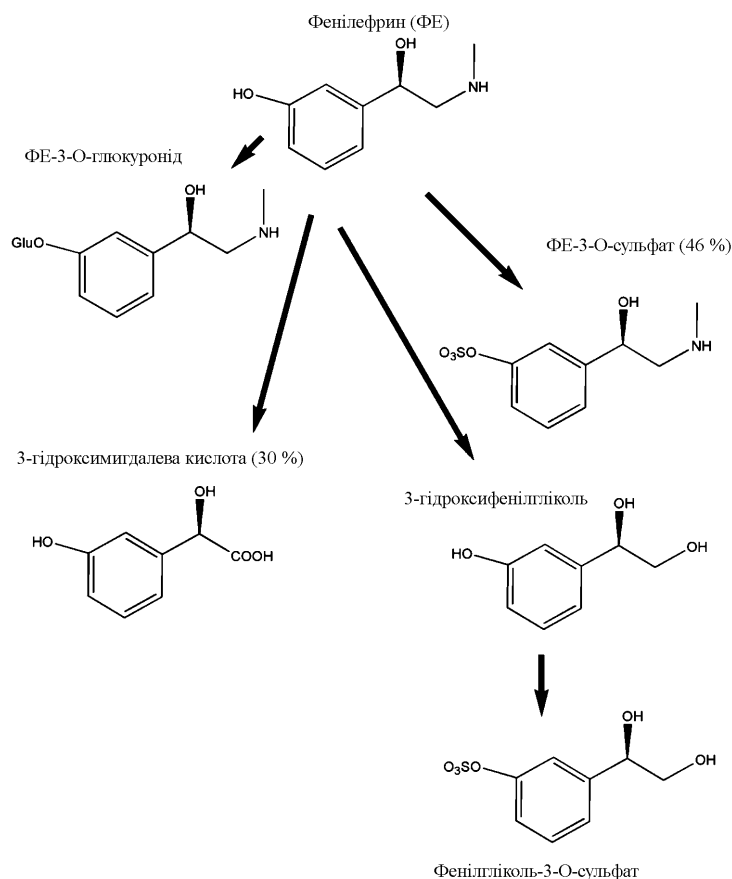
Фенілефрин є ефективним судинозвужувальним засобом, що має прямий і непрямий симпатоміметичні ефекти [Hoffman 2001]. Домінантним і прямим ефектом є агонізм $\alpha 1$ -адренорецепторів. Стимуляція $\alpha 1$ -адренорецепторів, розташованих на ємнісних кровоносних судинах слизової оболонки носа (посткапілярні венули), призводить до звуження судин, зменшення об'єму крові й об'єму слизової оболонки носа (зняття закладеності носа) [Johnson 1993]. Звужені кровоносні судини забезпечують надходження меншої кількості рідини до носа, горла й вистилок синуса, що призводить до зменшення запалення слизової оболонки носа, а також зниження вироблення слизу [Johnson 1993]. Таким чином, звужуючи кровоносні судини, головним чином ті, що розташовані в носових проходах, фенілефрин викликає зменшення закладеності носа [Hoffman 2001, Empey 1981].

Фенілефрин належить до протинабрякових лікарських засобів для носа й ротової порожнини категорії I (як правило, вважається безпечним і ефективним (GRASE)), що відпускається без рецепта (OTC). На світовому ринку фенілефрин з'явився в 1960-х роках, а з 1996 року він широко застосовується в США. Гідрохлорид фенілефрину, що широко застосовується як безрецептурний лікарський засіб проти кашлю й застуди для дорослих і дітей, призначений для тимчасового зняття закладеності носа, викликаной звичайною застудою, сінною лихоманкою або іншими алергічними реакціями верхніх дихальних шляхів (алергічними ринітами). Для дорослих він випускається в таблетках по 10 мг для перорального введення. Схема прийому: одна доза 10 мг фенілефрину кожні чотири години, не більш ніж 60 мг (шість доз) на 24 години. Повна інформація доступна на етикетці за фармакопейною статтею на дозволені лікарські засоби, що відпускаються без рецепта.

Фенілефрин, хімічна назва (R)-1-(3-гідроксифеніл)-2-метиламіноетанол, знаходиться у продажу у формі гідрохлоридної солі. Емпірична формула — $C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$, молекулярна маса становить 203,67. Сполука у вигляді білого або майже білого кристалічного порошку має таку хімічну структуру:



Основними шляхами метаболізму фенілефрину є сульфатна кон'югація (головним чином у стінці кишечника) і окисне дезамінування форм A і B моноаміноксидази [Suzuki 1979]. Також відбувається глюкуронізація, але меншою мірою. В одному дослідженні через вісім годин після перорального введення дози 30 мг [Ibrahim 1983] фенілефрин метаболізувався до фенілефринсульфату, м-гідроксимигдалевої кислоти, фенілефринглюкуроніду й м-гідроксифенілглікольсульфату в кількості 47 %, 30 %, 12 % і 6 % дози відповідно. Дезамінування є переважним метаболічним шляхом після внутрішньовенної ін'єкції фенілефрину [Hengstmann 1982], у той час як після перорального введення переважним шляхом є сульфатна кон'югація. Метаболіти фенілефрину фази I і фази II у людини показані нижче. Відсоткові значення на схемі означають відсоток пероральної дози за даними Ibrahim.



Дані стосовно ефективності, отримані у клінічних випробуваннях застосування фенілефрину зі швидким вивільненням у дорослих, свідчать про те, що фенілефрин є ефективним проти набряковим лікарським засобом для носа.

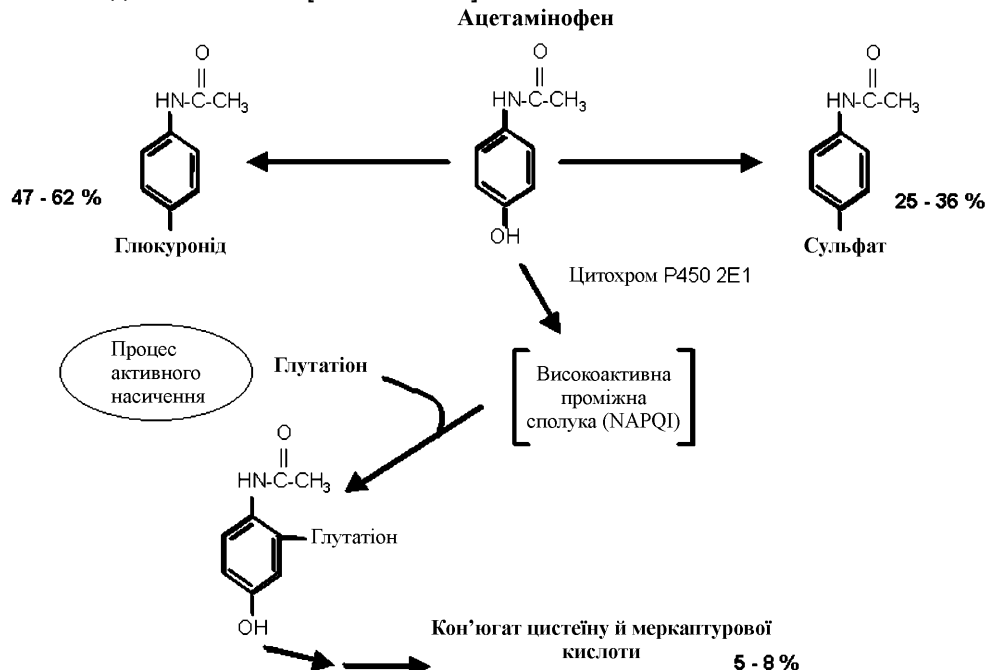
- 5 Ацетамінофен є похідним пара-амінофенолу з анальгетичною й жарознижувальною активністю. Він застосовується для тимчасового полегшення незначного болю, пов'язаного з застудою, болем у спині, головним і зубним болем, менструальними спазмами й болем у м'язах; і для тимчасового полегшення незначного болю від артриту, а також для зниження підвищеної температури. У США доза ацетамінофену для дорослих становить 1000 мг кожні чотири–шість
- 10 годин, максимально 4000 мг на 24 години. У США доза ацетамінофену з уповільненим вивільненням для дорослих становить 1300 мг кожні вісім годин, максимально 3900 мг на 24 години.

Ацетамінофен головним чином метаболізується печінкою трьома основними паралельними шляхами: глюкуронізацією, сульфатацією й окисненням [Miners 1983; Slattery 1989; Lee 1992; Miners 1992]. Глюкуроновий і окисний шляхи відбуваються за правилами кінетичного процесу першого порядку, а це означає, що концентрація метаболізованого ацетамінофену зростає зі зростанням концентрації в печінці. Сульфатний шлях відбувається за правилами кінетичного процесу Міхаеліса-Ментена, а це означає, що після того як концентрація в печінці зростає вище рівня насичення, концентрація метаболізованого ацетамінофену залишиться незмінною.

20 Схема метаболізму ацетамінофену наведена нижче. Менше 9 % терапевтичної дози виводиться в незмінному вигляді з сечею [Miners 1992]. Основним метаболічним шляхом є глюкуронізація, за якої від 47 % до 62 % дози ацетамінофену утворює кон'югати з глюкуронідом. Глюкуронідні кон'югати є неактивними й нетоксичними [Koch-Weser 1976], секретуються в жовчі і виводяться з сечею. Глюкуронідна кон'югація каталізується головним чином однією з ізоформ глюкуронілтрансферази (UGT1A6) [Court 2001] з уридин-5'-дифосфоглюкуроновою кислотою як необхідним кофактором.

Другим основним шляхом метаболізму ацетамінофену є сульфатація, за якої від 25 % до 36 % дози утворює кон'югати з сульфатом. Ці кон'югати складних сульфатних ефірів також є неактивними й нетоксичними [Koch-Weser 1976] і легко виводяться з сечею. Сульфатація опосередковується сульфотрансферазами, які являють собою гетерогенні цитозольні ферменти, і 3'-фосфоаденозин-5'-фосфат є кофактором. Швидкість сульфатації ацетамінофену визначається активністю сульфотрансферази, а не зниженням рівня сульфату [Blackledge 1991].

Третім шляхом є окиснення, за якого від 5 % до 8 % дози ацетамінофену метаболізується ферментною системою цитохрому Р-450. Ізофермент цитохром Р-450, що в основному відповідає за метаболізм ацетамінофену, являє собою CYP2E1 [Manyike 2000]. У процесі метаболізму ацетамінофену за допомогою CYP2E1 утворюється високоактивна проміжна сполука N-ацетил-п-бензохінонімін (NAPQI). Оскільки NAPQI має високу хімічну активність, його неможливо виміряти поза межами печінки, і він не може накопичуватися. Ця проміжна сполука швидко інактивується за допомогою гепатоцелюлярних запасів глутатіону для утворення цистеїнових і меркаптуратних кон'югатів, які є неактивними й нетоксичними [Koch-Weser 1976]. Ці кон'югати виводяться з сечею [Mitchell 1974].



Існує необхідність у зменшенні частоти доставки фенілефрину. Менш часте введення дозволяє покращити дотримання пацієнтами режиму лікування. Окрім того, незмінні терапевтичні рівні концентрації активних компонентів у плазмі можуть бути більш ефективними, порівняно з коливаннями концентрації, які спостерігаються при прийомах декількох доз традиційної композиції зі швидким вивільненням. Стійкі ефективні рівні концентрації здатні зменшити тяжкість і частоту виникнення побічних ефектів, які спостерігаються при високих пікових рівнях концентрації в плазмі. Таким чином, потрібні композиції фенілефрину, які можна вводити рідше, наприклад, один раз кожні 6, 8, 12, 16, 20 або 24 години.

Також потрібно підібрати тривалість дії фенілефрину відповідно до активних компонентів, які забезпечують більш тривалу дію ніж фенілефрин зі швидким вивільненням.

У публікації заявки на патент США № 20070281020 Schering-Plough Corporation описано введення суб'єкту-людині таблетки з пролонгованим вивільненням, що містить 30 мг фенілефрину, гідроксипропілметилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію, колідон CL-M, колоїдний діоксид кремнію й магнію стеарат, і порівняння таблетки з пролонгованим вивільненням із трьома дозами по 10 мг фенілефрину зі швидким вивільненням.

У патенті США № 8,282,957, виданому McNeil-PPC, Inc., описано вкриті оболонкою частинки фенілефрину, що містять гідрохлорид фенілефрину, модифікований крохмаль і Eudragit NE30D™, вкриті першим шаром покриття, що містить Eudragit RS PO, ацетилтрибутилцитрат і магнію стеарат, і другим шаром покриття, що містить Eudragit NE30D™, Eudragit FS30D™, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат і симетикон, і їхнє використання у фармацевтичних лікарських формах, у тому числі лікарських формах, що містять ацетамінофен.

У патенті США № 6,001,392, виданому Warner Lambert Company, описано комплекс лікарський засіб/смола, що містить суміш вкритих і не вкритих оболонкою частинок Amberlite™ IR69, зшитих із дивінілбензолом.

У публікації заявки на патент США № 20100068280 Schering-Plough Corporation описано фармацевтичні лікарські форми, що містять фенілефрин у формі з пролонгованим вивільненням. Відповідно до варіанта втілення в дослідженні біоеквівалентності порівнювали одну дозу фенілефрину в таблетці, що містить 30 мг фенілефрину, моногідрат лактози,

Methocel K100M CR, Klucel EXF і магнію стеарат, із двома таблетками по 10 мг фенілефрину зі швидким вивільненням, введеними з інтервалом 4 години.

У публікаціях заявок на патенти США №№ 20050266032 і 20060057205 Sovereign Pharmaceuticals описано фармацевтичні лікарські форми, що містять фенілефрин. Відповідно до варіанта втілення фенілефрин уводять до комплексу іонообмінної смоли з використанням, наприклад, полістиролсульфонату натрію, і вкривають полімером із затриманим вивільненням, наприклад Eudragit® L 100, Kollidon® MAE й Aquacoat® cPD. У цьому варіанті втілення формула містить 45 мг фенілефрину з пролонгованим вивільненням і 15 мг фенілефрину зі швидким вивільненням.

