



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **58 506** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 9/54, 31/485, A 61P**
25/04

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 98105279, 07.03.1997
(24) Дата начала действия патента: 15.08.2003
(30) Приоритет: 08.03.1996 DK 0278/96
20.12.1996 DK 1466/96
(46) Дата публикации: 15.08.2003
(86) Заявка РСТ:
РСТ/DK97/00101, 19970307

(72) Изобретатель:
Скинхей Анетте, DK
(73) Патентовладелец:
НИКОМЕД ДАНМАРК А/С, DK

(54) ПЕРОРАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ В ВИДЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Предметом изобретения является пероральная фармацевтическая композиция в виде множественной дозированной формы для введения анальгетически эффективного количества опиоида. Композиция содержит, по меньшей мере, две фракции, при этом отдельные элементы, содержащие опиоид, покрывают оболочкой для отсроченного высвобождения. Первая фракция адаптирована к относительно быстрому высвобождению, в то время как вторая фракция адаптирована к отсроченному высвобождению. Такие композиции дают возможность получать как анальгезирующее

действие, наступающее относительно быстро, так и поддерживать анальгетически активную концентрацию в плазме в течение относительно длительного периода времени. Изобретение также относится к способу получения композиции по изобретению.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 8, 15.08.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 58506 C2

UA 58506 C2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **58 506** ⁽¹³⁾ **C2**
 (51) Int. Cl.⁷ **A 61K 9/54, 31/485, A 61P**
25/04

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
 PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 98105279, 07.03.1997
 (24) Effective date for property rights: 15.08.2003
 (30) Priority: 08.03.1996 DK 0278/96
 20.12.1996 DK 1466/96
 (46) Publication date: 15.08.2003
 (86) PCT application:
 PCT/DK97/00101, 19970307

(72) Inventor:
 Skinhoj Anette, DK
 (73) Proprietor:
 NYCOMED DANMARK A/S, DK

(54) **ORAL PHARMACEUTICAL MODIFIED RELEASE MULTIPLE-UNITS COMPOSITION AND PROCESS FOR ITS PREPARATION**

(57) Abstract:

An oral pharmaceutical modified release multiple-units composition for the administration of an analgesically effective amount of an opioid. The composition comprises at least two fractions wherein individual units containing an opioid are coated with a sustained release coating. A first fraction is adapted to relatively fast release while a second fraction is adapted to a delayed release. Such compositions make it possible to obtain both a relatively fast onset of the analgesic effect and

the maintenance of an analgesically active plasma concentration for a relatively long period of time. The invention further relates to a process for the preparation of a composition according to the invention.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 8, 15.08.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 5 8 5 0 6 C 2

U A 5 8 5 0 6 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **58 506** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 9/54, 31/485, A 61P**
25/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
98105279, 07.03.1997

(24) Дата набуття чинності: 15.08.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 08.03.1996 DK 0278/96
20.12.1996 DK 1466/96

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(декларційного патенту): 15.08.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/DK97/00101, 19970307

(72) Винахідник(и):
Скінхей Анетте , DK

(73) Власник(и):
НЮКОМЕД ДАНМАРК А/С, DK

(54) ПЕРОРАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ВИГЛЯДІ МНОЖИННОЇ ДОЗОВАНОЇ ФОРМИ З
МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ І СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

(57) Реферат:

Запропоновано пероральну фармацевтичну композицію з уповільненим вивільненням анальгетично ефективної кількості опіюїду. Композиція складається щонайменше з двох фракцій. При цьому компоненти, що містять опіюїд, покриті оболонкою, завдяки якій досягається уповільнене вивільнення активної речовини. При цьому частина опіюїду, яка знаходиться у складі

першої фракції, вивільняється відносно швидко, тоді як частина, що залишилась, потім вивільняється уповільнено. Завдяки такому складу лікарської форми досягається відносно швидке досягнення анальгетичного ефекту з наступним підтриманням в плазмі крові анальгетично активної концентрації протягом відносно тривалого часу. Винахід також стосується способу виготовлення запропонованої лікарської форми.

UA 58506 C2

UA 58506 C2

Опис винаходу

Настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической композиции в виде множественной дозированной формы с модифицированным высвобождением для введения анальгетически эффективного количества опиоида как для получения относительно быстрого наступления аналгезирующего действия, так и поддержания аналгетически активной концентрации в плазме в течение относительно продолжительного периода времени. Композиция в виде множественной дозированной формы с модифицированным высвобождением содержит по меньшей мере две фракции, при этом на отдельные дозированные формы наносит покрытие для отсроченного высвобождения, созданное для высвобождения активного ингредиента таким образом, что получают относительно быстрое наступление обезболивающего действия, так и поддержание аналгетически активной концентрации в плазме в течение относительно продолжительного периода времени, причем за счет этого композицию адаптируют для введения один или два раза в сутки.

Уровни лекарственного средства, превышающие низший уровень терапевтической концентрации в плазме, можно поддерживать в течение длительного периода времени посредством приема больших доз составленных обычным образом лекарственных форм. Однако, увеличение дозировки не является подходящим подходом, так как такие дозы могут создать токсичное и нежелательно высокое содержание лекарственного средства. С другой стороны, другой подход состоит в введении лекарственного средства с некоторыми временными интервалами, с образованием, в результате, колеблющегося уровня лекарственного средства, так называемого пикового и провального действия. Такой подход, как правило, связан с некоторыми возможными проблемами, такими как большой пик (токсическое действие) и провальное действие (неактивный уровень лекарственного средства), и потеря согласия пациента, что приводит к неэффективности или неудаче лечения лекарственными средствами. Однако, если концентрация в плазме при применении обычных таблеток поддерживается постоянно на уровне, превышающем терапевтический уровень, требуется неприемлемо высокая суточная доза, если опиоид не вводится достаточно часто.

Известны препараты с регулируемым высвобождением, созданные для быстрого выделения части общей дозы лекарственного средства. Эта доза нагрузки представляет количество лекарственного средства, которое будет обеспечивать нужную фармакологическую реакцию настолько быстро, насколько это возможно в соответствии с биофармацевтическими свойствами лекарственного средства. Такие составы сначала будут давать выброс терапевтического средства, а затем будут высвобождать это средство, по существу, с постоянной скоростью, как описано в WO 95/14460, опубликованной 1 июня 1995. Описанная здесь композиция относится к опиоидным составам с отсроченным высвобождением, содержащим множество субстратов, включающих активный ингредиент в матрице для отсроченного высвобождения, или с покрытием для отсроченного высвобождения, содержащих вещество-замедлитель. Гранулы с отсроченным высвобождением затем покрывают опиоидом в форме с незамедлительным высвобождением, или, в случае композиции в форме желатиновой капсулы, опиоид без добавок включают в желатиновую капсулу посредством введения в капсулу достаточного количества незамедлительно высвобождаемого опиоида в виде порошка или в виде гранул. При другом подходе саму желатиновую капсулу покрывают слоем с незамедлительным выделением опиоида.

Основной недостаток описанной выше композиции состоит в том, что включение опиоида без добавок в желатиновую капсулу без защитного покрытия может легко привести к потере контроля за избыточной дозой, в особенности, если капсула неплотная или пациент разрушает капсулу. Кроме того, чтобы снизить избыточное количество опиоида для части с незамедлительным высвобождением, то, что касается фракции с отсроченным высвобождением, нет возможности модифицировать высвобождение, а есть только возможность избегания токсических концентраций в плазме или регулирования пиковых концентраций в плазме.

Вышеупомянутые препараты с регулируемым высвобождением являются длительно действующими и непрерывно высвобождают лекарственное средство. Однако, композиции такого типа могут привести, в результате, к нежелательной пониженной биологической доступности, вероятно, из-за того, что активный ингредиент не выделяется в нужное время.

Прием с композициями в виде множественной дозированной формы по изобретению имеет целью модифицированное высвобождение активного вещества по предварительно установленной схеме для снижения и задержки пиковой концентрации в плазме без воздействия на степень биологической доступности лекарственного средства. Может быть уменьшена частота побочного действия, а благодаря отсрочке по времени получения пиковой концентрации в плазме и растяжению времени с терапевтически эффективной концентрацией в плазме можно снизить частоту введения до дозы, принимаемой только два или один раз в сутки. Это обстоятельство направлено также на улучшение согласия пациента. Другим преимуществом лекарственной формы в виде множественной дозированной формы с модифицированным высвобождением является то, что исключаются высокие местные концентрации активного вещества в желудочно-кишечной системе, причем, благодаря свободному распределению элементов в желудочно-кишечном тракте, независимо от опорожнения.

Кроме того, пациентам, страдающим от хронических болей, очень часто требуются высокие суточные дозы анальгетиков, например, примерно 100мг морфина. Если такую высокую дозу опиоида следует давать один раз в сутки, высвобождение из лекарственной формы должно быть безопасным. Композиция также должна быть очень устойчивой при хранении, поскольку незамедлительное высвобождение из-за случайного повреждения, например, покрытия или капсулы лекарственной формы с высокой концентрацией, может привести к нежелательной высокой концентрации в плазме, так называемому дозовому демпинг-синдрому, который может

вызвать смерть пациента. За счет применения лекарственной формы с множественной дозированной формой с покрытием опасность дозового демпинг-синдрома из-за, например, разрыва покрытия снижается, поскольку количество активного ингредиента в каждом элементе с покрытием является ничтожным.

Однако основным недостатком однократного приема в сутки может быть низкая пиковая концентрация в плазме в конце суток, и, таким образом, потеря ослабления болей. Так как лечение от боли представляет баланс ослабления боли, с одной стороны, и опасности побочного действия, с другой стороны, например, из-за аккумуляции лекарственного средства, интервал между приемами, обычно вычисляют таким образом, что концентрация лекарственного средства существенно снижается ко времени приема следующей дозы.

Соответственно, пациент весьма часто будет страдать от усиления боли, прежде чем концентрация лекарственного средства, являющаяся результатом приема следующей дозы, достигнет терапевтического уровня. Кроме того, следует отметить, что при лечении от боли часто требуются относительно повышенные дозы, соответствующие относительно повышенной пиковой концентрации, например, при острой боли. Соответственно, может понадобиться относительно повышенная начальная концентрация анальгетика по сравнению с концентрацией, способной поддерживать состояние ослабления боли.

Так как лечение в случае хронических болей часто включает продолжительное лечение и, как следствие, большие расходы, лекарственные формы для приема один раз в сутки не должны подразумевать дорогостоящий и сложный способ получения, так как повышенная стоимость такого продукта, по сравнению со стоимостью обычно применяемых препаратов, фактически будет мешать успешному применению лекарственного средства.

Однако пока не описана анальгетическая фармацевтическая композиция для перорального применения, которую можно получать легким, дешевым и надежным способом, и которая, в то же время, дает подходящий профиль высвобождения активного вещества, обеспечивающий, в результате, длительный период действия, так что удастся, как быстро смягчить боль после введения, так и избежать ее на протяжении примерно 12-24 часов.

Следовательно, существует потребность в готовой лекарственной форме, содержащей опиоид, допускающий введение как больших, так и малых суточных доз только один или два раза в сутки безопасным и надежным способом, и которую легко получить, предпочтительно, с привлечением обычных способов получения и настолько малым числом производственных стадий, насколько возможно. Также важно, чтобы опиоидная композиция для ежесуточного введения содержала активный ингредиент в таком варианте, чтобы композиция имела нужную скорость растворения, так как непредвиденно быстрое растворение опиоида может представлять опасность для пациента.

Целью настоящего изобретения является пероральная композиция в виде множественной дозированной формы с модифицированным высвобождением для введения суточной дозы опиоида в дозированной форме, которая требует введения самое большее только два раза в сутки, предпочтительно - один раз в сутки, и которая преодолевает недостатки ранее предложенных готовых форм с модифицированным высвобождением в той части, что лекарственная форма обеспечивает как по существу быстрое высвобождение из первой фракции, содержащей множественную дозированную форму с модифицированным высвобождением, так и отсроченное и длительное высвобождение из второй фракции множественной дозированной формы с модифицированным высвобождением опиоида, посредством чего смягчение боли достигается за короткий промежуток времени после введения и сохраняется после введения по меньшей мере в течение 12 часов, предпочтительно - 24 часов.

Другим аспектом изобретения является способ получения композиции - пероральной фармацевтической модифицированной по высвобождению композиции в виде множественной дозированной формы, и, кроме того, способ лечения пациентов композицией по изобретению, при котором интервал между введениями увеличивается примерно до 12-24 часов.

Соответственно, настоящее изобретение относится к пероральной модифицированной по высвобождению композиции в виде множественной дозированной формы, содержащей опиоид в качестве активного вещества, причем композиция включает единицу дозы, содержащие по меньшей мере две различные фракции из множественной дозированной формы со свойствами модифицированного высвобождения, причем конструкция каждой фракции в отношении модифицированного высвобождения и соотношение между фракциями приспособлены для получения

I) относительно быстрого поглощения части опиоида в результате чего анальгетически активная концентрация в плазме достигается за относительно короткий период времени и образуется из одной фракции множественной дозированной формы, и

II) уменьшенной и отсроченной пиковой концентрации в плазме, результатом чего является поддержание анальгетически активной концентрации в плазме на протяжении относительно длительного периода времени, и полученной из другой фракции множественной дозированной формы.

С помощью модифицированных по высвобождению многоэлементных лекарственных форм настоящего изобретения достигаются и поддерживаются терапевтические уровни, и в то же время ограничиваются сопутствующие побочные действия, такие как тошнота, рвота или сонливость, которые, как полагают, связаны с высоким содержанием в крови опиоидных анальгетиков. Также предполагается, что лекарственные формы по настоящему изобретению связаны с уменьшенной опасностью привыкания к лекарственным средствам по сравнению с лечением общепринятыми средствами. Кроме того, модифицированные по высвобождению многоэлементные лекарственные формы настоящего изобретения, предпочтительно, высвобождают опиоидный анальгетик со скоростью, не зависящей от pH, в результате чего устраняется pH-зависимый "дозовый демпинг"

после перорального введения.

Также, поскольку первая относительно быстродействующая фракция композиции по изобретению содержит опиоид в форме с покрытием, высвобождение фракции можно модифицировать до желательного профиля высвобождения, что очень важно с точки зрения безопасности лекарственного средства. Прежде всего, устраняется "свободный опиоид" в капсуле или на оболочке, который может появиться из-за разрушения или просачивания из композиции.

Так как формирование покрытия для каждой фракции можно осуществить, по существу, с помощью идентичных процедур и материалов, производственную себестоимость можно сохранить на невысоком уровне.

Подробное описание изобретения

Таким образом, настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической композиции в виде множественной дозированной формы с модифицированным высвобождением для введения анальгетически эффективного количества опиоида как для получения относительно быстрого наступления анальгетического действия, так и для поддержания анальгетически активной концентрации в плазме в течение относительно длительного периода времени, причем единица дозы композиции содержит по меньшей мере две следующие фракции из множественной дозированной формы:

первую фракцию множественной дозированной формы с покрытием и модифицированным высвобождением для относительно быстрого высвобождения опиоида *in vivo* для получения терапевтически активной концентрации в плазме за относительно короткий промежуток времени, и

вторую фракцию множественной дозированной формы с покрытием и модифицированным высвобождением для отсроченного высвобождения опиоида *in vivo* для поддержания терапевтически активной концентрации в плазме в течение периода по меньшей мере в 12 часов,

причем готовая форма из первой и второй фракций, в отношении модифицированного высвобождения и в отношении соотношения между первой и второй фракцией в стандартной дозе, составляется таким образом, чтобы получить

I) относительно быстрое *in vitro* высвобождение опиоида из первой фракции модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы, при измерении по методу определения растворения III, описанному ниже в разделе "Материалы и методы",

II) отсроченное *in vitro* высвобождение из второй фракции модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы, относительно высвобождения *in vitro* опиоида из первой фракции, при измерении по методу определения растворения III, как описано в описании ниже,

причем быстрое высвобождение и отсроченное высвобождение *in vitro* согласовываются таким образом, что первая фракция высвобождается, по существу, когда начинается высвобождение из второй фракции, в момент времени, соответствующий высвобождению 50% первой фракции, и высвобождается 10% второй фракции, при измерении по методу определения растворения III, описанному здесь.

В одном из вариантов воплощения изобретения композиция Может содержать модифицированную по высвобождению множественную дозированную форму, при этом характеристики растворения *in vitro* первой фракции модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы обеспечивают в пределах получаса высвобождение, при определении по описанному здесь методу определения растворения III, по меньшей мере на 30%, например, по меньшей мере на 40%, предпочтительно - по меньшей мере на 50%, предпочтительнее - по меньшей мере на 60%, и еще предпочтительнее - по меньшей мере на 70%, наиболее предпочтительно - по меньшей мере на 90%.

Кроме того, композиция может содержать модифицированные по высвобождению многие единицы, при этом характеристики растворения *in vitro* первой фракции модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы обеспечивают в пределах 1 часа высвобождение, при определении по описанному здесь методу растворения определения III, по меньшей мере, на 50%, например, по меньшей мере, на 60%, предпочтительно - по меньшей мере, на 70%, предпочтительнее - по меньшей мере на 80%, и еще предпочтительнее - по меньшей мере, на 90%, наиболее предпочтительно - по меньшей мере на 95%.

Характеристики растворения *in vitro* второй фракции модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы, по одному из вариантов воплощения изобретения, могут в пределах 1 часа обеспечить высвобождение, при определении по описанному здесь методу определения растворения III, в интервале 0%-30%, например, 0%-20%, предпочтительно - в интервале 0%-10%, наиболее предпочтительно - примерно на 5%.

Кроме того, характеристики растворения *in vitro* второй фракции модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы могут в пределах 3 часов обеспечить высвобождение, при определении по описанному здесь методу определения растворения III, в интервале 10%-70%, например, 15%-60%, предпочтительно - в интервале 20%-50%, предпочтительнее - в интервале 25%-45%, наиболее предпочтительно - примерно на 35%.

В пределах 6 часов характеристики растворения *in vitro* второй фракции модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы могут обеспечить высвобождение, при определении по описанному здесь методу определения растворения III, в интервале 35%-95%, например, в интервале 50%-90%, предпочтительно - в интервале 60%-80%, предпочтительнее - в интервале 65%-75%, наиболее предпочтительно - примерно на 70%.

Кроме того в пределах 9 часов характеристики растворения *in vitro* второй фракции модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы могут обеспечить высвобождение, при определении по описанному здесь методу определения растворения III, в интервале 50%-100%, например, в интервале

60%-98%, предпочтительно - в интервале 70%-95%, предпочтительнее - в интервале 80%-90%, наиболее предпочтительно - примерно на 85%.

Чтобы гарантировать, что высвобождение второй фракции имеет нужное отставание по времени относительно высвобождения первой фракции, характеристики растворения *in vitro* первой и второй фракций, в одном из вариантов воплощения изобретения, согласуются таким образом, что первая фракция высвобождается, по существу, когда высвобождение из второй фракции начинается в момент времени, соответствующий высвобождению по меньшей мере 50% первой фракции и вторая фракция высвобождается на 5%, при измерении по описанному здесь методу определения растворения III. Кроме того, характеристики растворения *in vitro* первой и второй фракций, в том же или в другом упомянутых выше вариантах воплощения изобретения, согласуются таким образом, что первая фракция высвобождается, по существу, когда высвобождение из второй фракции начинается в момент времени, соответствующий высвобождению по меньшей мере 70% первой фракции, и вторая фракция высвобождается на 10%, при измерении по описанному здесь методу определения растворения III.

Две фракции модифицированной множественной дозированной формы можно выбрать, с учетом модифицированного высвобождения из каждой фракции и соотношения между двумя фракциями, таким образом, что характеристики растворения композиции *in vitro* в пределах 1 часа обеспечат высвобождение опиоида^a первой и второй фракциях в интервале 5%-50%, например, в интервале 5%-45%, предпочтительно - в интервале 15%-40%, наиболее предпочтительно - в интервале 20%-35%, например, примерно на 27%, при определении по описанному здесь методу определения растворения V.

Кроме того, две фракции модифицированной множественной дозированной формы можно выбрать, с учетом модифицированного высвобождения из каждой фракции и соотношения между двумя фракциями, таким образом, что характеристики растворения композиции *in vitro* обеспечат высвобождение в пределах 3 часов, при определении по описанному здесь методу определения растворения V, в интервале 20%-80%, например, в интервале 25%-70%, предпочтительно - в интервале 30%-60%, наиболее предпочтительно - в интервале 35%-55%, например, примерно на 50%.

Кроме того, две фракции модифицированной множественной дозированной формы можно выбрать, с учетом модифицированного высвобождения из каждой фракции и соотношения между двумя фракциями, таким образом, что характеристики растворения композиции *in vitro* обеспечат высвобождение в пределах 6 часов, при определении по описанному здесь методу определения растворения V, в интервале 40%-98%, например, в интервале 50%-95%, предпочтительно - в интервале 60%-90%, предпочтительнее - в интервале 65%-85%, наиболее предпочтительно - в интервале 70%-83%, например, примерно на 80%.

Кроме того, две фракции модифицированной множественной дозированной формы можно выбрать, с учетом модифицированного высвобождения из каждой фракции и соотношения между двумя фракциями, таким образом, что характеристики растворения композиции *in vitro* обеспечат высвобождение в пределах 9 часов, при определении по описанному здесь методу определения растворения V, в интервале 50%-100%, например, в интервале 60%-99%, предпочтительно - в интервале 70%-98%, предпочтительнее - в интервале 75%-97%, наиболее предпочтительно - в интервале 80%-95%, например, в интервале 85%-96%, как, например, примерно на 95%.

В предпочтительном варианте воплощения изобретения композиция удовлетворяет приведенным выше критериям в отношении характеристик растворения композиции во всем упомянутом временном интервале.