У патенті США № 8,062,667, виданому Tris Pharma, Inc., описано вкриті оболонкою комплекси лікарський засіб/іонообмінна смола. Відповідно до варіанта втілення фенілефрин уводять до комплексу іонообмінної смоли з використанням, наприклад, полістиролсульфонату натрію і вкривають KOLLICOAT™ SR-30D, триацетином і водою.

У патенті США № 8,394,415, виданому McNeil-PPC, Inc., описано рідку композицію, що містить ібупрофен зі швидким вивільненням й зазначений комплекс іонообмінної смоли з фенілефрином з уповільненим вивільненням, вкриту першим і другим шарами покриття, які містять зазначені інгредієнти.

У заявці на патент США № 11/761,698 McNeil-PPC, Inc. описано тверду композицію, що містить ібупрофен (IR) і фенілефрин, вкриту першим шаром покриття, що містить етилцелюлозу, і другим шаром покриття, що являє собою захисне покриття.

У заявці на патент США № 20100068280 Schering-Plough Healthcare Products, Inc. описано дослідження біодоступності, у якому порівнювали 10 мг гідрохлориду фенілефрину з доставкою за допомогою капсул Enterion™, 10 мг Sudafed PE™ і 30 мг гідрохлориду фенілефрину з доставкою за допомогою капсул Enterion™.

У заявці на патент США № 2007014239 Coating Place, Inc. описано спосіб і композицію для навантаження одного або більше лікарських засобів у одну або декілька частинок іонообмінної смоли для отримання частинок смоли, навантажених лікарським засобом.

Досі існує необхідність в продуктах фенілефрину з розглянутими вище характеристиками.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Цей винахід стосується частинок фенілефрину, що доставляють фенілефрин або його фармацевтично прийнятну сіль суб'єктові, який цього потребує, таким чином, щоб забезпечити пікову концентрацію фенілефрину в плазмі на період від приблизно 0,1 до приблизно 16 годин, переважно від приблизно 0,5 до приблизно 5 годин, більш переважно від приблизно 1 до приблизно 4,5 години після прийому всередину, і причому підтримується вищий рівень фенілефрину ніж приблизно 20, приблизно 40, приблизно 60, приблизно 80, приблизно 100, приблизно 120, приблизно 140, приблизно 160, приблизно 180 або приблизно 200 пг/мл протягом принаймні приблизно 6, приблизно 8, приблизно 12, приблизно 16, приблизно 20 і/або приблизно 24 годин після прийому всередину.

Відповідно до переважного варіанта втілення цей винахід стосується частинок резинату фенілефрину, вкритих оболонкою, що доставляють фенілефрин або його фармацевтично прийнятну сіль суб'єктові, який цього потребує, таким чином, щоб забезпечити пікову концентрацію фенілефрину в плазмі на період від приблизно 0,1 до приблизно 16 годин, переважно від приблизно 0,5 до приблизно 5 годин, більш переважно від приблизно 1 до приблизно 4,5 години після прийому всередину, і причому підтримується вищий рівень фенілефрину ніж приблизно 20, приблизно 40, приблизно 60, приблизно 80, приблизно 100, приблизно 120, приблизно 140, приблизно 160, приблизно 180 або приблизно 200 пг/мл протягом принаймні приблизно 6, приблизно 8, приблизно 12, приблизно 16, приблизно 20 і/або приблизно 24 годин після прийому всередину.

Цей винахід також стосується фармацевтичних лікарських форм, що містять частинки фенілефрину, що доставляють фенілефрин або його фармацевтично прийнятну сіль суб'єктові, який цього потребує, таким чином, щоб забезпечити пікову концентрацію фенілефрину в плазмі в період від приблизно 0,1 до приблизно 16 годин, переважно від приблизно 0,5 до приблизно 5 годин, більш переважно від приблизно 1 до приблизно 4,5 години після прийому всередину, і причому підтримується вищий рівень фенілефрину ніж приблизно 20, приблизно 40, приблизно 60, приблизно 80, приблизно 100, приблизно 120, приблизно 140, приблизно 160, приблизно 180 або приблизно 200 пг/мл протягом принаймні приблизно 6, приблизно 8, приблизно 12, приблизно 16, приблизно 20 і/або приблизно 24 годин після прийому всередину.

В іншому варіанті втілення частинки фенілефрину, що забезпечують уповільнене вивільнення фенілефрину, поєднують із фенілефрином у формі зі швидким вивільненням.

В іншому варіанті втілення частинки фенілефрину поєднують з одним або більшою кількістю терапевтичних агентів для швидкого або пролонгованого вивільнення. Такий агент або агенти можна вводити в композицію для швидкого вивільнення після прийому всередину, для пролонгованого вивільнення в товстій кишці одночасно з принаймні деякою частиною фенілефрину або для будь-якої їхньої комбінації. В одному варіанті втілення додатковий терапевтичний агент не вкритий оболонкою. В одному варіанті втілення додатковий терапевтичний агент вкритий оболонкою.

Додатковий терапевтичний агент може являти собою антигістамінний, протинабряковий, анальгетичний, протизапальний, жарознижувальний, протикашльовий, відхаркувальний або будь-який інший терапевтичний агент, або комбінацію таких агентів, придатних для полегшення симптомів застуди, сезонних і інших видів алергії, сінної лихоманки або проблем із синусом, які можуть спричинити збільшення кількості виділень із носа. Переважно один або більше додаткових терапевтичних агентів являють собою ацетамінофен.

Приклади антигістамінних і протинабрякових агентів включають, серед іншого, бромфенірамін, хлорциклізін, дексбромфенірамін, бромгексан, феніндамін, фенірамін, піриламін, тонзиламін, приполідин, ефедрин, псевдоефедрин, фенілпропаноламін, хлорфенірамін, декстрометорфан, дифенгідрамін, доксиламін, астемізол, терфенадин, фексофенадин, нафазолін, оксиметазолін, монтелукаст, пропілгександрин, триполідин, клемастин, акривастин, прометазин, оксомемазин, меквітазин, буклізін, бромгексин, кетотифен, терфенадин, ебастин, оксатамід, ксилометазолін, лоратадин, дезлоратадин і цетиризин; їхні ізомери й фармацевтично прийнятні солі та складні ефіри.

Приклади відповідних анальгетичних, протизапальних і жарознижувальних агентів включають, серед іншого, нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ), такі як похідні пропіонової кислоти (наприклад, ібупрофен, напроксен, кетопрофен, флурбіпрофен, фенбуфен, фенпрофен, індопрофен, кетопрофен, флупрофен, пірпрофен, карпрофен, оксапрозин, пранопрофен і супрофен) і інгібітори ЦОГ, такі як целекоксиб, ацетамінофен; ацетилсаліцилову кислоту; похідні оцтової кислоти, такі як індометацин, диклофенак, суліндак і толметин; похідні фенамової кислоти, такі як мефенамова кислота, меклофенамова кислота і флуфенамова кислота; похідні біфенілкарбонової кислоти, такі як дифлунізал і флуфенізал; і оксиками, такі як піроксикам, судоксикам, ізоксикам і мелоксикам; їхні ізомери й фармацевтично прийнятні солі і їхні пролікарські форми.

Приклади протикашльових і відхаркувальних агентів включають, серед іншого, дифенгідрамін, декстрометорфан, носкапін, клофедіанол, ментол, бензонатат, етилморфон, кодеїн, ацетилцистеїн, карбоцистеїн, амброксол, алкалоїди беладони, собренол, гваякол і гвайфенезин; їхні ізомери й фармацевтично прийнятні солі і їхні пролікарські форми.

Іншим аспектом цього винаходу є спосіб лікування симптомів застуди, грипу, алергій або неалергічного риніту у суб'єкта, який цього потребує, причому цей спосіб включає введення частинки фенілефрину за цим винаходом. У певних варіантах втілення частинки фенілефрину вводять приблизно кожні 6, 8, 12, 16, 20 або 24 години. В одному переважному варіанті втілення частинки фенілефрину вводять приблизно кожні 12 годин. В іншому переважному варіанті втілення частинки резинату фенілефрину вводять приблизно кожні 8 годин.

Певні варіанти втілення цього винаходу являють собою способи підтримки стійкої біодоступності фенілефрину у суб'єкта, які включають пероральне введення суб'єктові частинок фенілефрину, причому принаймні частина фенілефрину абсорбується з товстої кишки, і причому концентрація фенілефрину в плазмі суб'єкта становить принаймні приблизно 20, приблизно 40, приблизно 60, приблизно 80, приблизно 100, приблизно 120, приблизно 140, приблизно 160, приблизно 180 або приблизно 200 пг/мл через приблизно 6 годин після введення композиції. У конкретних варіантах втілення концентрація фенілефрину в плазмі суб'єкта становить принаймні приблизно 20, приблизно 40, приблизно 60, приблизно 80, приблизно 100, приблизно 120, приблизно 140, приблизно 160, приблизно 180 або приблизно 200 пг/мл через приблизно 8 годин після введення композиції. У конкретних варіантах втілення концентрація фенілефрину в плазмі суб'єкта становить принаймні приблизно 20, приблизно 40, приблизно 60, приблизно 80, приблизно 100, приблизно 120, приблизно 140, приблизно 160, приблизно 180 або приблизно 200 пг/мл через приблизно 12 годин після введення композиції. У конкретних варіантах втілення концентрація фенілефрину в плазмі суб'єкта становить принаймні приблизно 20, приблизно 40, приблизно 60, приблизно 80, приблизно 100, приблизно 120, приблизно 140, приблизно 160, приблизно 180 або приблизно 200 пг/мл через приблизно 20 годин після введення композиції. У конкретних варіантах втілення концентрація фенілефрину в плазмі суб'єкта становить принаймні приблизно 20, приблизно 40, приблизно 60, приблизно 80, приблизно 100, приблизно 120, приблизно 140, приблизно 160, приблизно 180 або приблизно 200 пг/мл через приблизно 24 години після введення композиції.

приблизно 200 пг/мл через приблизно 24 години після введення композиції. Інші певні варіанти втілення цього винаходу являють собою способи введення фенілефрину суб'єктові, які включають пероральне введення частинок фенілефрину, причому вказана композиція доставляє принаймні деяку кількість фенілефрину в товсту кишку, де фенілефрин вивільняється в товстій кишці й абсорбується з неї.

Цей винахід можна повністю зрозуміти з посилань на фігури, докладного опису й прикладів, наведених нижче.

Короткий опис рисунків

На Фіг. 1 показано профіль середньої концентрації фенілефрину в плазмі після введення вкритих оболонкою частинок резинату фенілефрину з уповільненим вивільненням (УВ), що містять 20 мг фенілефрину. На Фіг. 1 на осі у представлено концентрацію вільного фенілефрину в плазмі в пікограмах (пг) на мілілітр (мл). На осі x представлено час у годинах. На Фіг. 1 показано, що середня концентрація фенілефрину досягла піку (C_{max}) приблизно через 2 години. На Фіг. 1 також показано другий пік приблизно через 12 годин.

На Фіг. 2 показано окремі профілі концентрації фенілефрину в плазмі після введення вкритих оболонкою частинок резинату фенілефрину УВ, що містять 20 мг фенілефрину. На Фіг. 2 міжсуб'єктна варіабельність для фенілефрину з модифікованим вивільненням є доброю. Діапазон C_{max} спостерігався від приблизно 1 години до приблизно 4,5 години. Другий пік приблизно через 12 годин спостерігався у всіх суб'єктів.

На Фіг. 3 показано профіль середньої концентрації фенілефрину в плазмі після введення вкритих оболонкою частинок гідрохлориду фенілефрину УВ, що містять 20 мг фенілефрину. На Фіг. 3 штрих-пунктирною лінією зображено профіль із Фіг. 1 для порівняння. Для частинок резинату фенілефрину спостерігалася дещо вища C_{max}. Другий пік приблизно через 12 годин спостерігався в обох профілях. Це може бути наслідком пресистемного метаболізму меншої кількості фенілефрину в стінці кишечника в результаті швидкого переміщення частинок по ШКТ. Вивільнення фенілефрину в товстій кишці призводить до вищого поглинання пізніше.

На Фіг. 4 показано окремі профілі концентрації фенілефрину в плазмі після введення вкритих оболонкою частинок гідрохлориду фенілефрину УВ, що містять 20 мг фенілефрину.

На Фіг. 5 показано профіль середньої концентрації фенілефрину в плазмі після введення вкритих оболонкою частинок резинату фенілефрину УВ, що містять 15 мг фенілефрину, і рідкої композиції гідрохлориду фенілефрину зі швидким вивільненням (ШВ), що містить 5 мг фенілефрину (суміш УВ-ШВ). На Фіг. 5 суцільною лінією представлено профіль для суміші УВ-ШВ. Отже, крива цього варіанта лікування узгоджується з даними для резинату й гідрохлоридних композицій. Для суміші УВ-ШВ спостерігаються два піки в межах перших 2 годин: один в основному від дози ШВ, а інший — від накопичення доз ШВ і УВ. C_{max} була досягнута швидше і трималася довше. Таким чином, суміш УВ-ШВ має перевагу з точки зору початку настання ефективності.

На Фіг. 6 показано окремі профілі концентрації фенілефрину в плазмі після введення вкритих оболонкою частинок резинату фенілефрину УВ, що містять 15 мг фенілефрину, і рідкої композиції гідрохлориду фенілефрину ШВ, що містить 5 мг фенілефрину.

На Фіг. 7 показано профіль середньої концентрації фенілефрину в плазмі після введення рідкої композиції гідрохлориду фенілефрину ШВ, що містить 20 мг фенілефрину. На Фіг. 7 суцільною лінією представлено профіль для наявного в продажу рідкого продукту ШВ, а штрих-пунктирною лінією — профіль із Фіг. 5 для порівняння. Максимальна концентрація для суміші УВ-ШВ є нижчою ніж для форми ШВ.

На Фіг. 8 показано окремі профілі концентрації фенілефрину в плазмі після введення рідкої композиції гідрохлориду фенілефрину ШВ, що містить 20 мг фенілефрину.