Соотношение между первой и второй фракциями модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы в композиции по изобретению может находиться в интервале 1:20-1:2, например, в интервале 1:10-1:3, предпочтительно - в интервале 1:8-1:3, предпочтительнее - в интервале 1:7-1:3,5, еще предпочтительнее - в интервале 1:3,5-1:4,5, и наиболее предпочтительно - в интервале 1:4.

В предпочтительном варианте воплощения изобретения множественная дозированная форма имеет покрытие и представляет в поперечном сечении, по существу, однородные гранулы.

Отдельные элементы первой и второй фракций отличаются в отношении свойств модифицированного высвобождения, например, вследствие количества образующего покрытие материала, нанесенного на каждую из множественной дозированной формы каждой фракции. Однако, отдельные элементы двух фракций, предпочтительно, имеют, по существу, одинаковый размер.

Предпочтительно/ чтобы модифицированная множественная дозированная форма первой фракции давала в результате пиковую концентрацию опиоида в плазме, которая, по существу, такая же, что и пиковая концентрация из второй фракции. Так как пиковая концентрация в плазме из второй фракции подгоняется таким образом, что пик имеет пролонгированный характер благодаря характеристикам растворения фракции, описанным здесь, пик этой второй фракции должен, по существу, предпочтительно представлять низший уровень терапевтической концентрации в плазме. При таком предпочтительном варианте воплощения изобретения уровень концентрации в плазме таков по величине, что нет избытка опиоида.

Так как общее количество, опиоида - содержащегося в первой фракции, вообще, относительно мало (например, примерно 20%), по сравнению с общей концентрацией опиоида в композиции, пиковая концентрация опиоида в плазме, образованная первой фракцией, которая выше пиковой концентрации, получающейся от второй фракции, не представляет существенный расход опиоида.

Однако, за исключением случая, когда пациент страдает от тяжелой острой боли, при которой, как часто, оказывается, требуется более высокая концентрация в плазме, чем концентрация в плазме для поддержания ослабления боли, пик первой фракции не должен превышать пика второй фракции в течение длительного периода времени.

Даже в тех случаях, когда пик первой фракции, предпочтительно, выше пика второй фракции, неподходящей высокой концентрации в плазме (в пределах токсического уровня), образованной из первой фракции, можно легко избежать благодаря модифицированному освобождению.

В другом варианте воплощения изобретения, например, в случаях, когда пациент удовлетворительно излечивается при введении лекарственной композиции по изобретению один или два раза в сутки, первая фракция может быть подогнана так, чтобы она давала пик концентрации опиоида в плазме, который ниже пика концентрации, получающейся от второй фракции. В этом обычно нет необходимости при острой боли, так как опиоид, остающийся в плазме от предыдущей введенной дозы, может содействовать поддержанию достаточно высокой концентрации в плазме до тех пор, пока высвобождается вторая фракция композиции. В других случаях суточную дозу можно вводить, а подходящее время суток, когда пациент испытывает меньшую потребность в анальгетике, например, перед сном.

Соответственно, важным аспектом изобретения является вариант, при котором первая фракция дает, а результате, терапевтически активную концентрацию опиоида в плазме до тех пор, пока отсроченное высвобождение опиоида из второй фракции модифицированной высвобождению множественной дозированной формы не внесет вклад в поддержание терапевтически активной концентрации опиоида в плазме.

Предпочтительно, чтобы покрытие для модифицированного высвобождения каждой фракции содержало, по существу, одни и те же компоненты. Отставание по времени высвобождения из второй фракции относительно высвобождения из первой фракции можно получить посредством формирования покрытия для модифицированного высвобождения первой фракции, составляющего примерно от 10% до, примерно, 80%, в пересчете на сухую массу, от количества покрытия для модифицированного высвобождения второй фракции.

Также предпочтительно, чтобы покрытие для модифицированного высвобождения фракций, по существу, не растворялось в воде, но было бы вододиффундирующим и, по существу, рН-независимым, что даст независимость абсорбции от присутствия пищи в желудке.

Количество опиоида в композиции в виде множественной дозированной формы с модифицированным высвобождением по изобретению можно выбрать таким образом, чтобы оно соответствовало примерно 5мг, 10мг, 20мг, 30мг, 50мг, 60мг, 100мг, 200мг или 300мг морфина - дозам, вообще известным в технике. Однако композиция по изобретению, предпочтительно, содержит количество опиоида, которое составляет суточное анальгетически эффективное количество опиоида.

Вообще, в случае обычных лекарственных форм, таких как таблетки, содержащих опиоид без добавок, не всегда можно получить идентичные профили высвобождения, когда различные дозы вводят вместе, так как нагрузка активного ингредиента может отличаться в зависимости от размера таблетки. Профиль высвобождения в случае 100мг, принятых в виде одной дозы, может, таким образом, отличаться от 100мг, принятых в виде 5 доз по 20мг каждая. Даже в случае коммерчески доступных модифицированных по высвобождению лекарственных форм не всегда наблюдается идентичные профили высвобождения при разных дозировках.

Теперь имеется возможность вводить с композицией по настоящему изобретению различные дозы с идентичными профилями высвобождения. Пока композицию в виде множественной дозированной формы с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению получают с одним и тем же типом многих элементов с покрытием первой и второй фракций и в одном и том же соотношении, каждую из лекарственных форм можно вводить вместе для получения любой желательной общей дозы без изменения общего профиля высвобождения из всей дозы. Соответственно, можно получить надежную и предсказуемую концентрацию в плазме в течение всего промежутка времени между введениями, независимо от общей дозы.

Следовательно, другим преимуществом композиции по изобретению является то обстоятельство, что композицию можно изготовить в виде ряда лекарственных форм, например, с 10мг, 30мг, и т.д., причем каждый ряд обладает отдельными свойствами, являющимися результатом исполнения модифицированного высвобождения из первой и второй фракций, а также соотношения между этими фракциями. Затем из соответствующих лекарственных форм в пределах каждого ряда можно выбрать нужную общую дозу.

Предпочтительной лекарственной формой по изобретению является форма капсулы. Размер капсулы согласуется с количеством опиоида в композиции.

Указанные выше дозировочные количества не следует рассматривать как ограничение объема изобретения, так как для специалиста ясно, что можно применить любое количество опиоида, ограниченное только объемом композиции.

Основной целью настоящего изобретения является единица дозы для введения анальгетически активного эффективного количества опиоида только один раз в сутки. Однако, так как некоторые пациенты еще могут нуждаться, или предпочитать, введение два раза в сутки, изобретение не должно ограничиваться композицией с однократносуточной единицей дозы до тех пор, пока каждая из композиций единиц доз удовлетворяет упомянутым выше критериям в отношении растворения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения единицы дозы пероральной композиции в виде множественной дозированной формы с модифицированным высвобождением, описанной выше и в примерах, причем указанный способ включает введение в единицу дозы по меньшей мере двух следующих фракций множественной дозированной формы с покрытием:

первой фракции модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы с покрытием для относительно быстрого высвобождения опиоида *in vivo* для получения терапевтически эффективной концентрации в плазме за относительно короткий промежуток времени, и второй фракции модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы с покрытием для отсроченного высвобождения

опиоида *in vivo* для поддержания анальгетически активной концентрации в плазме на протяжении периода по меньшей мере в 12 часов,

причем композиция из первой и второй фракций, в отношении модифицированного высвобождения из них и в отношении соотношения между первой и второй фракцией в стандартной форме, подгоняется таким образом, чтобы получить

I) относительно быстрое высвобождение опиоида *in vitro* из первой фракции модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы, при измерении посредством метода определения растворения III, как описано ниже в описании,

II) отсроченное высвобождение *in vitro* из второй фракции модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы, относительно высвобождения *in vitro* опиоида из первой фракции, при измерении посредством метода определения растворения III, как описано в описании,

причем быстрое и отсроченное высвобождение *in vitro* согласуются таким образом, что первая фракция высвобождается, по существу, когда начинается высвобождение из второй фракции в момент времени, соответствующий высвобождению 50% первой фракции, и вторая фракция высвобождается на 10%, при измерении по методу определения растворения III, описанному здесь.

Термин "композиция в виде множественной дозированной формы с модифицированным высвобождением", используемый в данном контексте, определяет высвобождение лекарственного средства с такой скоростью, что уровень концентрации в плазме поддерживается выше терапевтического (анальгетически активного) уровня, но ниже токсического уровня, на протяжении максимально возможного периода.

Термин "фракция" множественной дозированной формы в данном контексте относится к части множественной дозированной формы единицы дозы. Фракция будет отличаться, вообще, от другой фракции множественной дозированной формы единицы дозы. Даже хотя определены только две фракции, в пределах объема данного изобретения в одной единице дозы может иметься более двух фракций. Соответственно, единица дозы по изобретению содержит, по меньшей мере, две различные фракции.

Термин "единица дозы" в данном контексте относится к одной единице, например, капсуле. Единица дозы представляет множество отдельных единиц, которые, в соответствии с общим состоянием техники, могут иметь форму капсулы, таблетки, конвертика и т.п.

Термин "опиоид" используется здесь для обозначения группы лекарственных средств, которые по своим свойствам, в разной степени, подобны опию или морфину. Термин охватывает природные и синтетические опиоиды, а также активные метаболиты, такие как морфин-6-глюкуронид и морфин-3-глюкуронид, и смеси опиоидов. В объем данного определения опиоидов также входят фармацевтически приемлемые соли и/или комплексы опиоидов.

Другими подходящими примерами опиоидов являются альфентанил, аллилпродин, альфапродин, анилеридин, бензилморфин, бензитрамид, бупренорфин, буторфанол, клонитазен, кодеин, циклазоцин, дезоморфин, декстроморамид, дезоцин, диампромид, дигидрокодеин, ди-гидроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, диоксафетилбутират, дипипанон, эптазоцин, этогептазин, этилметилтиамбутен, этилморфин, этонитазенфентанил, героин, гидрокондон, гидроморфон, гидроксипетидин, изометадон, декстропропиксифен, кетобемидон, леваллорфан, леворфанол, левофенацилморфан, лофентанил, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфин, мирофин, налбуфин, нарцеин, никорморфин, норлеворфанол, норметадон, налорфин, норморфин, норпипанон, опий, оксикодон, оксиморфон, папаверетум, пентазоцин, фенадоксон, феноморфан, феназодин, фенотеридин, пиминодин, пиритрамид, профептазин, промедол, проперидин, пропирам, пропиксифен, суфентанил, тилидин, трамадол, их соли, смеси с любым из вышеперечисленных, смешанные μ -агонисты/анатагонисты, μ - и/или κ -агонисты, сочетания вышеперечисленных веществ и т.п.

Модифицированная по высвобождению опиоида пероральная лекарственная форма настоящего изобретения, предпочтительно, включает в качестве терапевтического активного ингредиента морфин в количестве, соответствующем по массе примерно 5-800мг морфина сульфата. С другой стороны, лекарственная форма может содержать эквивалентное молярное количество солей морфина. В других предпочтительных вариантах воплощения изобретения, где опиоидный анальгетик иной, чем морфин, лекарственная форма содержит его соответствующее количество, обеспечивающее, по существу, равнозначное терапевтическое действие.

Как правило, опиаты после перорального введения легко поглощаются в желудочно-кишечном тракте. Многие опиоиды, в том числе, морфин, являются объектом первоочередного метаболизма в печени.

Удовлетворительное обезболивание у раковых больных ассоциируется с весьма широким сравнительно устойчивым интервалом концентрации морфина в плазме - 16-364нг/мл (Goodmann and Gilman's; The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Edition 1990: p.496). Период полу выведения морфина составляет примерно 1,5-2час, однако морфин метаболизируется до активных продуктов, таких как морфин-6-глюкуронид, у которого более длительный период полу выведения. Средняя продолжительность действия первой одиночной дозы морфина в 10мг, введенной перорально, внутримышечно или подкожно, составляет примерно 4-5часов. Примеры доз других опиоидных анальгетиков, обеспечивающих приблизительно такое же обезболивающее действие, как 10мг морфина, хорошо известны в технике, см., например, Goodmann and Gilman's; The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Edition 1990: p.497.

Термин "биологическая доступность" означает степень, до которой лекарственное средство абсорбируется из модифицированной композиции в виде множественной дозированной формы.

В данном контексте термин "терапевтически активная концентрация в плазме на протяжении периода по

меньшей мере в 12 (24) часов" включает ситуацию, при которой введенный опиоид метаболизируется до активных продуктов, что приводит к анальгезирующему действию на протяжении установленного периода. Соответственно, опиоид в плазме в том виде, в каком введен, может непосредственно не обнаруживаться в количестве, обычно принимаемом за анальгетически эффективный уровень.

Суточную дозу для каждого пациента обычно вычисляют на основе суммы доз, которые даются перорально р.п. (=по мере необходимости) в течение нескольких дней. Соответственно, если количество конкретного опиоида за 48 часов составило 120мг, суточная доза составляет 60мг, независимо от того, отражает ли введение определенную картину, например, необходимость вводить более высокие дозы в дневное время.

В одном из вариантов воплощения настоящего изобретения первая фракция множественной дозированной формы содержит количество опиоида, соответствующее примерно 25%-17% (от 1/4 до 1/6) суточной дозы. Для пациентов, на которых удовлетворительно действует 4-суточные дозы обычной, без отсроченного высвобождения, композиции, первая фракция в одном примере содержит количество опиоида соответствующее 25% суточной дозы. Тогда вторая фракция может содержать остальные 75% суточной дозы.

Однако предпочтительное количество первой фракции может содержать 20% суточной дозы, а вторая фракция может содержать 80% суточной дозы.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения первая фракция множественной дозированной формы содержит количество опиоида соответствующее количеству опиоида, необходимому для получения анальгезирующего действия после первой единичной пероральной дозы обычной опиоидной композиции без отсроченного высвобождения.

Отдельные элементы композиций в виде множественной дозированной формы по изобретению будут представлять, обычно гранулы или шарики размером (средний диаметр) примерно 0,1-2мм. Наиболее предпочтительный размер гранулы 0,5-0,8мм. Гранулы и шарики содержат сочетание активного вещества опиоида и эксципиентов. Когда гранулы или шарики не имеют покрытия, сочетание активного вещества и эксципиентов называется ядром.

В данном контексте термин "ядра, которые в поперечном сечении являются, по существу, однородными" обозначает ядра, в которых активное вещество не, сосредоточено в наружном слое на массе ядра, иными словами, обычные ядра, которые по всему поперечному сечению ядра содержат, по существу, одну и ту же композицию, содержащую мелкие частицы, содержащие активное вещество, в противоположность ядрам типа "мелкого драже", каждое из которых состоит из массы эксципиента с активным веществом, нанесенным на его поверхность. Из этого определения Судет понятно, что ядра, которые в поперечном сечении, по существу, однородны, будут, естественно, состоять из смеси активного вещества с эксципиентом (эксципиентами), и эта смесь необязательно будет качественно или количественно однородна по всей площади поперечного сечения ядра, а может показать, например, градиент концентрации опиоида или они (отдельные участки) могут состоять, по существу, из одного опиоида. В дальнейшем описании и формуле изобретения такие ядра, которые в поперечном сечении, по существу, однородны, для краткостичасто будут называться просто "ядра".

Предполагается, что ядро, содержащее опиоид в, по существу, однородной форме, обеспечивает более воспроизводимое высвобождение активного ингредиента, по сравнению, например, с частицами, в которых активный ингредиент образует часть покрытия.

Предпочтительно, чтобы профиль высвобождения из ядра отдельного элемента, по существу, не являлся ограничивающим в отношении желательного высвобождения из гранулы с покрытием, например, чтобы само ядро давало примерно 100% высвобождение в пределах 1 часа, предпочтительно - в пределах 45 минут, при измерении при проверке растворения *in vitro*, описанной в примерах. Однако ядра гранул с более медленным высвобождением активного вещества тем не менее входят в объем изобретения.

Пероральная фармацевтическая композиция в виде множественной дозированной формы с модифицированным высвобождением по изобретению, как правило, будет представлять капсулу, содержащую множество элементов, как правило - более 100, пакетик, содержащий множество элементов, как правило - более 1000, или таблетку, изготовленную из множества элементов, как правило - более, чем из 100, таким образом, что таблетка, по существу, сразу после проглатывания будет распадаться в желудке на множество отдельных элементов, свободно распространяющихся по желудочно-кишечному тракту.

В данном контексте термин "однократносуточная" означает, что фармацевтическую композицию для получения подходящей терапевтической и/или профилактической реакции необходимо вводить только один раз в сутки; однако любое введение может включать совместное введение нескольких единиц доз, например, 2-4 единицы дозы, если требуемое количество активного вещества нельзя включить в состав только одной единицы дозы композиции, или если предпочтительна единица дозы композиции малого размера.

В соответствии с приведенным выше определением "однократносуточная" термин "двухразовосуточная" предлагается для обозначения того, что фармацевтическую композицию необходимо вводить самое большее только два раза в сутки, чтобы получить у пациента подходящую терапевтическую и/или профилактическую реакцию.

В связи с этим существенным преимуществом композиции по изобретению является то, что профиль высвобождения из каждой из единиц доз является постоянным, независимо от общего количества активного ингредиента в единице дозы, до тех пор, пока соотношение, по существу, идентичных гранул с "быстрым" и "медленным" высвобождением остается постоянным.

Независимо от данных выше определений "однократносуточная" и "двухразовосуточная", предпочтительна стандартная форма, созданная для доставки активного ингредиента после введения только один раз в сутки. Однако, из-за индивидуальных особенностей, некоторым пациентам может потребоваться новая доза,

например, через 12 или 18 часов, если у пациента, например, аномальное поглощение или время прохождения по кишечнику. Если у индивидуума относительно быстрое прохождение по кишечнику, некоторая часть активного ингредиента может выделиться раньше, чем высвободится вся доза, или может высвободиться в толстой кишке, в которой поглощение меньше.

Фармацевтическую композицию в виде множественной дозированной формы по настоящему изобретению готовят, предпочтительно, в виде единицы дозы, которая после перорального введения распадается на множество отдельных элементов. Форма стандартной формы, предпочтительно, является твердой, как, например, капсула или пакетик, особенно предпочтительна форма капсулы.

Фактическая нагрузка опиоида в фармацевтической композиции по изобретению, т.е. концентрация опиоида в мас.%, вычисленная по отношению к общей массе гранулы, может зависеть от конкретного опиоида, используемого в композиции. Когда нагрузка опиоида в отдельных гранулах двух фракций и соотношение между двумя фракциями для одной единицы дозы, содержащей, например, 10 мг морфина идентичны с нагрузкой и соотношением в другой стандартной форме, содержащей, например, 100 мг морфина, профиль высвобождения для этих доз будет идентичным. Следовательно, индивидуальную общую дозу можно вводить пациенту посредством комбинирования подходящих единиц доз, выбранных, например, среди доз с 10, 30 и 100 мг опиоида, без изменения общего профиля высвобождения всего количества введенного опиоида.

Предпочтительно, гранулы фармацевтической композиции по изобретению содержат примерно 10 мас.% или больше опиоида от общей массы гранулы.

Упомянутые выше композиции можно получить обычными способами, известными в технике. Данное изобретение относится также к способу получения пероральной фармацевтической композиции в виде множественной дозированной формы с модифицированным высвобождением. Способ получения стандартной формы пероральной фармацевтической композиции в виде множественной дозированной формы с модифицированным высвобождением включает введение в состав стандартной формы по меньшей мере двух следующих фракций:

первой фракции модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы с покрытием для относительно быстрого высвобождения опиоида *in vivo* для получения терапевтически активной концентрации в плазме за относительно короткий промежуток времени, и второй фракции модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы с покрытием для отсроченного высвобождения опиоида *in vivo*, для поддержания анальгетически активной концентрации в плазме на протяжении периода по меньшей мере в 12 часов,

причем композиция из первой и второй фракций, в отношении модифицированного высвобождения из них и в отношении соотношения между первой и второй фракцией в стандартной форме, подгоняется таким образом, чтобы получить

I) относительно быстрое высвобождение опиоида *in vitro* из первой фракции модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы, при измерении посредством метода определения растворения III, как описано ниже в описании,

II) отсроченное высвобождение *in vitro* из второй фракции модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы, относительно высвобождения опиоида *in vitro* из первой фракции, при измерении посредством метода определения растворения III, упомянутого в описании,

причем быстрое и отсроченное высвобождение *in vitro* согласуются таким образом, что первая фракция высвобождается, по существу, когда начинается высвобождение из второй фракции в момент времени, соответствующий высвобождению 50% первой фракции, и на момент, когда высвобождается 10% опиоида, содержащегося во второй фракции, при измерении по методу определения растворения III, упомянутого в описании.

В другом варианте изобретение относится к способу получения пероральной фармацевтической композиции в виде множественной дозированной формы с модифицированным высвобождением, при котором

а) отдельные элементы, содержащие активное вещество, покрываются смесью для внутреннего пленочного покрытия, содержащего пленкообразующее вещество, причем на первую фракцию отдельных элементов лекарственной формы наносится покрытие, по количеству, в пересчете на сухую массу покрытия, соответствующее примерно 10%-90% от массы покрытия, в пересчете на сухую массу покрытия, второй фракции отдельных элементов лекарственной формы,

б) на покрытие таким образом элементы, необязательно, наносится наружный пленочный слой, содержащий пленкообразующее вещество,

в) смесь отдельных элементов первой и второй фракции вводят в состав лекарственной формы при желательном соотношении между фракциями.

Пленкообразующее вещество на стадии б) можно выбрать таким образом, что при повышенных температурах предотвращается слипание элементов, затем покрытые элементы нагревают до температуры выше 40°C, предпочтительно - не выше 65-75°C, и посредством этого во внутреннем пленочном слое в однородной смеси с пленкообразующим веществом формируется непрерывная фаза. В некоторых случаях этот процесс отверждения может происходить также до нанесения слоя наружного покрытия.