На Фіг. 9 показано профіль середньої концентрації фенілефрину в плазмі після введення вкритих оболонкою частинок резинату фенілефрину УВ, що містять 22,5 мг фенілефрину, і рідкої композиції гідрохлориду фенілефрину ШВ, що містить 7,5 мг фенілефрину (суміш УВ-ШВ), у порівнянні з рідкою композицією гідрохлориду фенілефрину ШВ, що містить 20 мг фенілефрину.

На Фіг. 10А і 10В порівнюються профілі середньої концентрації фенілефрину в плазмі (1) після введення вкритих оболонкою частинок резинату фенілефрину УВ, що містять 15 мг фенілефрину, і рідкої композиції гідрохлориду фенілефрину ШВ, що містить 5 мг фенілефрину (Фіг. 10А), і (2) після введення вкритих оболонкою частинок резинату фенілефрину УВ, що містять 22,5 мг фенілефрину, і рідкої композиції гідрохлориду фенілефрину ШВ, що містить 7,5 мг фенілефрину (Фіг. 10В), із (3) рідкою композицією гідрохлориду фенілефрину ШВ, що містить 20 мг фенілефрину.

На Фіг. 11 порівнюються профілі середньої концентрації фенілефрину в плазмі після введення (1) вкритих оболонкою частинок резинату фенілефрину УВ, що містять 15 мг фенілефрину, і рідкої композиції гідрохлориду фенілефрину ШВ, що містить 5 мг фенілефрину з (2) комбінацією (а) вкритих оболонкою частинок резинату фенілефрину УВ, що містять 15 мг фенілефрину, (b) рідкої композиції гідрохлориду фенілефрину ШВ, що містить 5 мг фенілефрину, і (c) 1300 мг ацетамінофену УВ.

Детальний опис винаходу

Вважається, що фахівці в цій галузі можуть на основі наведеного в цьому документі опису використовувати цей винахід у повному обсязі. Наведені нижче конкретні приклади належить тлумачити тільки як ілюстративні, а не як такі, що будь-яким чином обмежують решту цього винаходу.

Якщо не вказано інше, всі технічні й наукові терміни, використані в цьому документі, мають те саме значення, яке зазвичай розуміє середній фахівець у галузі, до якої належить цей винахід. Також усі публікації, заявки на патенти, патенти й інші джерела, згадані в цьому описі, включені в цей документ шляхом посилання. У цьому документі всі відсотки вказані від маси, якщо не вказано інше. Окрім того, усі діапазони, наведені в цьому документі, вважаються такими, що включають будь-які комбінації значень між двома кінцевими точками включно.

ВИЗНАЧЕННЯ

У цьому документі фармацевтично прийнятна сіль фенілефрину включає, серед іншого, гідрохлорид фенілефрину, бітартрат фенілефрину, танат фенілефрину тощо. В одному переважному варіанті втілення фармацевтично прийнятна сіль фенілефрину являє собою гідрохлорид фенілефрину.

У цьому документі термін "ППК" для будь-якого заданого лікарського засобу означає площу під кривою "концентрація-час", визначену на основі дозування або активації лікарського засобу в певний момент часу і розраховану за формулою трапецій. ППК — це параметр, що показує сукупну концентрацію лікарського засобу в плазмі протягом певного часу й свідчить про загальну кількість і доступність лікарського засобу в плазмі.

У цьому документі термін "C_{max}" означає максимальну (або пікову) концентрацію лікарського засобу, яка досягається в досліджуваній області після введення цього лікарського засобу й до введення другої дози.

У цьому документі термін "кристалічна форма" означає неаморфну форму активного інгредієнта, яка демонструє характерні для кристалів властивості, включаючи, серед іншого, здатність заломлювати видиме світло. Кристалічність також можна використовувати для опису активного інгредієнта в чистому вигляді, тобто, наприклад, без додавання до нього інших наповнювачів.

"Затримане вивільнення" означає, що після введення спостерігається принаймні один період часу, коли активний інгредієнт не вивільняється з лікарської форми, тобто вивільнення активного (-их) інгредієнта (-ів) відбувається не відразу після перорального введення.

У цьому документі термін "середовище розчинення" означає будь-яке відповідне рідке середовище, у якому суспензійна лікарська форма за цим винаходом може бути розчинена, наприклад, в середовищі для розчинення *in vitro*, яке використовується для випробування продукту, або в шлунково-кишкових рідинах. Відповідні середовища для розчинення *in vitro*, використовувані для випробування на розчинення активного інгредієнта або інгредієнтів із суспензійної лікарської форми за цим винаходом, включають описані у Фармакопеї США.

У цьому документі терміни "дозування", "лікарська форма" і "доза" означають кількість фармацевтичної композиції, що містить терапевтично активний (-і) агент (-и), які вводяться одночасно. "Дозування", "лікарська форма" або "доза" включає введення однієї або більше одиниць фармацевтичної композиції одночасно. В одному варіанті втілення лікарська форма являє собою таблетку. В одному варіанті втілення лікарська форма являє собою багатошарову таблетку. У варіанті втілення, що включає багатошарову таблетку, один шар може містити частину зі швидким вивільненням, а інший шар може містити частину з уповільненим вивільненням. У варіанті втілення, що включає багатошарову таблетку, один шар може містити частинки резинату фенілефрину, а інший шар може містити форму фенілефрину зі швидким вивільненням і/або другий активний інгредієнт. В одному варіанті втілення лікарська форма, яка містить частинки резинату фенілефрину, являє собою заповнений рідиною м'який гель.

У цьому документі термін "комплекс лікарський засіб-смола" означає зв'язану форму активного інгредієнта, у тому числі, серед іншого, активних фармацевтичних інгредієнтів, і іонообмінної смоли. Комплекс лікарський засіб-смола у цій галузі також називають "резинатом". Іонообмінна смола, придатна для використання відповідно до цього винаходу, являє собою Amberlite™ IRP 69, The Dow Chemical Company, нерозчинну, сильноокислу натрієву форму

катіонообмінної смоли, отриманої з сульфованого співполімеру стиролу й дивінілбензолу. Рухомий або обмінний катіон являє собою натрій, який може бути замінений або заміщений багатьма видами (основних) катіонів, включаючи, наприклад, мідь, цинк, залізо, кальцій, стронцій, магній і літій. Адсорбція лікарського засобу частинками іонообмінної смоли з отриманням комплексу лікарський засіб/смола є добре відомим способом, як це показано в патентах США №№ 2,990,332 і 4,221,778. Як правило, лікарський засіб змішують із водною суспензією смоли, а потім комплекс промивають і висушують. Адсорбцію лікарського засобу смолою можна визначити шляхом вимірювання зміни рН реакційного середовища або шляхом вимірювання зміни концентрації натрію або лікарського засобу. Утворений комплекс лікарський засіб-смола можна зібрати й промити етанолом і/або водою для повного видалення будь-якого незв'язаного лікарського засобу. Комплекси зазвичай сушать на повітрі в лотках за кімнатної або підвищеної температури. У комплексі лікарський засіб/смола відношення фенілефрину до смоли становить від приблизно 0,25: 1 до приблизно 0,65: 1, переважно від приблизно 0,30: 1 до приблизно 0,55: 1, переважно від приблизно 0,35: 1 до приблизно 0,45: 1.

"Ентеросолюбильний" означає здатний розчинятися за рН, вищому ніж приблизно 5,0 або вищому ніж приблизно 5,5, або вищому ніж приблизно 6,0, або характерному для кишечника.

"Уповільнене вивільнення" означає, що після введення активний інгредієнт вивільняється з лікарської форми по суті безперервним регульованим способом, і час повного вивільнення, тобто вичерпання активного інгредієнта з лікарської форми, є довшим ніж для лікарської форми того самого інгредієнта зі швидким вивільненням. Типи уповільненого вивільнення включають контрольоване, тривале, пролонговане, нульового порядку, першого порядку, пульсуюче тощо.

У цьому документі термін "швидке вивільнення" означає, що характеристики розчинення принаймні одного активного інгредієнта відповідають специфікаціям Фармакопеї США (USP) для таблеток зі швидким вивільненням, що містять цей активний інгредієнт. Активний інгредієнт із властивістю швидкого вивільнення може розчинятися у вмісті шлунково-кишкового тракту без жодної затримки чи подовження розчинення активного інгредієнта.

"Рідкі лікарські форми" можуть невинятково включати суспензії або еліксири, причому один або більше активних інгредієнтів знаходяться в розчиненому, частково розчиненому, нерозчиненому або суспендованому стані.

У цьому документі термін "модифіковане вивільнення" стосується зміненого вивільнення або розчинення активного інгредієнта в середовищі розчинення, такому як шлунково-кишкові рідини. Типи модифікованого вивільнення включають: 1) уповільнене вивільнення; або 2) затримане вивільнення. Як правило, лікарські форми з модифікованим вивільненням створюють для того, щоб активний (-і) інгредієнт (-и) були доступними протягом тривалого періоду часу після прийому всередину, що дозволяє знизити частоту введення порівняно з частотою введення того самого (тих самих) активного (-их) інгредієнта (-ів) у традиційній лікарській формі. Лікарські форми з модифікованим вивільненням також дозволяють використовувати комбінації активних інгредієнтів, причому тривалість вивільнення одного активного інгредієнта може відрізнятися від тривалості вивільнення іншого активного інгредієнта.

У цьому документі термін "фармакодинаміка" або "ФД" означає дослідження взаємозв'язку між концентрацією лікарського засобу в місці його дії та отриманим ефектом.

У цьому документі термін "фармакокінетика" або "ФК" означає дослідження залежності поглинання, розподілу, метаболізму й виведення лікарського засобу від часу.

У цьому документі термін "фенілефрин" означає бензолметанол, 3-гідрокси- α -[(метиламіно)метил], і включає, серед іншого, його фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри, ізомери й похідні.

У цьому документі "швидкість вивільнення" лікарського засобу означає кількість лікарського засобу, що вивільняється з лікарської форми за одиницю часу, наприклад, кількість міліграмів лікарського засобу, яка вивільняється за годину (мг/год.). Швидкості вивільнення лікарських засобів розраховуються за умов випробування на розчинення лікарських форм *in vitro*, відомих у цій галузі. У цьому документі швидкість вивільнення лікарського засобу, визначена в заданий момент часу "після введення", означає швидкість вивільнення лікарського засобу *in vitro*, визначену в заданий момент часу після початку відповідного випробування на розчинення, наприклад, викладеного в USP 24 (Фармакопея США 24, United States Pharmacopeia Convention, Inc., м. Роквіл, штат Меріленд, США).

У цьому документі термін "напівпроникна" мембрана означає, що вода може проходити через неї, а інші молекули, у тому числі солі й активні інгредієнти, описані в цьому документі, можуть повільно дифундувати через таку мембрану тільки під час її контакту з відповідним середовищем для розчинення, наприклад, із шлунково-кишковими рідинами або середовищами для розчинення *in vitro*.

"Напівтверді лікарські форми" означають лікарські форми, які мають високу в'язкість і деякі з властивостей рідин, включаючи, серед іншого, (1) здатність по суті пристосовуватися до чогось, що чинить тиск на лікарську форму й викликає її деформацію; і (2) відсутність здатності текти так само легко, як рідина. Напівтверді лікарські форми також мають деякі з властивостей твердих тіл, включаючи, серед іншого, вищу щільність і визначену форму. Напівтверді речовини можуть невинятково включати гелі, жувальні лікарські форми, жувальні форми на основі пектину, кондитерські жувальні форми, форми з пластичного желатину.

"Тверді лікарські форми" означають лікарські форми, які за кімнатної температури по суті є твердими і мають щільність принаймні приблизно 0,5 г/куб. см. Тверді лікарські форми можуть невинятково включати агломеровані таблетки, капсулоподібні медичні препарати, заповнені порошком або гранулами капсули, заповнені порошком або гранулами саше, пресовані таблетки, вкриті оболонкою таблетки, жувальні лікарські форми й швидкорозчинні лікарські форми.

У цьому документі термін "по суті вкриті оболонкою" стосовно частинок означає, що менш ніж приблизно 20 %, наприклад, менш ніж приблизно 15 % або менш ніж приблизно 1,0 % площі поверхні частинки не вкрито, наприклад, потрібним покриттям. У цьому документі термін "по суті покриває" або "по суті суцільне" стосовно опису покриття означає, що покриття в цілому є суцільним і в цілому покриває всю поверхню серцевини або внутрішнього шару, тому активний інгредієнт або внутрішній шар не відкритий або майже не відкритий. Покриття, що наносяться на частинки, можуть бути багатошаровими, причому кожен шар готують у системі з водними (на основі води) або органічними розчинниками і наносять послідовно до досягнення необхідного рівня покриття.

У цьому документі термін "терапевтичний ефект" означає ефект або дію активного інгредієнта, призначеного для діагностування, лікування, пом'якшення або попередження захворювання або впливу на структуру або будь-яку функцію організму.

Конкретні варіанти втілення цього винаходу проілюстровані в наведених нижче прикладах. Цей винахід не обмежується конкретними обмеженнями, зазначеними в цих прикладах.

ПРИКЛАДИ

Частинки фенілефрину з уповільненим вивільненням було розроблено для введення в рідкі й тверді лікарські форми. Частинки фенілефрину з уповільненим вивільненням можна використовувати для того, щоб підібрати тривалість дії відповідно до інших активних компонентів (зокрема знеболювальних), які можуть забезпечувати більш тривалу дію ніж фенілефрин. Такі активні компоненти включають, серед іншого, ацетамінофен, ібупрофен і напроксен, а також їхні солі й похідні.

Приклад 1. Приготування композиції, що містить вкриті оболонкою частинки фенілефрину з уповільненим вивільненням

Було підготовано композицію, що містить частинки фенілефрину, вкриті полімерним покриттям. Композиція, що забезпечує вивільнення фенілефрину протягом тривалого періоду часу, залишалася стабільною за 25 °C/60 % ВВ (відносної вологості) протягом 24 місяців і за 40 °C/75 % ВВ протягом 3 місяців. Багато гранульованих композицій фенілефрину втрачають стабільність із плином часу й зазнають значної деградації.