Как упоминалось выше, гранулы, содержащие опиоид, используемый в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, покрываются покрытием для модифицированного высвобождения. Покрытие для модифицированного высвобождения наносят на гранулы из раствора и/или суспензии, предпочтительно, в водном растворителе, но можно также применять органический состав для покрытия.

Примерами пленкообразующих веществ, подходящих для применения в соответствии с настоящим

5 изобретением, являются вещества, выбранные из группы, состоящей из производных целлюлозы, таких как, например, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, пропионат целлюлозы, бутират целлюлозы, валерат целлюлозы, ацетатпропионат, целлюлозы; акриловых полимеров, таких как, например, полиметилметакрилат; виниловых полимеров, таких как, например, поливинилацетат, поливинилформаль, поливинилбутираль, сополимер винилхлорида и винилацетата, сополимер этилена и винилацетата, сополимер винилхлорида, пропилена и винилацетата; кремнийорганических полимеров, таких как, например, лестничный полимер сексифенилсилоксана, и коллоидный диоксид кремния; поликарбоната; полистирола; сложного полиэфира; кумароноинденевого полимера; полибутадиена и других высокомолекулярных синтетических полимеров.

10 В некоторых предпочтительных вариантах воплощения изобретения акриловый полимер состоит из одного или нескольких аммиоакрилатных сополимеров. Аммиоакрилатные сополимеры хорошо известны в технике, и описаны в NF XVII как полностью полимеризованные сополимеры эфиров акриловой и метакриловой кислот с низким содержанием групп четвертичного аммония.

15 В одном из предпочтительных вариантов воплощения изобретения акриловое покрытие представляет лак из акриловой смолы, используемый в форме водной дисперсии, например, лак, коммерчески доступный от Rohm Pharma, под торговым названием Eudragit®. В других предпочтительных вариантах воплощения изобретения акриловое покрытие содержит смесь двух акрилатных лаков, коммерчески доступных Rohm Pharma, под торговым названием Eudragit® RL 30D и Eudragit® RS 30D, соответственно. Eudragit® RL 30D и Eudragit® RS 30D являются сополимерами эфиров акриловой и метакриловой кислот с низким содержанием групп четвертичного аммония, причем молярное отношение аммониевых групп к оставшимся нейтральным (мет) акриловым эфирам составляет 1:20 в Eudragit® RL 30D и 1:40 в Eudragit® RS 30D. Смеси Eudragit® RL/RS 30D не растворяются в воде и в пищевых жидкостях. Однако, покрытия, образованные из этих же материалов, в водных растворах и пищевых жидкостях могут набухать и являются проницаемыми. Дисперсии Eudragit® RL/RS 30D можно смешивать в любом нужном соотношении для получения, в конечном счете, 25 модифицированной по высвобождению композиции с нужным профилем растворения. Наиболее желательные модифицированные по высвобождению композиции можно получить с замедляющим покрытием на основе Eudragit® NE 30D, представляющего нейтральную смолу с молекулярной массой 800000.

30 Количество нанесенного покрытия подбирается таким образом/ чтобы получить заранее обусловленные характеристики растворения фракции композиции. Массовый процент покрытия для модифицированного высвобождения отдельной гранулы/ в случае фракции, обеспечивающей длительное действие опиоида, будет составлять в среднем максимум примерно 15мас.%/ например, 12мас.%/ предпочтительно - самое большое в среднем примерно 10 мас.%, предпочтительнее в среднем интервале 6мас.%-9мас.%/ по отношению к массе отдельной гранулы без покрытия. Количество нанесенного покрытия зависит от предварительно установленных характеристик растворения ядер определенного состава и нужного профиля высвобождения из фракции. В 35 случае фракции, обеспечивающей немедленное высвобождение опиоида, масса покрытия может составлять, в среднем, самое большое примерно 8мас.%, например, самое большое примерно 6мас.%, предпочтительно - в среднем самое большое примерно 5мас.%, предпочтительно - самое большое примерно 4мас.%, например, 3,5мас.%, предпочтительно - в среднем примерно 3мас.%, по отношению к массе отдельной гранулы без покрытия.

40 Однако масса нанесенного покрытия также должна подбираться таким образом, чтобы не возникало проблем его разрушения.

Материал для формирования покрытия можно смешивать с различными добавками, такими как пластификаторы, антиадгезивы, например, коллоидный диоксид кремния, инертные наполнители и пигменты, способом, известным per se.

45 Липкость диспергируемых в воде пленкообразующих веществ можно преодолеть просто с помощью включения в покрытие антиадгезива. Антиадгезив, предпочтительно, является мелкоизмельченным/ по существу, нерастворимым в воде, фармацевтически приемлемым несмачивающимся порошком, обладающим в покрытии антиадгезивными свойствами. Примерами антиадгезивов являются стеараты металлов, например, стеарат магния или стеарат кальция, микрокристаллическая целлюлоза или минеральные вещества, такие как кальцит, по существу нерастворимые в воде фосфаты кальция или по существу нерастворимые в воде сульфаты кальция, коллоидный диоксид кремния, диоксид титана, сульфаты бария, гидрированные силикаты алюминия, водные алюминиокальциевые силикаты и тальк. Предпочтительным антиадгезивом является тальк. Антиадгезив или смесь антиадгезивов включается в покрытие, предпочтительно, в количестве примерно 0,1-70мас.%, в частности - в количестве примерно 1-60мас.%, и предпочтительно - в количестве примерно 8-50мас.%, от массы слоя внутренней пленки. При выборе талька с малым размером частиц получают большую 55 площадь поверхности; являющееся результатом более сильное антиадгезивное действие дает возможность включать меньшее количество определенного антиадгезива.

60 Отдельная множественная дозированная форма с регулируемым высвобождением может также содержать второе покрытие. Такое покрытие можно подобрать для стабилизации множественной дозированной формы с регулируемым высвобождением и для предупреждения нежелательных изменений в профиле высвобождения из каждого элемента с покрытием. Соответственно, второй лак или покрытие могут внести вклад в стабильность профиля высвобождения единичной дозы.

Также обнаружено, как ни удивительно, что если во второе покрытие добавляется кальций, например, в форме сульфата кальция, наблюдается повышенная устойчивость при хранении.

65 Соответственно, множественная дозированная форма также может содержать наружный пленочный слой.

В одном из вариантов наружный второй слой содержит водное пленкообразующее вещество, которое

предупреждает слипание элементов при повышенных температурах и придает элементам текучесть, причем водное пленкообразующее вещество является антиадгезивом при температурах выше примерно 40°C, особенно - при температурах выше примерно 50°C, например, при температуре примерно от 60°C до, примерно, 120°C, и его выбирают среди материалов для диффузионных покрытий, таких как этилцеллюлоза, или материалов для энтеросолубильных покрытий, таких как анионные эфиры поли(мет)акриловой кислоты, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетофталата целлюлозы, поливинилацетатафталата, сополимеров поливинилацетатфталата с кротоновой кислотой или их смесей, или водорастворимых пленкообразующих материалов, таких как водорастворимые производные целлюлозы, например, таких как гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, пропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиэтилцеллюлоза, карбоксиметилгидроксипропилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, карбоксиметилэтилцеллюлоза, метилгидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилметилцеллюлоза.

Примерами пластификаторов для применения по настоящему изобретению являются триацетин-ацетилованный моноглицерид, сурепное масло, оливковое масло, кунжутное масло, ацетилтрибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, глицерин, сорбит, диэтилоксалат, диэтилмалат, диэтилмалеат, диэтилфумарат, диэтилсукцинат, диэтилмалонат, диоктилфталат, дибутилсебаценат, триэтилцитрат, трибутилцитрат, глицеролтрибутират, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль и их смеси. Пластификатор обычно вводят в количестве менее 10мас.% в расчете на содержание сухого вещества в составе покрытия.

Кроме активного вещества лекарственного средства в форме гранул с покрытием фармацевтическая композиция по изобретению может также содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты.

В данном контексте термин "фармацевтически приемлемый эксципиент" предназначен для обозначения любого материала, инертного в том смысле, что он сам по себе, по существу, не обладает каким либо терапевтическим и/или профилактическим действием. Фармацевтически приемлемый эксципиент можно добавлять к активному веществу лекарственного средства с целью создания возможности для получения фармацевтической композиции с приемлемыми техническими свойствами. Хотя фармацевтически приемлемый эксципиент может несколько влиять на высвобождение активного вещества лекарственного средства, материалы, пригодные для получения модифицированного высвобождения, в это определение не включаются.

Могут включаться наполнители, разбавители, связующие, такие как сахароза, сорбит, маннит, лактоза (например, высушенная распылением лактоза, α -лактоза, β -лактоза, таблетоза®, различные сорта фарматозы®, микротоза или Fast-Floe®), микрокристаллическая целлюлоза (например сорта авицела®, такие как авицел® PH101, авицел® PH102 или авицел® pH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tai® и Solka-Floc®), L-гидроксипропилцеллюлоза (с низкой степенью замещения) (например, L-HPC-CH31 и L-HPC-CH11), декстрины, мальтодекстрины (например, Lodex® 5 и Lodex® 10) крахмалы или модифицированные крахмалы (в том числе, картофельный крахмал, кукурузный крахмал и рисовый крахмал), хлорид натрия, фосфат калия, фосфат кальция (например, основной фосфат кальция), сульфат кальция, карбонат кальция. Проверено, что для фармацевтических композиций по настоящему изобретению особенно подходят микрокристаллическая целлюлоза, L-гидроксипропилцеллюлоза, декстрины, мальтодекстрины, крахмалы и модифицированные крахмалы.

Можно использовать дезинтегрирующие вещества, такие как производные целлюлозы, в том числе, микрокристаллическую целлюлозу; крахмалы, включая картофельный крахмал; натрийкроскармелозу (т.е., сшитую натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы; например, Ac-Di-Sol®); альгиновая кислота или альгинаты; нерастворимый поливинилпирролидон (например, поливидон® CL, поливидон® CL-M, коллидон® CL, полипласдон® XL, полипласдон® XL-10); натрийкарбоксиметилкрахмал (например, примогель® и эксплотаб®).

Другими подходящими фармацевтически приемлемыми эксципиентами могут являться красители, корригенты, поверхностно-активные вещества и буферные вещества.

В дальнейшем изобретение описывается в приведенных ниже примерах.

Краткое описание чертежей

На фиг.1 приводится график профиля высвобождения модифицированных по высвобождению ядер с покрытием, полученных по примеру 1.

На фиг.2 приводится график профиля высвобождения модифицированных по высвобождению ядер с покрытием, полученных по примеру 2.

На фиг.3 приводится график профиля высвобождения модифицированных по высвобождению ядер с покрытием, полученных по примеру 3.

На фиг.4 приводится график профиля высвобождения модифицированных по высвобождению ядер с покрытием, полученных по примеру 19.

На фиг.5 приводится график профиля высвобождения модифицированных по высвобождению ядер с покрытием, полученных по примеру 22, партия №1.

На фиг.6 приводится график профиля высвобождения модифицированных по высвобождению ядер с покрытием, полученных по примеру 22, партия №2.

На фиг.7 приводится график профиля высвобождения модифицированных по высвобождению ядер с покрытием, полученных по примеру 22, партия №3.

На фиг.8 приводится график профиля высвобождения модифицированных по высвобождению ядер с покрытием, полученных по примеру 22, партия №4.

На фиг.9 приводится график профиля высвобождения модифицированных по высвобождению ядер с покрытием, полученных по примеру 22, партия №5.

На фиг.10 приводится график профиля высвобождения модифицированных по высвобождению ядер с покрытием, полученных по примеру 23.

На фиг.11 приводится график профиля высвобождения модифицированных по высвобождению ядер с покрытием, полученных по примеру 24.

На фиг.12 приводятся графики концентрации морфина (сульфата морфина) в плазме, в произвольных единицах концентрации, после введения идентичного общего количества морфина. Вторые фракции обеих композиций, с медленным, по существу, высвобождением, идентичны. Композиция, которой соответствуют не заштрихованные квадраты, содержит 10% чистого сульфата морфина (не модифицированная). Другая композиция, которой соответствуют заштрихованные квадраты, содержит такое же количество морфина в форме фракции модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы по изобретению. Графики строятся на основе допущения односекционной открытой модели, при этом константа скорости удаления (K_e) морфина составляет 0,5; константа скорости абсорбции (K_a) чистого морфина равна 10; константа скорости абсорбции в случае медленнодействующей модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы второй фракции равна 0,2; и равна 0,8 в случае быстродействующей модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы первой фракции. Эта модель предназначается для пояснения действий первой фракции содержащей модифицированную по высвобождению множественную дозированную форму, по сравнению с композицией с не модифицированным высвобождением.

На фиг.13 приводятся графики, подобные графикам на фиг.12, но в данном случае соотношение между первой и второй фракцией каждой композиции составляет 2/10. Композиции, содержащей 20% морфина без добавок, соответствуют крестики, а композиции, содержащей такое же количество первой модифицированной по высвобождению многоэлементной фракции, соответствуют звездочки. Вторые фракции каждой композиции идентичны.

На фиг.14 приводится график, подобный графику на фиг.12, но в данном случае соотношение между первой и второй фракцией 5/10, и композиции, содержащей морфин без добавок, соответствуют звездочки, а композиции, содержащей первую модифицированную по высвобождению многоэлементную фракцию, соответствуют заштрихованные ромбы.

На фиг.15 приводятся графики для трех композиций, при этом соотношение между двумя фракциями составляет 2/10. Кривая, построенная по крестикам, соответствует композиции с морфином без добавок, кривая, построенная по звездочкам, соответствует композиции с модифицированной по высвобождению множественной дозированной формой с константой скорости абсорбции 0,8 - быстродействующей фракции, и кривая, построенная по заштрихованным треугольникам, соответствует композиции с фракцией с более быстрым модифицированным высвобождением из множественной дозированной формы с константой скорости абсорбции 2. Модифицированные по высвобождению многоэлементные вторые фракции во всех трех композициях имеют константу скорости абсорбции 0,2. Временной лаг для поглощения этой второй фракции составляет три часа, подобно композициям, показанным на фиг.12, 13 и 14.

На фиг.16 приводятся графики концентрации морфина в плазме после введения трех различных композиций с морфином. Подробности см. в испытании 1.

На фиг.17 приводятся профили растворения *in vivo* и *in vitro*, соответственно, для композиции Repro-Dose®-морфин, ср. испытание 1.

Фиг.18 показывает корреляцию растворения Repro-Dose®-морфина *in vitro* и *in vivo*, ср. испытание 1.

На фиг.19 приводится график Леви для Repro-Dose®-морфина, ср. испытание 1.

На фиг.20 показаны предполагаемые уровни морфина в плазме, подробности см. в испытании 1.

На фиг.21 приводятся графики концентрации морфина в плазме после введения однократной дозы в виде капсулы с модифицированной по высвобождению множественной дозированной формой, полученной по примеру 12, под названием Repro-Dose®-морфин (RDM) и MST Continus® (MST), принятых без еды (без пищи) и с едой (с пищей). Другие детали выясняются из испытания 2.

На фиг.22 приводятся графики, соответствующие графикам, приведенным на фиг.21, за исключением того, что приводится концентрация в плазме морфин-6-глюкуронида.

На фиг.23 приводятся графики, соответствующие графикам, приведенным на фиг.21, за исключением того, что приводится концентрация в плазме морфин-3-глюкуронида.

На фиг.24 приводятся графики концентрации морфина в плазме после введения двух различных композиций с морфином, ср. испытание 3.

На фиг.25 приводятся графики средней интенсивности боли; подробнее см. испытание 3.

На фиг.26 приводится эффективная оценка предпочтительной обработки, ср. испытание 3.

Материалы и методы

Ниже приводится перечень материалов, используемых в композициях, исследованных в ходе разработки настоящего изобретения. В тех случаях, когда ссылка дается на официальную фармакопею, эта ссылка дается на последнее издание указанной фармакопеи.

Используются следующие аббревиатуры:

ЕФ - европейская фармакопея,

БФ - Британская фармакопея,

ФСША - фармакопея США,

NF - национальный фармакологический справочник.

Экципиенты	Качество	Изготовитель
------------	----------	--------------

5	Сульфат морфина	БФ	Macfarlan
	Натрийальгинат LF 200S	ЕФ	Protan Biopolymer
	Аспартам	NF	Holland Sweetner Company
	Maydis Amylum	ЕФ	Cerestar
	Натрия цитрат	ЕФ	Kirsch
	Натрия гидрокарбонат	ЕФ	Solvay
	Диоксид титана	ЕФ	Bayer
10	Винная кислота	ЕФ	Vinal
	Корригент с лимонным соком		Givaudan Diibendorf
	Лимонный корригент		Givaudan Dubendorf
	Поливидон К 30	ЕФ	ISP и BASF
	Микрокристаллическая целлюлоза	ЕФ	FMC
15	Карбоксиметилцеллюлоза		
	Natricum	ЕФ	Henkel
	Лактозы моногидрат	ЕФ	Hollandse Melksvirkerfabrik и DMV
	Вода очищенная	ЕФ	
	Метилгидроксипропилцеллюлоза (Pharma Coat 606)	ЕФ	Shin-etsu
20	Метилгидроксипропилцеллюлоза (Methocel E 5 Premium)	ЕФ	Dow
	Магния стеарат	ЕФ	Akcros Chemicals
	Тальк	ЕФ	Whittaker, Clark and Daniels
	Симетиконовая эмульсия	ФСША	Dow Corning
	Eudragit NE 30 D		Поставляется Rohm Pharma GmbH, Дармштадт, Германия
25	Кальция сульфат	NF	Giulini Chemie
	Полисорбат 20	УФ	Hefti
	Силоид 244	ЕФ	Grace
	Таблеттоза	ЕФ	Meggle
	Предв. желатинированный крахмал	NF	Colorcon

30	Метод I определения растворения опиоида (сульфата морфина) (единицы морфина)	
	Аппаратура:	аппаратура для растворения по ФСША и ЕФ + автоматическая система растворения PERKIN ELMER+программа PEDS PC
35	Фильтр из стекловолокна	Whatman CF/D
	Растворяющая среда	900,0мл 0,1N HCl
	Скорость вращения	100об/мин
	Мешалка	Лопастная
	Время отбора проб	Как указано в таблицах
40	Длина волны детекции	$\lambda=284\text{nm}$
	Измерительный прибор	УФ-спектрофотометр, кювета 1см
	Температура растворяющей среды	37,0°C±0,5°C

55 Приготовление реагентов
 Растворяющая среда 0,1N HCl: 83мл конц. HCl (37%) разбавляют очищенной водой до 10,00л.
 Исходный стандартный раствор S (готовят 2 раствора): 100мг (=q, мг) сульфата морфина R растворяют в 50,00мл 0,1N HCl.

50 Контрольные растворы из 2 стандартов: 3,00мл S разбавляют 0,1N HCl до 200,00мл (б). Образец - "пустышка" 0,1N HCl (в)

Измерения. Различие в поглощении между растворами б и в измеряют при максимуме примерно 284нм (k_1). Европейская фармакопея, V.6.19.

Вычисления. Вычисляют реакцию (по 3 показателям) для каждого из измерений k_1

55
$$R_1 = \frac{k_{11}}{q_1}; R_2 = \frac{k_{12}}{q_2}$$

Расхождение между R_1 и R_2 не должно превышать 2%.

Определение $E_{1\text{см}}^{1\%}$

60 Исходные растворы 1 и 2 смешивают в соотношении 1:1. Разбавляют 4,00мл этого раствора 0,1N HCl до 200,00мл. Стандартный раствор и образец - "пустышку" (0,1N HCl) нагревают до 37°C. Когда 2 раствора нагреваются до 37°C, в измерительную кювету закачивают образец - "пустышку" (0,1N HCl). Закачивание проводят до тех пор, пока не удалят из кюветы все пузырьки воздуха.

Проводят поправку на фон, и в измерительную кювету закачивают стандартный раствор.

Измеряют поглощение стандарта, и вычисляют $E_{1\text{см}}^{1\%}$

65
$$E_{1\text{см}}^{1\%} = \frac{abc_{\text{ст}} \times 50 \times 200 \times 10}{q_x \times 4}$$

abc_{st} = поглощение использованного стандарта;
 q_x = средняя масса (мг) сульфата морфина R в 2 стандартных растворах.
 Вычисленное значение $E_{1\%}^{1\text{см}}$ вводят в программу PEDS-PC.

5 Составление программы проводят в соответствии с руководством PERKIN ELMER.

Процедура. Каждый из 7, нужного числа, сосудов наполняют растворяющей средой - 0,1N HCl (900,00мл) и нагревают до $37,0^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Растворяющую среду из 7 сосудов закачивают в измерительные кюветы УФ-спектрофотометра, и проводят процедуру поправки на фон. В 25-мл стаканы помещают 6 единиц (доз) сульфата морфина и единицу плацебо. Дозу плацебо используют во время серии опытов как образец - "пустышку".

Процедура приготовления и переноса единиц:

1. Тщательно перемешивают содержимое стаканов.

2. Отмеряют измерительной склянкой 10,0мл водопроводной воды. Воду выливают в стакан и перемешивают до тех пор, пока смесь не будет выглядеть однородной. Смесь готова к употреблению через 15 1 минуту.

3. Смесь перемешивают непосредственно перед тем, как перенести ее в сосуд по ФОНА. Переносят в отдельные сосуды 7 приготовленных доз. Каждый стакан ополаскивают растворяющей средой из сосуда с тем, чтобы перенести в сосуд всю смесь.

4. Сразу после переноса всех доз в сосуды начинают опыт по растворению.