Партію 3,203 кг вкритих оболонкою частинок фенілефрину отримали відповідно до формули, наведеної в таблиці 1. У таблиці 1 представлено кількісний склад і склад на партію відповідно.

Таблиця 1.

Вкриті оболонкою частинки фенілефрину з уповільненим вивільненням¹

Компонент	Маса/одичина доза (мг)	Маса % (мас./мас.)	Маса/партія (кг)
Гідрохлорид фенілефрину USP	20,00	5,30	0,1699
Попередньо желатинізований модифікований крохмаль NF	91,22	24,17	0,7739
Дисперсія співполімерів етилакрилату й метилметакрилату (Eudragit® NE 30D) NF	134,66	35,68 ²	1,1427
Етилцелюлоза (Ethocel® Standard Premium 10) NF	45,33	12,01	0,3846
Ацетилтрибутилцитрат NF	9,06	2,40	0,0769
Магнію стеарат NF	9,06	2,40	0,0769
Водна дисперсія етилцелюлози (Aquacoat ECD®) ³ NF	66,27	17,56 ²	0,5625
Колоїдний діоксид кремнію NF	1,77	0,47	0,0150
Вода очищена ⁴ USP	---	---	---
Ацетон ⁴ NF	---	---	---
Ізопропіловий спирт ⁴ NF	---	---	---
ЗАГАЛОМ		100,00	3,203

1. Одичина доза частинок, що містить 20 мг гідрохлориду фенілефрину, становить приблизно 377,4 мг. Фактична маса залежить від визначеної аналітично кількості гідрохлориду фенілефрину в частинках.

2. Маса сухої речовини.

3. Містить етилцелюлозу, цетиловий спирт і лаурилсульфат натрію.

4. Очищену воду, ацетон і ізопропіловий спирт видаляють під час технологічної обробки.

Нашарування на частинки:

1. Очищену воду USP поміщали в контейнер відповідного розміру з нержавіючої сталі.

2. Обережно помішуючи, додавали дисперсію співполімеру етилакрилату NF й метилметакрилату NF (Eudragit® NE 30D).

3. Під час перемішування додавали гідрохлорид фенілефрину USP і перемішували.

4. Суміш, отриману на стадії 3, використовували для нанесення покриття (нашарування) на попередньо желатинізований модифікований крохмаль NF.

Сушіння й просівання:

5. Багатошарові частинки гідрохлориду фенілефрину/попередньо желатинізованого модифікованого крохмалю, отримані на стадії 4, висушували й просівали через сито № 20.

Нанесення покриття на багатошарові частинки за допомогою етилцелюлозного розчину для нанесення покриття:

6. До контейнера відповідного розміру під час обережного перемішування додавали такі компоненти (у порядку їхнього перерахування): ізопропіловий спирт USP, потім ацетон NF, потім ацетилтрибутилцитрат NF.

7. Помішуючи, додавали етилцелюлозу NF (Ethocel® Standard Premium 10) і перемішували до утворення прозорого розчину.

8. Помішуючи, до розчину додавали магнію стеарат.

9. Просіяні багатошарові частинки гідрохлориду фенілефрину/попередньо желатинізованого модифікованого крохмалю, отримані на стадії 5, покривали розчином, отриманим на стадії 8, із використанням відповідного апарата для нанесення покриття в киплячому шарі, обладнаного перегородкою Вурстера.

Затвердіння:

10. Частинки, отримані на стадії 9, витримували в печі для затвердіння.

Нанесення на частинки, вкриті Ethocel®, покриття Eudragit® NE30D і Aquacoat ECD®:

11. До контейнера відповідного розміру додавали Eudragit® NE30D, а потім очищену воду USP і водну дисперсію етилцелюлози NF (Aquacoat ECD®) і обережно перемішували.

12. Вкриті Ethocel® багатошарові частинки, отримані на стадії 10, покривали розчином для нанесення покриття з використанням відповідного апарата для нанесення покриття в киплячому шарі, обладнаного перегородкою Вурстера.

13. Вкриті частинки, отримані на стадії 12, перемішували з колоїдним діоксидом кремнію NF. Затвердіння:

14. Частинки, отримані на стадії 13, витримували в печі для затвердіння.

Аналіз на розчинення

5 Вкриті оболонкою частинки фенілефрину, отримані на стадії 14, аналізували на розчинення протягом 0–14 годин із використанням апарата, описаного у Фармакопеї США <Загальна стаття <711> Розчинення>, апарата II, обертальних лопатей, із детектуванням в УФ-діапазоні за 274 нм. Як середовище для розчинення використовували 750 мл 0,1 н. HCl протягом першої години, а потім 1000 мл 0,05 М фосфатно-натрієвого буферного розчину, pH 6,8, з другої до

10 чотирнадцятої години. Температура становила 37 °C, і швидкість обертання становила 50 об./хв. Розчинення показало, що відсоток вивільненого фенілефрину порівняно зі стандартом, приготованим при 100 % кількості фенілефрину в композиції, був нижче або на рівні 50 % через 1 годину, вище або на рівні 30 % через 3 години і вище або на рівні 50 % через 8 годин. Далі описано застосований спосіб, і результати наведено в таблиці 2 нижче.

15 Апарат для розчинення відповідно до способу USP (2 лопаті, 50 об./хв.)

1. Упевнитися, що температура середовища для розчинення досягла цільового значення (37 °C).

2. Відважити зразки в еквіваленті 45 мг гідрохлориду фенілефрину. Помістити зразки (на поверхню розчину середовища) у кожен посудину, що містить 750 мл 0,1 н. соляної кислоти, й розпочати випробування на розчинення за швидкості обертання лопатей 50 об./хв. Через 1 годину випробування в 0,1 н. соляній кислоті завершити вимірювання в часовій точці 1 година. Одразу перейти до стадії випробування в буферному середовищі шляхом додавання 250 мл 0,20 М триосновного фосфату натрію. Рівень pH буферного середовища становить 6,8±0,05.

20

3. Виміряти поглинання вивільненого гідрохлориду фенілефрину в середовищі з використанням оптоволоконної системи LEAP із вбудованими зондами для вимірювання в УФ-діапазоні за 274 нм.

25

4. Кількість розчиненого гідрохлориду фенілефрину можна визначити з використанням порівняння поглинання в УФ-діапазоні розчину досліджуваного зразка й розчину стандарту за довжини хвилі 274 нм. Кількість розчиненого гідрохлориду фенілефрину також можна визначити з використанням способу аналізу, наведеного нижче.

30

Таблиця 2.

Час (год.)	% розчинення
1	10 %–30 %
2	30 %–50 %
3	50 %–70 %
4	60 %–80 %
6	75 %–95 %
8	85 %–100 %
10	90 %–100 %
12	90 %–100 %
14	90 %–100 %

Спосіб аналізу

Приготування зразка

35 1. Точно зважити приблизно 1600 мг частинок гідрохлориду фенілефрину й помістити їх у мірну колбу на 200 мл. (Рекомендується додати 1 мл розчину 1 % оцтової кислоти/води для зволоження частинок, щоб уникнути утворення твердих грудочок).

2. Додати 70 мл розчину 1 % оцтової кислоти/ацетонітрилу; струшувати колбу на шейкері з платформою за низької швидкості протягом 1 години. Примітка: необхідно періодично повертати колбу з утворенням завихрення, щоб видалити частинки, які накопичилися над рівнем розчинника.

40

3. Додати в колбу приблизно 50 мл розчину 1 % оцтової кислоти/води й безперервно струшувати колбу за низької швидкості протягом 1 години.

4. Розвести до потрібного об'єму розчином 1 % оцтової кислоти/води й добре перемішати.

45 5. Профільтрувати аліквоту з використанням полівініліденового (PVDF) фільтра Millipore Millex із розміром пор 0,45 мкм. Перш ніж збирати фільтрат для додаткового розведення, необхідно видалити перші 1–2 мл фільтрату.

6. Відібрати піпеткою 6 мл фільтрату в мірну колбу на 50 мл, розвести до потрібного об'єму розчином 1 % оцтової кислоти/води й добре перемішати.

Аналіз фенілефрину

Ввести стандарти (0,05 мг/мл гідрохлориду фенілефрину в розчині 1 % оцтової кислоти/води) і зразки у відповідну систему ВЕРХ із параметрами, схожими до запропонованих нижче. Параметри можна змінювати з метою оптимізації хроматографії. Виконати аналіз визначення гідрохлориду фенілефрину з використанням порівняння площ піків розчинів досліджуваних зразків з площами піків розчину стандарту.

Умови ВЕРХ-хроматографії

Колонка	Phenomenex Luna SCX, довжина 100 мм, внутрішній діаметр (ВД) 4,6 мм, розмір частинок 5 мкм, розмір пор 100 ангстремів
Рухома фаза	25 мМ буферний розчин натрію ацетату тригідрат (рН 4,6): ацетонітрил (65: 35, об./об.)
Режим рухомої фази	Ізократний
Детектор	УФ, 214 нм
Швидкість потоку	2,0 мл/хв
Об'єм вводу	100 мкл
Температура колонки	Навколишнього середовища
Передбачуваний час аналізу	7 хвилин
Прибл. час утримання	РНЕ 5 хв

Спосіб аналізу продуктів деградації

Приготування зразка

2. Точно зважити приблизно 1600 мг частинок гідрохлориду фенілефрину й помістити їх у мірну колбу на 200 мл. (Рекомендується додати 1 мл розчину 1 % оцтової кислоти/води для зволоження частинок, щоб уникнути утворення твердих грудочок).

2. Додати 70 мл розчину 1 % оцтової кислоти/ацетонітрилу; струшувати колбу на шейкері з платформою за низької швидкості протягом 1 години. Примітка: необхідно періодично повертати колбу з утворенням завихрення, щоб видалити частинки, які накопичилися над рівнем розчинника.

3. Додати в колбу приблизно 50 мл розчину 1 % оцтової кислоти/води й безперервно струшувати колбу за низької швидкості протягом 1 години.

4. Розвести до потрібного об'єму розчином 1 % оцтової кислоти/води й добре перемішати.

5. Профільтрувати аліквоту з використанням полівініліденового (PVDF) фільтра Millipore Millex із розміром пор 0,45 мкм. Перш ніж збирати фільтрат для додаткового розведення, необхідно видалити перші 1–2 мл фільтрату.

6. Відібрати піпеткою 6 мл фільтрату в мірну колбу на 50 мл, розвести до потрібного об'єму розчином 1 % оцтової кислоти/води й добре перемішати.

Аналіз фенілефрину

Ввести стандарти (0,00025 мг/мл гідрохлориду фенілефрину в розчині 1 % оцтової кислоти/води) і зразки у відповідну систему ВЕРХ із параметрами, схожими до запропонованих нижче. Параметри можна змінювати з метою оптимізації хроматографії. Визначити кількість продуктів деградації гідрохлориду фенілефрину з використанням порівняння площ піків розчинів досліджуваних зразків із площами піків розчину стандарту.

Умови ВЕРХ-хроматографії

Колонка	Supelco Ascentis RP-Amide, довжина 250 мм, ВД 4,6 мм, розмір частинок 5 мкм, розмір пор 100 ангстремів
Рухома фаза	А: [100 мМ буферний розчин форміату амонію (рН 2,9): ацетонітрил (99: 1)] В: [100 мМ буферний розчин форміату амонію (рН 2,9): ацетонітрил (50: 50)]

Режим рухомої фази	Режим лінійного градієнта			
	Потік	Час (хвилин)	A (% об'єму)	B (% об'єму)
	1,0	0	100	0
	1,0	10	100	0
	1,0	13	91	9
	1,0	21	45	55
	1,0	38	25	75
	1,0	43	0	100
	1,0	44	100	0
	1,0	50	100	0
Детектор	УФ, 270 нм			
Об'єм вводу	100 мкл			
Температура колонки	Навколишнього середовища			
Передбачуваний час аналізу	50 хвилин			
Прибл. час утримання	4,6-ISOQUIN	5,4 хв		
	4,8-ISOQUIN	6,7 хв		
	PHE-ONE	9,4 хв		
	ЗНОВА	25,7 хв		

Приклад 2. Отримання вкритих оболонкою частинок резинату фенілефрину з уповільненим вивільненням

5 Частинки, що містять фенілефрин і катіонообмінну смолу, отримували й додатково покривали напівпроникною мембраною. Співвідношення кількостей інгредієнтів покриття, що може певною мірою варіюватися, може дорівнювати, наприклад, співвідношенню ацетат целюлози: гідроксипропілцелюлоза 2: 1, 3: 1, 4: 1 або 5: 1. Рівень покриття, що може певною мірою варіюватися, може становити 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 % або 20 % від маси вкритої оболонкою частинки. Більшість частинок у початковій катіонообмінній смолі мали розмір

10 частинок від приблизно 74 мкм до приблизно 177 мкм (мікронів). Частинки резинату фенілефрину, що забезпечують вивільнення фенілефрину протягом тривалого періоду часу, зберігали стабільність за 25 °C/60 % ВВ протягом 24 місяців і за 40 °C/75 % ВВ протягом 3 місяців. Багато гранульованих композицій фенілефрину втрачають стабільність із плином часу й зазнають значної деградації.

15 Партію 3,846 кг вкритих оболонкою частинок резинату фенілефрину отримали відповідно до формули, наведеної в таблиці 3. У таблицях 3 і 4 представлено кількісний склад і склад на партію відповідно.

Таблиця 3.

Кількісний склад вкритих оболонкою частинок резинату фенілефрину

Компонент	Формула А ¹ мг/одинаця	Формула В ¹ мг/одинаця	Маса % (мас./мас.)
Гідрохлорид фенілефрину USP	20,00	15,00	19,50 ²
Полістиролсульфонат натрію USP(більшість частинок мали розмір від приблизно 74 мкм до приблизно 177 мкм)	38,32	28,76	45,50
Ацетат целюлози NF	22,10	16,59	26,25
Гідроксипропілцелюлоза NF	7,37	5,53	8,75
Ацетон NF ³	--	--	--
Вода очищена USP ³	--	--	--

20 1. Одиничні дози частинок, що містять 20 мг (А) і 15 мг (В) гідрохлориду фенілефрину, становлять приблизно 84,2 мг і 63,2 мг відповідно. Фактична маса залежить від визначеної аналітично кількості гідрохлориду фенілефрину в частинках.