Метод 11 определения растворения опиоида (сульфата морфина) (капсулы с 10мг, 30мг и 60мг морфина)	
Аппаратура:	аппаратура для растворения по ФСША и ЕФ + автом. пробоотборник (прибор для взятия проб на растворение ISKO/Sotax) или автоматическая система растворения PERKIN ELMER
Фильтр из стекловолокна	Как в методе I
Растворяющая среда	Как в методе I
Скорость вращения	Как в методе I
Мешалка	Как в методе I
Время отбора проб	Как описано в методе I
Отбор проб	Автоматический, приблизительно по 9,00мл (N), без замены удаленной жидкости (компенсацию осуществляют путем вычисления)
Длина волны детекции	Как в методе I
Измерительный прибор	Как в методе I
Температура растворяющей среды	Как в методе I

Приготовление реагентов

Растворяющая среда 0,1 N HCL: Как описано в методе I

Исходный стандартный раствор (S) (готовят 2 раствора): как описано в методе I

40 Растворы для разбавления стандарта 10мг. 1 пустую капсулу 5 размера растворяют в 900,0мл 0,1 N HCL

30мг 1 пустую капсулу 3 размера растворяют в 900,0мл 0,1 N HCL

60мг 1 пустую капсулу 1 размера растворяют в 900,0мл 0,1 N HCL

Эти растворы используют для разбавления стандарта и в качестве образца - "пустышки" (в)

Стандартный раствор

45 10мг. Разбавляют 5,00мл S 0,1 N HCL до 50,00мл; 10,00мл разбавляют 0,1 N HCL до 100,00мл (б).

30мг. Разбавляют 3,00мл S 0,1 N HCL до 200,00мл (б).

60мг. Разбавляют 3,00мл S 0,1 N HCL до 100,00мл (б).

Испытываемые растворы. Образцы измеряют неразбавленными (а).

50 Измерения. Различие в поглощении между растворами б и в (k_1) и между растворами а и в (k_2) измеряют при максимуме примерно 284нм. Европейская фармакопея, V.6.19.

Вычисления. Как описано в методе I.

Приемы вычисления

$$GSR = \frac{1}{2}(R_1 + R_2)$$

55 Высвободившееся количество сульфата морфина (у), в мг, вычисляют с помощью приведенных ниже формул.

60

65

10 мг
1 час

$$5 \quad y_1 = \frac{k_2 x n x 900 x 5 x 10}{GSRx100x50x50x100} \quad (\text{мг выделившегося сульфата морфина});$$

3 часа

$$z_3 = \frac{k_2 x n x (900 - v) x 5 x 10}{GSRx100x50x50x100}; \quad y_3 = z_3 + \frac{y_1 x v}{900};$$

6 час

$$10 \quad z_6 = \frac{k_2 x n x (900 - 2xv) x 5 x 10}{GSRx100x50x50x100}; \quad y_6 = z_6 + \frac{y_1 x v}{900} + \frac{y_3 x v}{900 - v};$$

9 час

$$z_9 = \frac{k_2 x n x (900 - 3xv) x 5 x 10}{GSRx100x50x50x100}; \quad y_9 = z_9 + \frac{y_1 x v}{900} + \frac{y_3 x v}{900 - v} + \frac{y_6 x v}{900 - 2xv};$$

30 мг

15
1 час

$$y_1 = \frac{k_2 x n x 900 x 3}{GSRx100x50x200} \quad (\text{мг выделившегося сульфата морфина});$$

3 часа

$$20 \quad z_3 = \frac{k_2 x n x (900 - v) x 3}{GSRx100x50x200}; \quad y_3 = z_3 + \frac{y_1 x v}{900};$$

6 час

$$z_6 = \frac{k_2 x n x (900 - 2xv) x 3}{GSRx100x50x200}; \quad y_6 = z_6 + \frac{y_1 x v}{900} + \frac{y_3 x v}{900 - v};$$

9 час

$$25 \quad z_9 = \frac{k_2 x n x (900 - 3xv) x 3}{GSRx100x50x200}; \quad y_9 = z_9 + \frac{y_1 x v}{900} + \frac{y_3 x v}{900 - v} + \frac{y_6 x v}{900 - 2xv};$$

60 мг

30
1 час

$$y_1 = \frac{k_2 x n x 900 x 3}{GSRx100x50x100} \quad (\text{мг выделившегося сульфата морфина});$$

3 часа

$$35 \quad z_3 = \frac{k_2 x n x (900 - v) x 3}{GSRx100x50x100}; \quad y_3 = z_3 + \frac{y_1 x v}{900};$$

6 час

$$z_6 = \frac{k_2 x n x (900 - 2xv) x 3}{GSRx100x50x100}; \quad y_6 = z_6 + \frac{y_1 x v}{900} + \frac{y_3 x v}{900 - v};$$

9 час

$$40 \quad z_9 = \frac{k_2 x n x (900 - 3xv) x 3}{GSRx100x50x100}; \quad y_9 = z_9 + \frac{y_1 x v}{900} + \frac{y_3 x v}{900 - v} + \frac{y_6 x v}{900 - 2xv};$$

n = чистота стандарта сульфата морфина, в процентах;

v = количество образца, в мл.

Результаты в процентах: $\% = (y \times 100) / x$;

45 x = установленное содержание (10, 30 или 60).

Процедура. Растворяющую среду 0,1 N HCL (900,00мл.) вносят в каждый из нужного числа сосудов, например, в 6 сосудов, которые нагревают до 37,0°C±0,5°C. В каждый сосуд переносят по одной капсуле.

Настройка автоматического пробоотборника - в соответствии с инструкцией к прибору.

Метод определения растворения с применением только автоматического оборудования

50 Аппаратура: аппаратура для растворения по ФСША и ЕФ + автоматическая система растворения PERKIN ELMER (PEDS) + программа PEDS PC.

Контрольный раствор из 2 стандартов - как в методе I.

Измерения. Как описано в методе I.

Вычисления. Как описано в методе I.

55 Определение $f_{\text{к.м}}^1$. Как описано в методе I.

Процедура. Каждый из нужного числа, например, 7, сосудов наполняют растворяющей средой - 0,1 N HCL (900,00мл.) и нагревают до 37,0°C±0,5°C. Растворяющую среду из 7 сосудов закачивают в измерительные кюветы УФ-спектрофотометра, и проводят процедуру поправки на фон. В каждый из 6 сосудов вносят по капсуле. В 7-ой сосуд добавляют соответствующую пустую капсулу, и используют в серии опытов в качестве образца-"пустышки".

10мг; 1 пустая капсула размера 5.

30мг; 1 пустая капсула размера 3.

60 60мг; 1 пустая капсула размера 1.

65 Метод определения растворения III в случае модифицированных по высвобождению множественных дозированных форм с опиоидом (сульфатом морфина)

Аппаратура:	Как в методе I
Фильтр из стекловолокна	Как в методе I
Растворяющая среда	Как в методе I
Скорость вращения	Как в методе I
Мешалка	Как в методе I
Время отбора проб	Система растворения по ФСША/ЕФ + автоматический пробоотборник; медленнодействующая модифицированная по высвобождению множественная дозированная форма: 1, 3, 6, 9час., быстродействующая модифицированная по высвобождению множественная дозированная форма: 1/2, 1час; смесь из медленно и быстро действующей модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы: 1, 3, 6, 9час.,
Отбор проб	Как описано в методе II. Автоматическая система растворения PERKIN ELMER, как описано в методе II.
Длина волны детекции	Как в методе I
Измерительный прибор	Как в методе I
Температура растворяющей среды	Как в методе I

Приготовление реагентов. Как описано в методе I

Исходный стандартный раствор (S) (готовят 2 раствора): как описано в методе I

Стандартный раствор. Разбавляют 3,00мл S 0,1 N HCL до 100,00мл.

Испытываемые растворы. Образцы измеряют неразбавленными (а). Образец - "пустышка" 0,1 N HCL (в).

Измерения. Как описано в методе I.

Вычисления. Как описано в методе I.

Приемы вычисления

$$GSR = \frac{1}{2}(R_1 + R_2)$$

Высвободившееся количество сульфата морфина (у), в мг, вычисляют с помощью приведенных ниже формул.

Медленнодействующая модифицированная по высвобождению множественная дозированная форма

$$y_1 = \frac{k_2 \times n \times 900 \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 100} \quad (\text{мг выделившегося сульфата морфина});$$

$$z_3 = \frac{k_2 \times n \times (900 - v) \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 100} ; \quad y_3 = z_3 + y_1 \times \frac{v}{900} ;$$

$$y_6 = \frac{k_2 \times n \times (900 - 2v) \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 100} ; \quad y_6 = z_6 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v} ;$$

$$y_9 = \frac{k_2 \times n \times (900 - 3v) \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 100} ; \quad y_9 = z_9 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v} + y_6 \times \frac{v}{900 - 2v} ;$$

Быстродействующая модифицированная по высвобождению множественная дозированная форма

$$y_{1/2} = \frac{k_2 \times n \times 900 \times v \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 100} \quad (\text{мг выделившегося сульфата морфина});$$

$$z_1 = \frac{k_2 \times n \times (900 - v) \times v \times 3}{GSR \times 100 \times 50 \times 100} ; \quad y_3 = z_1 + y_{1/2} \times \frac{v}{900} ;$$

n = чистота стандарта сульфата морфина, в процентах;

v = количество образца, в мл.

Процедура. Растворяющую среду 0,1 N HCL (900,00мл.) вносят в каждый из 6 сосудов, и нагревают до 37,0°C ± 0,5°C. В каждый сосуд переносят количество модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы (=p, мг) соответствующее 60мг сульфата морфина.

Настройка автоматического пробоотборника - в соответствии с инструкцией к прибору.

Метод определения растворения с применением только автоматического оборудования

Аппаратура: аппарататура, для растворения по ФСША и ЕФ + система растворения PERKIN ELMER (PEDS) + программа PEDS PC.

Контрольный раствор из 2 стандартов - как описано в методе I.

Процедура. Каждый из 6 сосудов наполняют растворяющей средой - 0,1 N HCL (900мл.) и нагревают до 37,0°C ± 0,5°C. В каждый из 6 сосудов вносят количество модифицированной по высвобождению множественной дозированной формы (=p, мг), соответствующее 60мг сульфата морфина. В 7-ой сосуд добавляют стандартный раствор с концентрацией, соответствующей 0,07мг/мл (60мг/900мл.).

Программу PEDS составляют в соответствии с руководством PERKIN ELMER.

Метод IV определения растворения опиоида, (сульфата морфина) (таблетки с 40мг морфина и модифицированная по высвобождению множественная дозированная форма для таблеток)

5	Аппаратура:	Как в методе I
	Фильтр из стекловолокна	Как в методе I
	Растворяющая среда	Как в методе I
	Скорость вращения	Как в методе I
	Мешалка	Как в методе I
10	Время отбора проб	Как следует из таблиц
	Температура растворяющей среды	Как в методе I

Приготовление реагентов.

Растворяющая среда 0,1 N HCL. Как описано в методе I.

15 Исходный стандартный раствор (S) (готовят 2 раствора): как описано в методе I

Контрольный раствор из 2 стандартов. Как описано в методе I.