2. Кількість наведено для вільної основи (1 мг гідрохлориду фенілефрину еквівалентний 0,821 мг вільної основи фенілефрину).
3. Ацетон і очищену воду видаляють під час обробки.

Таблиця 4.

Склад на партію вкритих оболонкою частинок резинату фенілефрину

Компонент	Маса (кг)/партія	Маса % (мас./мас.)
Вільна основа фенілефрину ¹	0,750	19,5
Полістиролсульфонат натрію USP (розмір частинок від приблизно 74 мкм до приблизно 177 мкм)	1,750	45,5
Ацетат целюлози NF	1,0095	26,25
Гідроксипропілцелюлоза NF	0,3365	8,75
Ацетон NF ³	--	--
Вода очищена USP ³	--	--
Загалом	3,846	100,0

5

1. Один грам гідрохлориду фенілефрину еквівалентний 0,821 граму вільної основи фенілефрину.

2. Ацетон і очищену воду видаляють під час обробки.

10 Вкриті оболонкою частинки резинату фенілефрину отримували з використанням стадій обробки, наведених нижче.

Просівання:

1. Полістиролсульфонат натрію USP з частинками необхідного розміру пропускали через сито № 170 і збирали фракцію, що залишилася на ситі.

Промивання:

15 2. Полістиролсульфонат натрію USP, отриманий на стадії 1, диспергували в очищеній воді й перемішували.

3. Під час перемішування частину суспензії, отриманої на стадії 2, фільтрували й промивали очищеною водою USP. Фільтрування продовжували до видалення більшої частини води.

4. Смолу переносили до контейнера.

20 5. Стадії 3 і 4 повторювали до видалення всієї суспензії.

Навантаження лікарським засобом:

6. Очищену воду USP поміщали в контейнер відповідного розміру з нержавіючої сталі.

7. У контейнер під час перемішування додавали гідрохлорид фенілефрину й перемішували до його розчинення.

25 8. За безперервного перемішування додавали промиту смолу, отриману на стадії 5, і вмішували її в суспензію.

9. Під час перемішування частину суспензії, отриманої на стадії 8, відбирали й промивали очищеною водою USP. Фільтрування продовжували до видалення більшої частини води.

30 10. Очищений і профільтований резинат фенілефрину, отриманий на стадії 9, переносили до контейнера.

11. Стадії 9 і 10 повторювали, поки вся суспензія не була профільтована.

Сушіння:

12. Резинат фенілефрину висушували.

Приготування розчину для нанесення покриття:

35 13. Очищену воду USP і ацетон NF поміщали в контейнер відповідного розміру з нержавіючої сталі.

14. У контейнер повільно додавали гідроксипропілцелюлозу NF і перемішували до її розчинення. Повільно додавали ацетат целюлози NF і перемішували до його розчинення.

15. Додавали ацетон NF до необхідної маси розчину.

40 Нанесення покриття:

16. Резинат фенілефрину, отриманий на стадії 12, покривали розчином для нанесення покриття, отриманим на стадії 15, у відповідному апараті для нанесення покриття в киплячому шарі, обладнаному колоною Вурстера.

17. Вкритий оболонкою резинат фенілефрину завантажували в контейнер.

45 Сушіння:

18. Вкритий оболонкою резинат фенілефрину висушували.

Просівання:

19. Після сушіння вкритий оболонкою резинат фенілефрину просівали через сито № 40 (за стандартами США) і збирали фракцію, що проходила крізь сито.

Аналіз на розчинення

Вкриті оболонкою частинки резинату фенілефрину, отримані на стадії 19, аналізували на розчинення протягом 0–14 годин із використанням апарата, описаного у Фармакопеї США <Загальна стаття <711> Розчинення>, апарата II, обертальних лопатей, із детектуванням в УФ-діапазоні за 274 нм. Як середовище для розчинення використовували 750 мл 0,1 н. HCl протягом першої години й 1000 мл 0,05 М фосфатно-натрієвого буферного розчину, pH 6,8, із другої до чотирнадцятої години. Температура становила 37 °C, і швидкість обертання становила 50 об./хв. Розчинення показало, що відсоток вивільненого фенілефрину порівняно зі стандартом, приготованим при 100 % кількості фенілефрину в композиції, був нижче або на рівні 50 % через 1 годину, вище або на рівні 30 % через 3 години і вище або на рівні 50 % через 8 годин. Далі описано застосований спосіб, і результати наведено в таблиці 5 нижче.

Апарат 2 для розчинення відповідно до способу USP (лопаті), 50 об./хв.

1. Упевнитися, що температура середовища для розчинення досягла цільового значення.

2. Помістити зразок (на поверхню розчину середовища) у кожну посудину, що містить 750 мл 0,1 Н соляної кислоти, й розпочати випробування на розчинення за швидкості обертання лопатей 50 об./хв. Через 1 годину випробування в 0,1 н. соляній кислоті відібрати зразок, що відповідає 1 годині, і відразу перейти до стадії випробування в буферному середовищі шляхом додавання 250 мл 0,20 М триосновного фосфату натрію. Рівень pH буферного середовища повинен становити 6,8±0,05.

3. Відібрати по 10 мл розчинів із розчинюваними зразками з кожної посудини через 1 годину, 3 години, 6 годин (необов'язково) і 8 годин. Профільтрувати розчини зразків через повнопоточні фільтри Varian (10 мкм).

4. Кількість розчиненого фенілефрину можна визначити шляхом порівняння величини поглинання в УФ-діапазоні з відповідною величиною для розчину стандарту за довжини хвилі 274 нм. Кількість розчиненого фенілефрину також можна визначити з використанням способу аналізу фенілефрину.

5. Скоригувати кількість розчиненої речовини через 3, 6 і 8 годин шляхом додавання кількості речовини, відібраної в попередніх часових точках. Внести поправку на проміжний відбір зразків із застосуванням програми DISSL (або еквівалентної) або вручну.

Таблиця 5.

Час (год.)	% розчинення
1	20 %–40 %
2	40 %–60 %
3	50 %–70 %
4	60 %–80 %
6	75 %–95 %
8	80 %–100 %
10	90 %–100 %
12	90 %–100 %
14	90 %–100 %

Приклад 3. Аналіз розподілу частинок за розміром

Аналізували розподіл за розміром декількох партій смоли і частинок на основі смоли. Зразки включали (1) смолу Amberlite™ IRP69 від компанії The DOW Chemical Company, (2) ненавантажену смолу з вибраним розміром частинок (отримана способом А або способом В відповідно) і (3) навантажені частинки резинату (тобто ті, що містять фенілефрин). Для оцінки розподілу частинок за розміром аналізували зразки масою приблизно 75 грамів кожен із використанням аналізатора FMC Synttron Sieve (FMC Technologies, м. Х'юстон, штат Техас, США), налаштованого на 90 вольтів, протягом 11 хвилин. Сита обробляли шляхом легкого запилення стеаратом магнію, щоб уникнути злипання під час аналізу. Результати показано в таблицях 6 і 7.

Розподіл частинок за розміром можна аналізувати в меншому масштабі з використанням, наприклад, ультразвукового просіювача ATM L3P (Advantech Manufacturing, м. Нью Берлін, штат Вісконсин, США), який працює в режимі ультразвукових імпульсів, у поєднанні з механічним перемішуванням для забезпечення ефективного розділення частинок.

Таблиця 6.

Аналіз розподілу ненавантаженої смоли за
розміром частинок "як є" і після відбору способами А і В

Сито	Розмір	AL IRP69 Партія 1 ¹	AL IRP69 Партія 2 ¹	Партія 1 Спосіб А ²	Партія 2 Спосіб А ²	Партія 3 Спосіб В ³	Партія 4 Спосіб В ³
80	177 мкм	0,1 %	0,2 %	0,1 %	0,1 %	0,2 %	0,0 %
100	149 мкм	0,2 %	0,3 %	0,4 %	0,4 %	2,0 %	0,2 %
120	125 мкм	0,8 %	0,9 %	3,4 %	3,4 %	19,8 %	14,5 %
140	105 мкм	1,8 %	1,7 %	13,3 %	15,1 %	35,0 %	34,1 %
200	74 мкм	23,2 %	18,2 %	80,9 %	79,4 %	41,7 %	50,4 %
325	44 мкм	38,1 %	37,4 %	1,7 %	1,5 %	1,3 %	0,8 %
PAN	0 мкм	35,8 %	41,4 %	0,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
	> 149 мкм	0,4 %	0,5 %	0,6 %	0,5 %	2,2 %	0,2 %
	< 74 мкм	73,9 %	78,7 %	1,8 %	1,5 %	1,3 %	0,8 %
	> 44 мкм	64,2 %	58,6 %	99,9 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
	74–177 мкм	26,0 %	21,1 %	98,1 %	98,4 %	98,6 %	99,1 %
	74–125 мкм	24,9 %	19,9 %	94,2 %	94,6 %	76,8 %	84,5 %
	D ₁₀ (мкм) ⁴	7,7	7,0	76,7	76,8	79,6	78,9
	D ₅₀ (мкм) ⁴	53,4	49,6	91,1	91,6	108,7	104,1
	D ₉₀ (мкм) ⁴	94,4	91,9	115,5	116,6	139,0	132,4
	Середн. (мкм)	54,8	51,5	94,4	94,6	108,8	105,0

1. Amberlite™ IRP69, наявний у продажу "як є".
 2. Amberlite™ IRP69 після відбору за розміром частинок відповідно до способу А.
 3. Amberlite™ IRP69 після відбору за розміром частинок відповідно до способу В.
 5 4. D₁₀, D₅₀ і D₉₀, визначені з використанням роботи GRADISTAT, Blott, S.J. and Pye, K. (2001) GRADISTAT: a grain size distribution and statistics package for the analysis of unconsolidated sediments. Earth Surface Processes and Landforms 26, 1237–1248.

Таблиця 7.

Аналіз розподілу навантаженої смоли за розміром частинок після відбору способами А і В

Сито	Розмір	Партія 1 Спосіб А ¹	Партія 2 Спосіб А ¹	Партія 3 Спосіб В ²	Партія 4.1 Спосіб В ²	Партія 4.2 Спосіб В ²	Партія 4.3 Спосіб В ²	Партія 4.4 Спосіб В ²
80	177 мкм	0,2 %	0,2 %	0,7 %	0,1 %	0,0 %	0,1 %	0,1 %
100	149 мкм	1,1 %	1,2 %	6,0 %	1,0 %	1,0 %	1,1 %	1,5 %
120	125 мкм	7,5 %	8,1 %	34,4 %	33,8 %	33,1 %	34,9 %	36,6 %
140	105 мкм	24,5 %	32,3 %	36,5 %	36,7 %	38,1 %	36,1 %	33,2 %
200	74 мкм	65,8 %	53,1 %	22,1 %	27,7 %	27,2 %	26,8 %	25,4 %
325	44 мкм	0,9 %	4,2 %	0,2 %	0,8 %	0,6 %	1,0 %	2,6 %
PAN	0 мкм	0,0 %	1,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,1 %	0,7 %
	> 149 мкм	1,3 %	1,4 %	6,7 %	1,1 %	1,0 %	1,1 %	1,5 %
	< 74 мкм	0,9 %	5,1 %	0,2 %	0,8 %	0,7 %	1,1 %	3,3 %
	> 44 мкм	100,0 %	99,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	99,9 %	99,3 %
	74–177 мкм	98,9 %	94,6 %	99,1 %	99,2 %	99,3 %	98,8 %	96,7 %
	74–125 мкм	90,3 %	85,3 %	58,6 %	64,3 %	65,3 %	62,9 %	58,6 %
	D ₁₀ (мкм) ³	77,7	76,4	86,4	83,2	83,5	83,1	81,2
	D ₅₀ (мкм) ³	96,1	99,5	119,8	116,3	116,2	116,8	117,4
	D ₉₀ (мкм) ³	123,9	124,7	146,5	142,3	142,1	142,5	143,1
	Середн. (мкм)	99,8	99,9	120,2	115,3	115,3	115,5	114,7

- 10 1. Amberlite™ IRP69 після відбору за розміром частинок відповідно до способу А.
 2. Amberlite™ IRP69 після відбору за розміром частинок відповідно до способу В.

3. D_{10} , D_{50} і D_{90} , визначені з використанням роботи GRADISTAT, Blott, S.J. and Pye, K. (2001) GRADISTAT: a grain size distribution and statistics package for the analysis of unconsolidated sediments. Earth Surface Processes and Landforms 26, 1237–1248.

5 Спостерігали вплив співвідношення лікарський засіб-смола на ефективність навантаження лікарським засобом. Результати показано нижче в таблицях 8 і 9.

Таблиця 8

Вплив співвідношення лікарський засіб-смола на спосіб навантаження лікарським засобом для показових партій навантаження лікарським засобом

Партія	Діапазон розмірів (мкм)	Смола (кг)	Час перемішування (год.)	Співвідношення лік. засіб-смола (суспензія)	Вільна основа фенілефрину (% мас./мас.) у резинаті	Ефективність навантаження (%) резинату	Співвідношення лік. засіб-смола (резинат)
Партія 4 Спосіб В (таблиця 6)	75–150	10,000	4,5	0,90: 1	33,46	67,8 %	0,50: 1
Партія 3 Спосіб В (таблиця 6)	75–150	8,798	3,0	0,75: 1	31,19	73,8 %	0,45: 1
Партія 4 Спосіб В (таблиця 6)	75–150	10,000	3,0	0,55: 1	27,39	83,8 %	0,38: 1
Партія 4 Спосіб В (таблиця 6)	75–150	10,000	3,0	0,55: 1	26,99	82,1 %	0,37: 1
Партія 4 Спосіб В (таблиця 6)	75–150	10,000	3,0	0,55: 1	28,03	86,5 %	0,39: 1
Партія 4 Спосіб В (таблиця 6)	75–150	9,000	3,0	0,55: 1	27,62	84,8 %	0,38: 1
Партія 4 Спосіб В (таблиця 6)	75–150	9,000	3,0	0,55: 1	27,74	85,3 %	0,38: 1
Більший розмір частинок	212–420	0,500	3,0	0,69: 1	30,36	76,7 %	0,44: 1
Більший розмір частинок	212–420	4,551	3,0	0,55: 1	27,80	85,5 %	0,39: 1
Більший розмір частинок	212–420	4,750	3,0	0,55: 1	27,97	86,2 %	0,39: 1

Таблиця 9

Зведені дані щодо впливу співвідношення
лікарський засіб-смола на спосіб навантаження лікарським засобом

Діапазон розмірів (мкм)	Час перемішування (год.)	Співвідношення лік. засіб-смола (суспензія) ¹	Вільна основа фенілефрину (%) у резинаті	Ефективність навантаження (%) резинату	Співвідношення лік. засіб-смола (резинат)	Примітка (-и)
75–150	3,0	0,55: 1	27,55	84,5 %	0,38: 1	Середнє для 5 партій
	3,0	0,75: 1	31,19	73,8 %	0,45: 1	
	4,5	0,90: 1	33,46	67,8 %	0,50: 1	
212–420	3,0	0,55: 1	27,89	85,8 %	0,39: 1	Середнє для 2 партій
	3,0	0,69: 1	30,36	76,7 %	0,44: 1	

1. На основі гідрохлориду фенілефрину в суспензії.

2. На основі вільної основи фенілефрину.

5 Спосіб аналізу фенілефрину — вимірювання для таблиць 8 і 9

Приготування зразка

1. Точно зважити відповідну кількість вкритого оболонкою зразка резинату фенілефрину (що містить еквівалент 25 мг гідрохлориду фенілефрину) і помістити зважений зразок у мірну колбу на 500 мл.

10 2. Додати 400 мл розріджувача (1 н. HCl); струшувати колбу на шейкері з платформою за низької швидкості протягом принаймні 2 годин.

3. Щоб частинки не накопичувалися над рівнем розчинника, періодично змивати розріджувачем тверді частинки в розчин.

4. Довести до потрібного об'єму розріджувачем і добре перемішати.

15 5. Профільтрувати аліквоту з використанням шприцевого фільтра PVDF Millipore Millex із розміром пор 0,45 мкм або еквівалентного. Видалити перші приблизно 5 мл фільтрату перш ніж збирати залишок у флакон для аналізу ВЕРХ.

Аналіз фенілефрину

20 Ввести стандарти (0,05 мг/мл гідрохлориду фенілефрину в 1 н. HCl) і зразки у відповідну систему ВЕРХ за умовами, схожими до запропонованих нижче. Параметри можна змінювати з метою оптимізації хроматографії. Аналітичні результати вважаються достовірними, якщо система відповідає вимогам придатності.

Умови ВЕРХ-хроматографії

Колонка	Phenomenex Luna SCX, довжина 100 мм, ВД 4,6 мм, розмір частинок 5 мкм, розмір пор 100 ангстремів
Рухома фаза	25 mM буферний розчин натрію ацетату тригідрат (pH 4,6): ацетонітрил (65: 35, об./об.)
Режим рухомої фази	Ізократний
Детектор	УФ, 214 нм
Швидкість потоку	2,0 мл/хв
Об'єм вводу	100 мкл
Температура колонки	Навколишнього середовища
Передбачуваний час аналізу	7 хвилин
Прибл. час утримання	РНЕ 5 хв

25

Приклад 4. Аналіз на розчинення матеріалу, отриманого у ФК дослідженні

Вкриті оболонкою частинки резинату фенілефрину, використовувані в першому ФК дослідженні, другому ФК дослідженні й ФД дослідженні з прикладу 5, аналізували на

розчинення протягом від нуля до 8 годин із використанням способу, описаного в прикладі 2. Результати показано нижче в таблиці 10А.

Таблиця 10А.

Аналіз на розчинення (50 об./хв)

Часова точка	Зразок вкритого оболонкою резинату фенілефрину з ФК дослідження 1 і ФК дослідження 2 Рівень покриття 35 % 3: 1 ацетат целюлози NF гідроксипропілцелюлоза NF (n=6) % вивільнення	Зразок вкритого оболонкою резинату фенілефрину з ФД дослідження Рівень покриття 40 % 3: 1 ацетат целюлози NF гідроксипропілцелюлоза NF (n=6) % вивільнення
1 година	20–40 %	20–40 %
3 години	50–70 %	50–70 %
6 годин	75–95 %	75–95 %
8 годин	80–100 %	80–100 %

- 5 Вкриті оболонкою частинки резинату фенілефрину, використовувані в першому ФК дослідженні, другому ФК дослідженні й ФД дослідженні з прикладу 5, також аналізували на розчинення протягом від нуля до 8 годин із використанням способу, описаного нижче. Результати показано нижче в таблиці 10В.

Апарат 2 для розчинення відповідно до способу USP (лопаті), 75 об./хв.

- 10 1. Упевнитися, що температура середовища для розчинення досягла цільового значення.
2. Помістити зразок (безпосередньо в розчин середовища з використанням відповідної пробірки) у кожную посудину, що містить 750 мл 0,1 н. соляної кислоти, й розпочати випробування на розчинення за швидкості обертання лопатей 75 об./хв. Через 1 годину випробування в 0,1 н. соляній кислоті відібрати зразок, що відповідає 1 годині, і відразу перейти
- 15 до стадії випробування в буферному середовищі шляхом додавання 250 мл 0,20 М триосновного фосфату натрію. Рівень рН буферного середовища повинен становити $6,8 \pm 0,05$.
3. Відібрати по 10 мл розчинів із розчинюваними зразками з кожної посудини через 1 годину, 3 години, 6 годин (необов'язково) і 8 годин. Профільтрувати розчини зразків через повнопоточні фільтри Varian (10 мкм).
- 20 4. Визначити кількість розчиненого фенілефрину шляхом порівняння величини поглинання в УФ-діапазоні з відповідною величиною для розчину стандарту за довжини хвилі 274 нм.
- Кількість розчиненого фенілефрину також можна визначити з використанням способу аналізу фенілефрину.
- 25 5. Скоригувати кількість розчиненої речовини через 3, 6 і 8 годин шляхом додавання кількості речовини, відібраної в попередніх часових точках. Внести поправку на проміжний відбір зразків із застосуванням програми DISSL (або еквівалентної) або вручну.

Таблиця 10В.

Аналіз на розчинення (75 об./хв)

Часова точка	Зразок вкритого оболонкою резинату фенілефрину з ФК дослідження 1 і ФК дослідження 2 Рівень покриття 35 % 3: 1 ацетат целюлози NF гідроксипропілцелюлоза NF (n=6) % вивільнення	Зразок вкритого оболонкою резинату фенілефрину з ФД дослідження Рівень покриття 40 % 3: 1 ацетат целюлози NF гідроксипропілцелюлоза NF (n=6) % вивільнення
1 година	20–40 %	20–40 %
3 години	70–90 %	65–85 %
6 годин	80–100 %	80–100 %
8 годин	90–100 %	90–100 %

Аналіз на стабільність

Вкриті оболонкою частинки резинату фенілефрину, використовувані в першому ФК дослідженні й другому ФК дослідженні з прикладу 5, аналізували на стабільність після зберігання протягом 1 місяця за 25 °C і відносної вологості 60 %, а також після зберігання протягом 1 місяця за 40 °C і відносної вологості 75 %. Для всіх зразків рівні 3-гідроксибензальдегіду були нижче або на рівні 0,5 %; рівні ізомеру фенілефрину 4,6 (N-метил-4, 6-дигідрокси-1,2,3,4-тетрагідроксиізохінолону HCL) і ізомеру фенілефрину 4,8 (N-метил-4, 8-дигідрокси-1,2,3,4-тетрагідроксиізохінолону HCL) були нижче або на рівні 2,0 %. Загальна кількість продукту деградації, визначена відносно фенілефрину, через 1 місяць зберігання в кожному середовищі була нижче або на рівні 2,0 %.

Спосіб аналізу продуктів деградації

Підготовка зразків для способу аналізу продуктів деградації

1. Точно зважити відповідну кількість вкритого оболонкою зразка резинату фенілефрину (що містить еквівалент 25 мг гідрохлориду фенілефрину) і помістити зважений зразок у мірну колбу на 500 мл.

2. Додати 400 мл розріджувача (1 н. HCl); струшувати колбу на шейкері з платформою за низької швидкості протягом принаймні 2 годин.

3. Щоб частинки не накопичувалися над рівнем розчинника, періодично змивати розріджувачем тверді частинки в розчин.

4. Довести до потрібного об'єму розріджувачем і добре перемішати.

5. Профільтрувати аліквоту з використанням шприцевого фільтра PVDF Millipore Millex із розміром пор 0,45 мкм або еквівалентного. Видалити перші приблизно 5 мл фільтрату перш ніж збирати залишок у флакон для аналізу ВЕРХ.

Аналіз фенілефрину для способу аналізу продуктів деградації

Ввести стандарти (0,00025 мг/мл гідрохлориду фенілефрину в 1 н. HCl) і зразки у відповідну систему ВЕРХ за умовами, схожими до запропонованих нижче. Параметри можна змінювати з метою оптимізації хроматографії. Аналітичні результати вважаються достовірними якщо система відповідає вимогам придатності.

Умови ВЕРХ-хроматографії

Колонка	Supelco Ascentis RP-Amide, довжина 250 мм, ВД 4,6 мм, розмір частинок 5 мкм, розмір пор 100 ангстремів		
Рухома фаза	А: [100 мМ буферний розчин форміату амонію (рН 2,9): ацетонітрил (99: 1)] В: [100 мМ буферний розчин форміату амонію (рН 2,9): ацетонітрил (50: 50)]		
Режим рухомої фази	Режим лінійного градієнта		
	Потік	Час (хвилин)	В
			(% об'єму)
			(% об'єму)
	1,0	0	100
	1,0	10	100
	1,0	13	91
	1,0	21	45
	1,0	38	25
	1,0	43	0
	1,0	44	100
	1,0	50	0
Детектор	УФ, 270 нм		
Об'єм вводу	100 мкл		
Температура колонки	Навколишнього середовища		
Передбачуваний час аналізу	50 хвилин		
Прибл. час утримання	4,6-ISOQUIN	5,4 хв	
	4,8-ISOQUIN	6,7 хв	
	PHE-ONE	9,4 хв	
	ЗНОБА	25,7 хв	

Приклад 5. Клінічні дослідження

Проводили два фармакокінетичних (ФК) дослідження й одне фармакодинамічне (ФД) дослідження.

А. Перше ФК дослідження

Пілотне дослідження проводили за участі шістнадцятьох суб'єктів із метою визначення фармакокінетичного профілю, біодоступності й метаболізму вкритих оболонкою частинок фенілефрину з уповільненим вивільненням із прикладу 1 і вкритих оболонкою частинок резинату фенілефрину з уповільненим вивільненням із прикладу 2. Суб'єктам призначали по чотири періоди лікування після нічного голодування. Між цими чотирма періодами був семиденний період вимивання. В обох випадках вкриті оболонкою частинки, еквівалентні дозі 20 мг гідрохлориду фенілефрину, вводили здоровим суб'єктам у складі яблучного пюре. Окрім того, оцінювали комбінацію частинок резинату фенілефрину з уповільненим вивільненням із прикладу 2 і наявної в продажу рідкої композиції зі швидким вивільненням. При комбінованому лікуванні вкриті оболонкою частинки резинату фенілефрину, еквівалентні дозі 15 мг гідрохлориду фенілефрину, вводили у складі яблучного пюре, а 10 мл рідкої композиції, еквівалентні дозі 5 мг гідрохлориду фенілефрину, вводили пероральним шприцом.

Вкриті оболонкою частинки фенілефрину з уповільненим вивільненням із прикладу 1 і вкриті оболонкою частинки резинату фенілефрину з уповільненим вивільненням із прикладу 2 порівнювали з протинабряковим лікарським засобом для носа Sudafed PE® для дітей, що не викликає сонливості, (2,5 мг/5 мл гідрохлориду фенілефрину) від компанії McNeil-PPC, Inc. У таблиці 11 зведено результати лікування в першому ФК дослідженні.

Таблиця 11.

Група лікування	Загальна доза за 8 годин
А (тест)	Вкриті оболонкою частинки резинату фенілефрину УВ, що містять 20 мг фенілефрину
В (тест)	Вкриті оболонкою частинки гідрохлориду фенілефрину УВ, що містять 20 мг фенілефрину
С (тест)	Вкриті оболонкою частинки резинату фенілефрину УВ, що містять 15 мг фенілефрину, і рідка композиція гідрохлориду фенілефрину ШВ*, що містить 5 мг фенілефрину
Д (еталон)	Рідка композиція гідрохлориду фенілефрину ШВ, що містить 10 мг фенілефрину

* Одинична доза вкритих оболонкою частинок резинату фенілефрину УВ, що становить приблизно 84,2 мг, є еквівалентною дозі 20 мг гідрохлориду фенілефрину. Одинична доза вкритих оболонкою частинок резинату фенілефрину УВ, що становить приблизно 63,2 мг, є еквівалентною дозі 15 мг гідрохлориду фенілефрину, і цю останню одиничну дозу вводили разом із 10 мл рідкої композиції фенілефрину 2,5 мг/5 мл у загальній дозі, еквівалентній 20 мг гідрохлориду фенілефрину.

Вкриті оболонкою частинки резинату фенілефрину УВ і частинки гідрохлориду фенілефрину УВ вводили перорально після додавання відміряної кількості в чашку 118 мл (4 унції) з яблучним пюре безпосередньо перед введенням. Ці одиничні дози ковтали, не розжовуючи, і запивали 240 мл води. Рідку композицію гідрохлориду фенілефрину вводили перорально з використанням перорального шприца. Для стандартизації умов дозування еталонного варіанта лікування після першої з двох пероральних доз по 10 мг рідкої композиції слідувала чашка 118 мл (4 унції) з яблучним пюре й 240 мл води.

Серію зразків крові збирали в пробірки K3-EDTA в конкретні часові точки через 8 або 16 годин після введення дози.

В. Друге ФК дослідження

Друге пілотне дослідження проводили з метою: (i) визначення того, чи може доза 30 мг фенілефрину забезпечити схожі максимальні концентрації лікарського засобу в порівнянні з двома дозами по 10 мг фенілефрину зі швидким вивільненням, введенними з різницею в 4 години; і (ii) оцінити ФК профіль УВ і біодоступність 20 мг фенілефрину й 1300 мг ацетамінофену.

Друге пілотне дослідження проводили за участі двадцяти суб'єктів із метою визначення фармакокінетичних профілів, біодоступності й метаболізму (1) комбінації (а) вкритих оболонкою частинок резинату фенілефрину з уповільненим вивільненням із прикладу 2, еквівалентних 15 мг гідрохлориду фенілефрину, (b) 10 мл рідкої композиції, еквівалентних дозі 5 мг гідрохлориду

- 5 фенілефрину, і (с) 1300 мг ацетамінофену з уповільненим вивільненням; (2) комбінації (а) вкритих оболонкою частинок резинату фенілефрину з уповільненим вивільненням із прикладу 2, еквівалентних 22,55 мг гідрохлориду фенілефрину, і (b) рідкої композиції фенілефрину, еквівалентної дозі 7,5 мг гідрохлориду фенілефрину; (3) комбінації (а) рідкої композиції фенілефрину, еквівалентної дозі 20 мг гідрохлориду фенілефрину, і (b) 1300 мг ацетамінофену з уповільненим вивільненням; і (4) рідкої композиції фенілефрину, еквівалентної дозі 20 мг гідрохлориду фенілефрину. У таблиці 12 зведено результати лікування в другому ФК дослідженні.

Таблиця 12.

Група лікування	Загальна доза за 8 годин
A (тест)	Вкритий оболонкою резинат фенілефрину УВ, що містить 15 мг фенілефрину, і рідка композиція гідрохлориду фенілефрину ШВ, що містить 5 мг фенілефрину й 1300 мг ацетамінофену УВ*
B (тест)	Вкритий оболонкою резинат фенілефрину УВ, що містить 22,5 мг фенілефрину, і рідка композиція гідрохлориду фенілефрину ШВ, що містить 7,5 мг фенілефрину
C (еталон)	Рідка композиція гідрохлориду фенілефрину ШВ, що містить 20 мг фенілефрину й 1300 мг ацетамінофену УВ
D (еталон)	Рідка композиція гідрохлориду фенілефрину ШВ, що містить 20 мг фенілефрину

10 * Композиція ацетамінофену з уповільненим вивільненням у таблетках являла собою гранульовану композицію, що є наявною в продажу як Tylenol® Arthritis.

15 Серію зразків крові збирали в пробірки K3-EDTA в конкретні часові точки через 12 або 20 годин.

Результати

Результати ФК досліджень продемонстровані на Фіг. 1–11 і в таблиці 13 нижче.

Таблиця 13.

Порівняння середніх параметрів першого ФК дослідження

	A (20 мг резинату фенілефрину)	B (20 мг гідрохлориду фенілефрину)	C (5 ШВ + 15 мг резинату УВ)	D (10 мг ШВ кожні 4 години x 2 дози)
ППК* (пг-год./мл)	1241,7	1162,6	1237,8	1162,5
C _{max} (пг/мл)	208,4	219,4	230,8	458
T _{max} (год.)	2,5	2,8	1,97	T _{max} 1=0,36
				T _{max} 2=4,54

20 Примітка. Варіанти лікування A, B і C = ППК протягом 16 годин. Варіант лікування D = ППК протягом 8 годин.

Цифри округлено.

У цілому результати свідчать про наступне:

25 Для суміші УВ-ШВ, що містить 20 мг фенілефрину, C_{max} становила 50 % від відповідного значення для 10 мг дози ШВ, а ППК_{неск.} була на 15 % вищою ніж для двох 10 мг доз ШВ (20 мг).

Для суміші УВ-ШВ, що містить 30 мг фенілефрину, C_{max} становила 85 % від відповідного значення для 10 мг дози ШВ, а ППК_{неск.} була на 61 % вищою ніж для двох 10 мг доз ШВ (20 мг).

Для суміші УВ-ШВ, що містить 20 мг фенілефрину й 1300 мг ацетамінофену, Стах становила 80 % від відповідного значення для 10 мг дози фенілефрину ШВ, а ППКнеск. була на 22 % вищою ніж для двох 10 мг доз ШВ (20 мг).

Отримані результати свідчать про те, що композиція цього винаходу забезпечує ефективність протягом тривалого періоду часу.

Ці результати також свідчать про те, що композиція цього винаходу за тривалістю може відповідати ацетамінофену з уповільненим вивільненням.

Результати також свідчать про те, що доступність фенілефрину зросла, і ФК профіль фенілефрину покращився порівняно з відповідними показниками для 10 мг дози фенілефрину зі швидким вивільненням, коли фенілефрин поєднують з ацетамінофеном. Це може бути пов'язано з конкурентним характером метаболізму в стінці кишечника, який призводить до підвищеного поглинання фенілефрину й не впливає на ацетамінофен; і з композицією з уповільненим вивільненням, яка забезпечує більше поглинання фенілефрину внаслідок уникнення метаболізму в стінці кишечника в нижніх відділах ШКТ.

С. Фармакодинамічне дослідження

Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження проводили з метою визначення ефективності композицій фенілефрину й фенілефрину-ацетамінофену з уповільненим вивільненням у суб'єктів із набряком і больовими симптомами, викликаними інфекціями верхніх дихальних шляхів. Оцінювали й порівнювали з плацебо дозу УВ 30 мг, дозу ШВ 45 мг і дозу УВ 30 мг, яка вводиться спільно з 1300 мг ацетамінофену. У кожному прикладі використовували вкриті оболонкою частинки резинату фенілефрину УВ за цим винаходом. У порівнянні з плацебо кожна з дози УВ 30 мг, дози ШВ 45 мг і дози УВ 30 мг, яка вводиться спільно з 1300 мг ацетамінофену, продемонстрували добрі показники за шкалою тяжкості для (1) закладеності/набряку носа; (2) тиску/чутливості синуса; і (3) відчуття тяжкості в голові протягом 0–12 годин у 1-й день.

Наведені вище приклади не обмежують обсяг цього винаходу, який можна визначити за формулою винаходу. Зокрема, з огляду на викладений вище винахід, фахівцям у цій галузі відомі різні еквіваленти й заміщення, які розглядаються як такі, що охоплюються цим винаходом.

Бібліографічний опис

Blackledge HM, O'Farrell J, Minton NA, et al. The effect of therapeutic doses of paracetamol on sulphur metabolism in man. *Hum Exp Toxicol* 1991 May; 10(3): 159–65.

Court MH, Duan SX, Von Moltke LL, et al. Interindividual variability in acetaminophen glucuronidation by human liver microsomes: Identification of relevant acetaminophen UDP-glucuronosyltransferase isoforms. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299(3):998–1006.

Empey DW and Medder KT. Nasal Decongestants. *Drugs* 1981; 21:438–443.

Hengstmann JH, Goronzy J. Pharmacokinetics of 3H-phenylephrine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 21:335–341.

Hoffman BB. Chapter 10: Catecholamines, Sympathomimetic Drugs, and Adrenergic Receptor Antagonists. In: Goodman & Gilman's *The Pharmacologic Basis of Therapeutics* — 10th Ed. Hardman JG and Limbird LE, eds. McGraw-Hill, Medical Publishing Division, USA, 2001.

Ibrahim KE, Midgley JM, Crowley IR, and Willaims CM. The mammalian metabolism of R-(-)-m-syneprine. *J Pharm Pharmacol*. 1983; 35:144–147.

Johnson DA, Hricik JG. The pharmacology of α -adrenergic decongestants. *Pharmacother* 1993; 13:110S–115S.

Koch-Weser J. Medical Intelligence: Drug Therapy. *N Engl J Med* 1976 Dec 2; 295(23):1297–1300.

Manyike PT, Kharasch ED, Kalhorn TF, et al. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther* 2000 Mar; 67(3):275–282.

Miners JO, Atwood J, Birkett DJ. Influence of sex and oral contraceptive steroids on paracetamol metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16:503–509.

Miners JO, Osborne NJ, Tonkin AL, et al. Perturbation of paracetamol urinary metabolic ratios by urine flow rate. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34:359–362.

Mitchell JR, Thorgerirsson SS, Potter WZ, et al. Acetaminophen-induced injury: Protective role of glutathione in man and rationale for therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16:676–684.

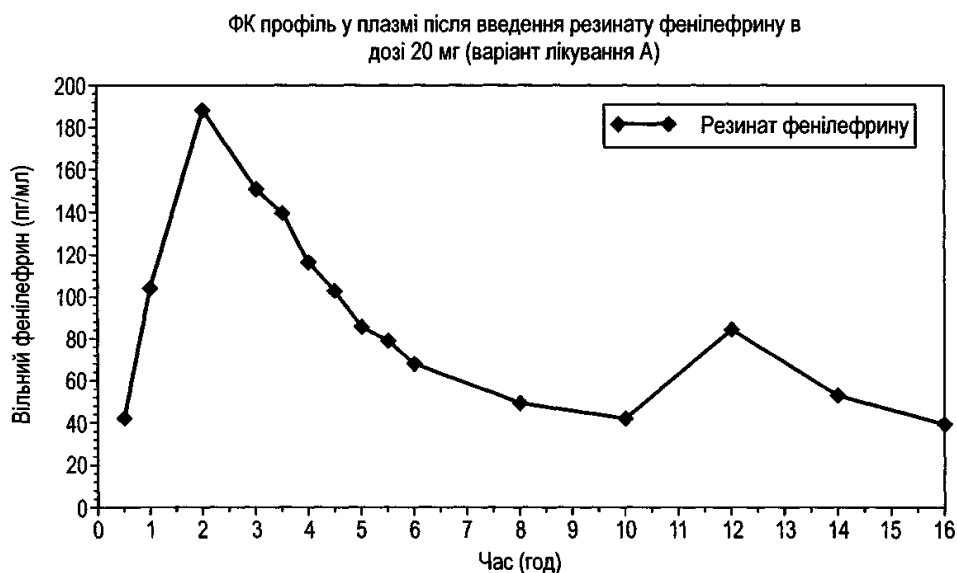
Slattery JT, McRorie TI, Reynolds R, et al. Lack of effect of cimetidine on acetaminophen disposition in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1989 Nov; 46(5):591–597.

Suzuki O, Matsumoto T, Oya M, Katsumata Y. Oxidation of synephrine by type A and type B monoamine oxidase. *Experientia* 1979; 35:1283–1284.

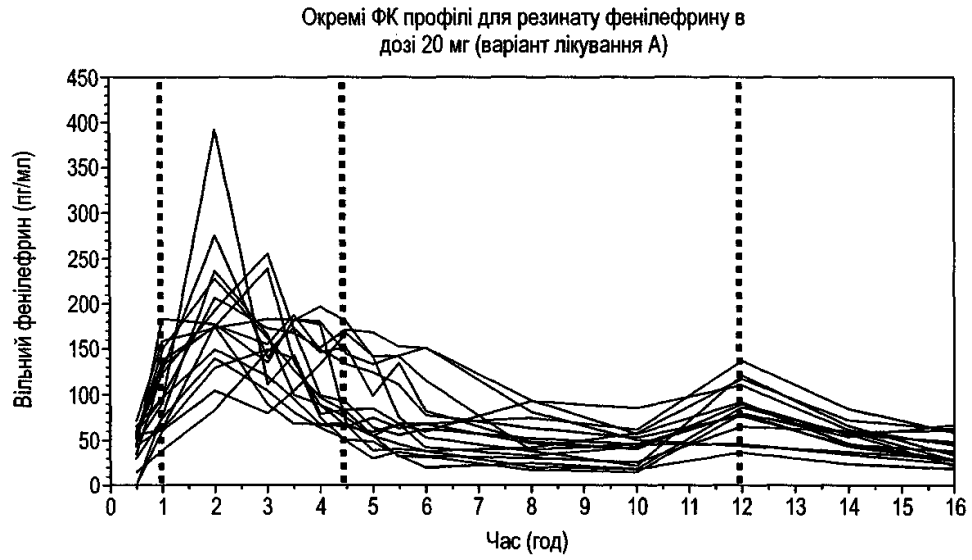
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Частинка з уповільненим вивільненням, де вказана частинка з уповільненим вивільненням містить крохмаль, фенілефрин і співполімер етилакрилату й метилметакрилату, причому вказаний крохмаль, фенілефрин і співполімер етилакрилату й метилметакрилату покриті принаймні двома шарами покриття, де перший шар покриття містить етилцелюлозу, ацетилтрибутилцитрат і магнію стеарат, і другий шар покриття містить співполімер етилакрилату і метилметакрилату, і водну дисперсію етилцелюлози.
2. Частинка з уповільненим вивільненням за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказана частинка з уповільненим вивільненням стабільна при 25 °С/відносній вологості 60 % протягом 24 місяців і при 40 °С/відносній вологості 75 % протягом 3 місяців.
3. Композиція, яка містить частинки з уповільненим вивільненням за п. 1 або п. 2, де вказана композиція містить вказані нижче інгредієнти:

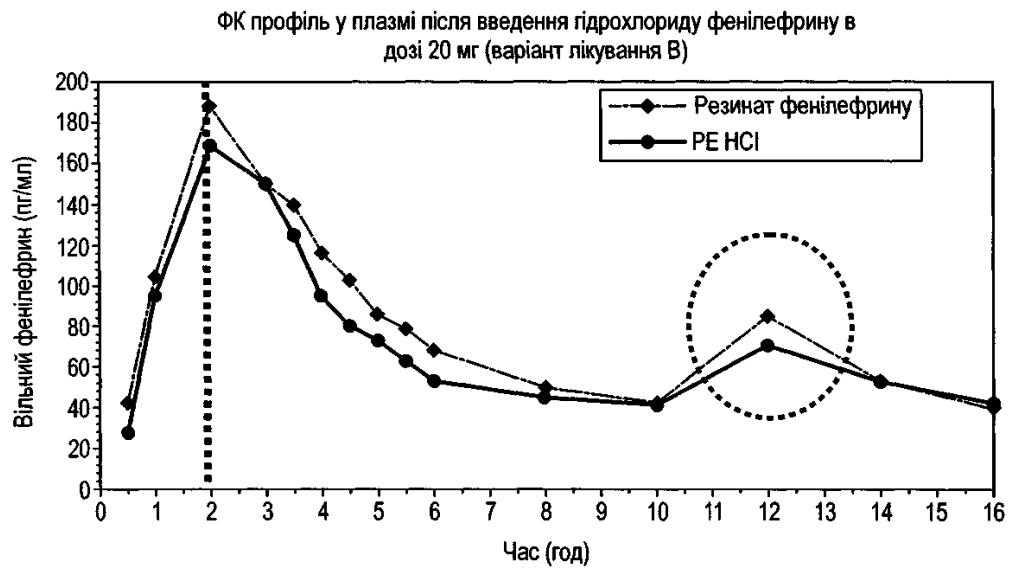
Компонент	Маса/Стандартна доза (мг)	Мас. % (по масі)
Фенілефрин HCl	20,00	5,30
Прежелатинізований модифікований крохмаль	91,22	24,17
Дисперсія співполімеру етилакрилату і метилметакрилату	134,66	35,68
Етилцелюлоза	45,33	12,01
Ацетилтрибутилцитрат	9,06	2,40
Стеарат магнію	9,06	2,40
Дисперсія етилцелюлози, цетилового спирту і лаурилсульфату натрію	66,27	17,56
Колоїдний діоксид кремнію	1,77	0,47
Очищена вода	-	-
Ацетон	-	-
Ізопропіловий спирт	-	-
Разом		100,00



ФІГ. 1

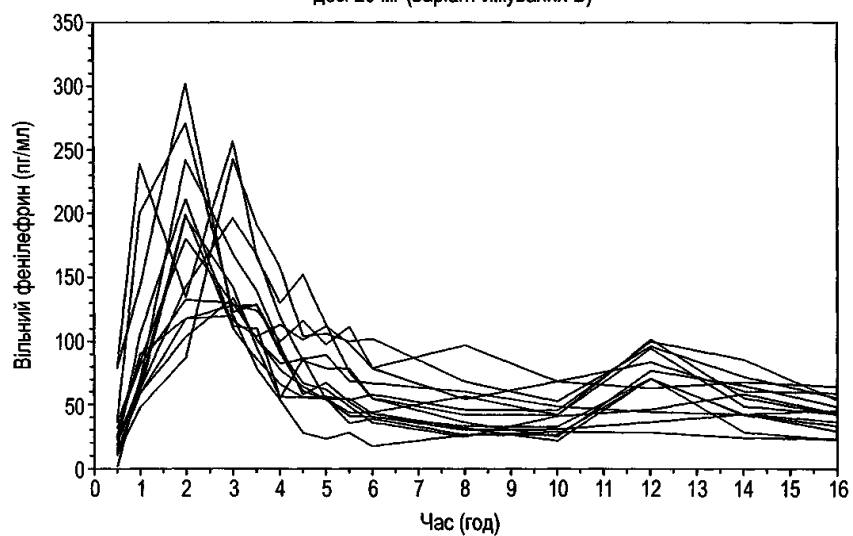


ФІГ. 2



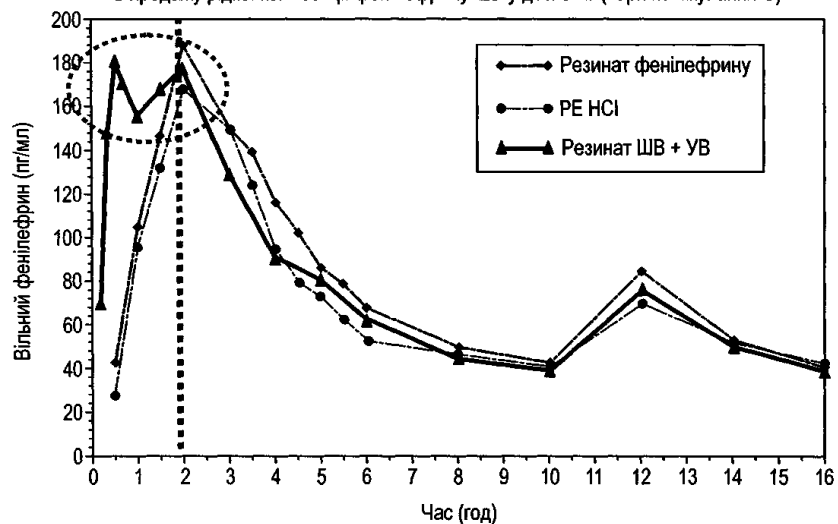
ФІГ. 3

Окремі ФК профілі для гідрохлориду фенілефрину в дозі 20 мг (варіант лікування В)

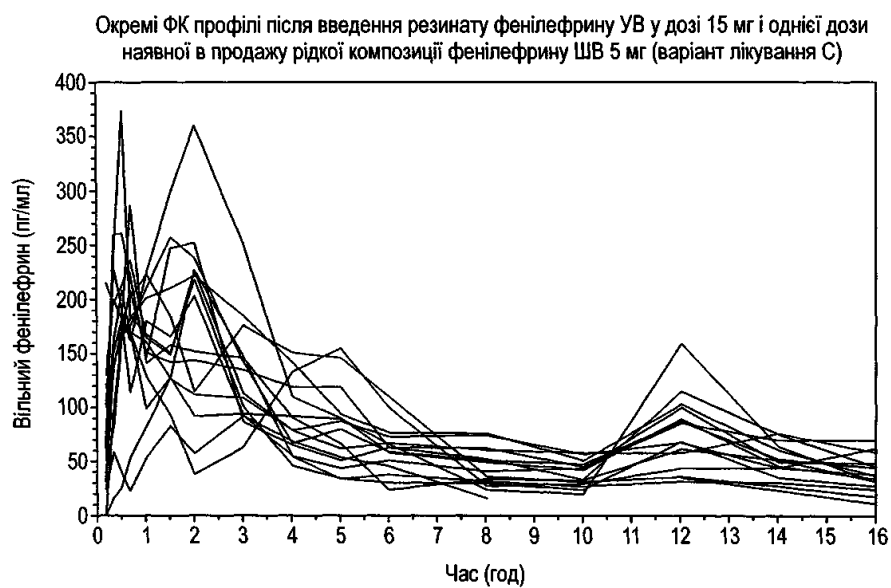


ФІГ. 4

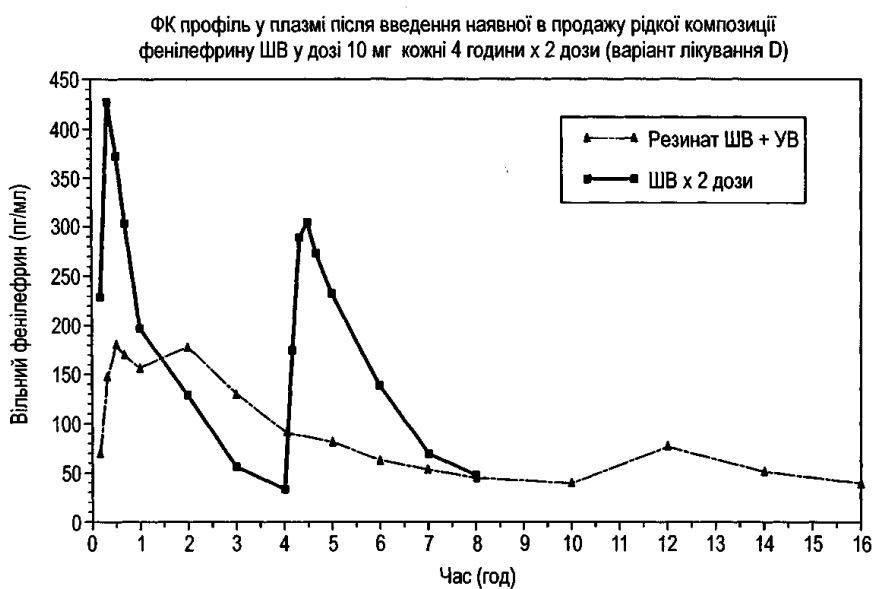
ФК профіль у плазмі після введення резинату фенілефрину в дозі 15 мг і наявної в продажу рідкої композиції фенілефрину ШВ у дозі 5 мг (варіант лікування С)



ФІГ. 5

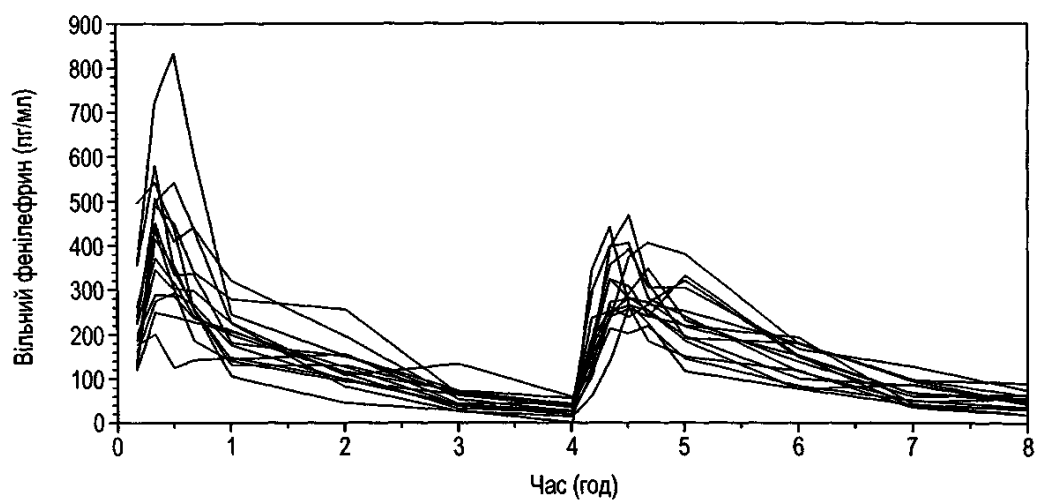


ФІГ. 6



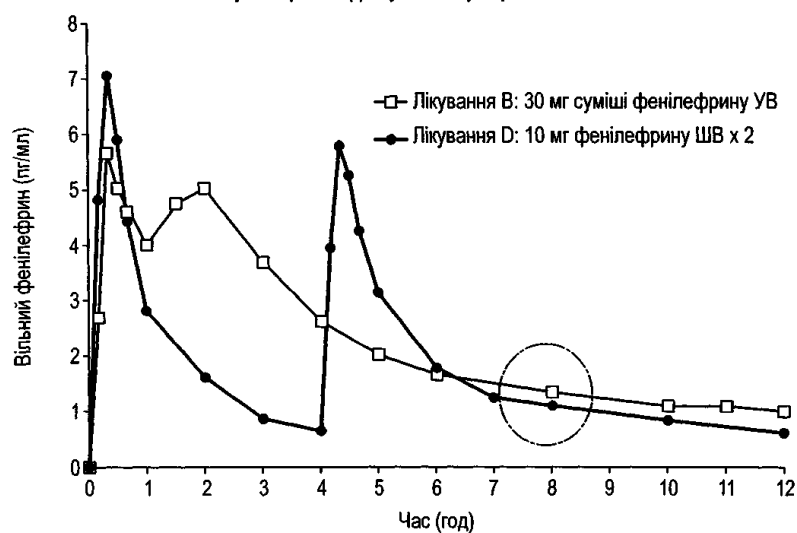
ФІГ. 7

Окремі ФК профілі після введення наявної в продажу рідкої композиції фенілефрину ШВ у дозі 10 мг кожні 4 години x 2 дози (варіант лікування D)

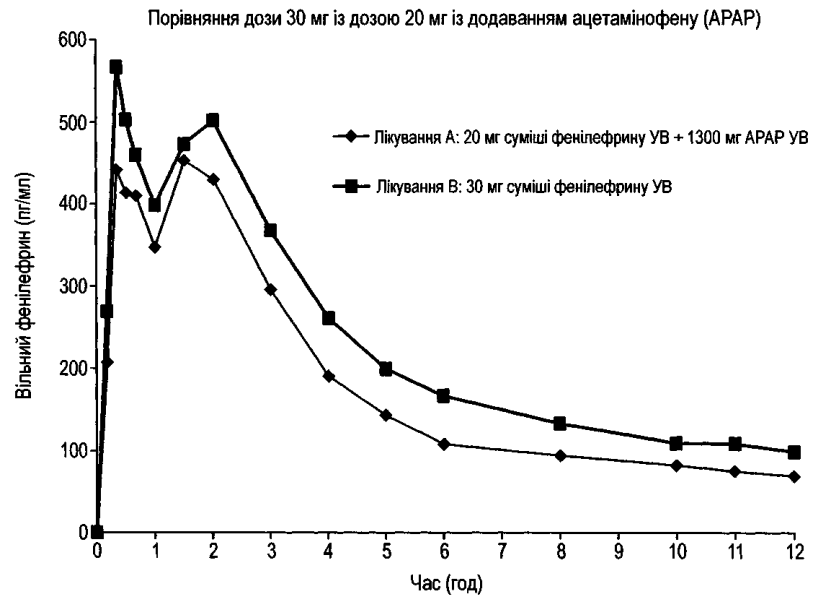


ФІГ. 8

30 мг суміші фенілефрину ШВ/УВ у порівнянні з 10 мг ШВ x 2



ФІГ. 9



ФІГ. 11

Комп'ютерна верстка О. Рябко

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