Измерения. Как описано в методе I.

Вычисления. Как описано в методе I.

Определение. $E_{1\text{см}}^{1\%}$. Как описано в методе I.

20 Процедура. Каждый из нужного числа сосудов наполняют растворяющей средой 0,1 N HCL (900мл.), и нагревают до 37,0°C±0,5°C

Таблетки

В каждый сосуд переносят по одной таблетке.

Модифицированная по высвобождению множественная дозированная форма.

25 В каждый сосуд переносят количество элементов, соответствующее 40мг сульфата морфина.

Метод V определения растворения опиоида (сульфата морфина) (капсулы с 10мг, 20мг, 30мг, 50 мг, 60мг и 100мг морфина)

30	Аппаратура:	аппаратура для растворения по ФСША и ЕФ +автом. пробоотборник (ISKO/Sotax)
	Фильтр из стекловолокна	Whatman GF/F
	Растворяющая среда	Как в методе I
	Скорость вращения	Как в методе I
	Мешалка	Как в методе I
35	Время отбора проб	Как следует из таблиц
	Отбор проб	Как описано в методе I
	Температура растворяющей среды	Как в методе I

Приготовление реагентов.

Растворяющая среда 0,1 N HCL: как описано в методе I.

40 Процедура. Как описано в методе II.

Исходный стандартный раствор (S) (готовят 2 раствора): как описано в методе I.

Калибровочная кривая. Каждый из двух стандартных исходных растворов (раствор S) разбавляют растворяющей средой для получения стандартных растворов, перекрывающих три уровня концентрации.

Уровень, калибровочная кривая	Концентрация
1	приблизит. 18% указанного содержания
2	приблизит. 60% указанного содержания
3	приблизит. 105% указанного содержания

Измерения.

50 Измерения стандартных и испытываемых растворов осуществляют с помощью ВЭЖХ.

Колонка. Superspher RP 18 100, 250×4,6мм.

Детектор. Детектор УФ-поглощения, $\lambda=287\text{nm}$.

55 Подвижная фаза. Растворяют в 500мл воды для ВЭЖХ 11,54г лаурилсульфата натрия, 15,60 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, добавляют 500мл аце-тонитрила и 5,00мл триэтиламина, и все тщательно перемешивают. Затем с помощью фосфорной кислоты (конц.) доводят pH до 3,6±0,05 (приблизит. 3мл.). Фильтруют под вакуумом через фильтр Whatman GF/A.

Скорость потока 1,0мл/мин.

Петля 20мкл для капсул с 50, 60 и 100мг, 100мкл для капсул с 10, 20 и 30мг.

60 Время хроматографии для испытываемого и стандартного раствора приблизит. 1,75* $t_{\text{гморфин}}$ [минут] (=приблизит. 10минут).

Примечание

Образец испытываемого раствора для определения методом ВЭЖХ в случае образцов (=испытываемый раствор) и растворов для калибровочной кривой перед анализом фильтруют через фильтры Whatman GF/A.

65 Испытываемые растворы не разбавляют.

Вычисления. Перед впрыскиванием образцов анализируют шесть растворов, описанных в разделе

"Калибровочная кривая", и получают линейную регрессию ответа от концентрации. Для вычисления используют наклонный участок (наклон_{калибровка}) и отрезок, отсекаемый на координатной оси (отрезок_{калибровка}).

Доверительный интервал отсекаемого отрезка в 95% должен включать начало координат.

Количество (y_1, y_3, y_6, y_9) растворенного сульфата морфина вычисляют в процентах от установленного содержания в каждой из капсул с помощью приведенных ниже выражений.

$$y_1 = \frac{(A_2 - \text{отрезок}_{\text{калибровка}}) \times n \times 900 \times 100}{\text{наклон}_{\text{калибровка}} \times 100 \times x} ;$$

$$z_3 = \frac{(\text{отрезок}_{\text{калибровка}}) \times n \times (900 - v) \times 100}{\text{наклон}_{\text{калибровка}} \times 100 \times x} ; \quad y_3 = z_3 + y_1 \times \frac{v}{900}$$

$$z_6 = \frac{(A_2 - \text{отрезок}_{\text{калибровка}}) \times n \times (900 - 2 \times v) \times 100}{\text{наклон}_{\text{калибровка}} \times 100 \times x} ;$$

$$y_6 = z_6 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v} ;$$

$$z_9 = \frac{(A_2 - \text{отрезок}_{\text{калибровка}}) \times n \times (900 - 3 \times v) \times 100}{\text{наклон}_{\text{калибровка}} \times 100 \times x} ;$$

$$y_9 = z_9 + y_1 \times \frac{v}{900} + y_3 \times \frac{v}{900 - v} + y_6 \times \frac{v}{900 - 2 \times v} ;$$

A_2 = площадь морфинового пика на хроматограмме испытываемого раствора

n = чистота стандарта сульфата морфина, в процентах;

v = количество образца, в мл.

x = установленное содержание в капсуле.

Пример 1

В примере 1 ядра с покрытием, модифицированные по высвобождению сульфата морфина, получают посредством изготовления ядер и последующего нанесения покрытия в количестве 13,5 мас.% (% от массы ядер).

Ядра получают с применением технических приемов экструзии/сфероизации. Перечень ингредиентов приведен в табл. 1. Ингредиенты смешивают и смачивают в мешалке Diosna с большими сдвиговыми усилиями, в которую воду добавляют с помощью форсунки (форсунка, работающая под давлением, типа Delevan CJ, диаметр канала 4,0мм).

Таблица 1	
Ингредиенты	Количество (кг)
Сульфат морфина	8,10
Микрокристаллическая целлюлоза	7,26
Лактоза	29,16
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	0,45
Очищенная вода	12,6

Смоченную массу экструдуют в экструдере Nica E 140 с размером отверстий 0,6мм. Экструдат сфероидируют в Magutizer, Fuji-Paudal, в течение 4мин. Полученные таким образом ядра сушат на поддонах в течение приблизительно 13час при 40°C.

Высушенные ядра фракционируют в аппарате Sweko, снабженным нижним ситом 0,500мм и верхним ситом 0,790мм.

На 27,9кг таких ядер наносят внутреннее покрытие, срединное покрытие и наружное покрытие в жидком слое, Glatt WSC 30, с помощью распылительной головки 1,8мм и при давлении распыления 3 бар для внутреннего покрытия и 3,5 бар для срединного и наружного покрытия. Состав для покрытия приводится в табл.2.

Таблица 2	
Ингредиенты	Количество (кг)
Внутреннее покрытие	
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,163
Стеарат магния	0,034
Тальк	0,304
Симетиконовая эмульсия	0,025
Eudragit NE 30 D	10,800
Очищенная вода	13,674
Всего	25,000

Серединное покрытие	
Сульфат кальция	1,817
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,230
Симетиконовая эмульсия	0,012
Полисорбат 20	0,017
Eudragit NE 30 D	2,428
Очищенная вода	6,941
Всего	11,500
Наружное покрытие	
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,360
Тальк	0,360
Очищенная вода	8,280
Всего	9,000

В процессе нанесения покрытия внутреннее, серединное и наружное покрытие наносят в указанном далее количестве. Количество нанесенного сухого вещества, в процентах от массы ядер, также указывается ниже.

Внутреннее покрытие:	15,82кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 8,5% от массы ядер).
Серединное покрытие:	4,59кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 4,0% от массы ядер).
Наружное покрытие:	3,49кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).

В процессе формирования покрытия температура слоя поддерживается, по существу, в интервале от 19,5 до 20,9°С посредством регулирования скорости потока жидкости. Температура воздуха на входе поддерживается приблизительно на уровне 43°С. После нанесения покрытий ядра с покрытием отверждаются при температуре слоя приблизительно 70°С в течение 30мин, а затем ядра с покрытием охлаждаются при температуре слоя ниже 35°С.

Нужный (целевой) профиль растворения и нижний и верхний пределы степени растворения указаны ниже.

	Целевой	Нижний предел	Верхний предел
1час	5,0%	0%	21,0%
3часа	33,0%	11,0%	55,0%
6час	68,0%	52,0%	84,0%
9час	84,0%	73,0%	-

После нанесения покрытия ядра с покрытием просеивают через сито 1,2мм. частицы более крупного размера отбрасывают

Полученные таким образом ядра с покрытием имеют показатели по растворению, приведенные в табл.3. (определенные по упомянутому выше методу определения растворения III).

Таблица 3	
1час	2,1%
2часа	9,9%
3часа	19,9%
4часа	31,3%
5час	42,8%
6час	53,4%
7час	62,6%
8час	70,3%
9час	76,2%
10час	80,7%
12час	86,8%
16час	92,5%

Пример 2

В примере 2 ядра с покрытием, модифицированные по высвобождению сульфата морфина, получают посредством изготовления ядер и последующего нанесения покрытия в количестве 11,5 мас.% (% от массы ядер).

Получают ядра и наносят на них покрытие так, как описано в примере 1, за исключением того, что в примере 2 на 2,30кг ядер наносят внутреннее, серединное и наружное покрытие в количестве, указанном ниже.

Внутреннее покрытие:	13,01кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 6,5% от массы ядер).
Серединное покрытие:	4,94кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 4,0% от массы ядер).
Наружное покрытие:	3,75кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).

Также в процессе нанесения покрытия температуру слоя поддерживают, по существу, в интервале от 19,0

до 20,8°C посредством регулирования скорости потока жидкости.

Полученные таким образом ядра с покрытием имеют показатели по растворению, приведенные в табл.4 (определенные по упомянутому выше методу определения растворения III).

5

1 час	18,2%
2 часа	37,4%
3 часа	53,3%
4 часа	65,8%
5 час	75,3%
6 час	82,1%
7 час	86,8%
8 час	90,1%
9 час	92,4%
10 час	94,0%
12 час	95,9%
16 час	97,5%

10

15

Пример 3

В примере 3 ядра с покрытием, модифицированные по высвобождению сульфата морфина, получают посредством изготовления ядер и последующего нанесения покрытия в количестве 8,0мас.% (% от массы ядер).

Покрытие наносят на ядра так, как описано в примере 1, за исключением того, что в примере 3 на 30кг ядер наносят внутреннее, срединное и наружное покрытие в количестве, указанном ниже.

25

Внутреннее покрытие:	6,00кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 3,0% от массы ядер).
Срединное покрытие:	4,94кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 4,0% от массы ядер).
Наружное покрытие:	3,75кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).

30

Нужный (целевой) профиль растворения и нижний и верхний пределы степени растворения указаны ниже.

0,5 часа	Целевой	Нижний предел	Верхний предел
	67,0%	47,0%	95,0%
1 час	91,0%	71,0%	-

35

Также в процессе нанесения покрытия температуру слоя поддерживают, по существу, в интервале от 19,3 до 20,5°C посредством регулирования скорости потока жидкости.

Полученные таким образом ядра с покрытием имеют показатели по растворению, приведенные в табл.5 (определенные по упомянутому выше методу определения растворения III).

40

10мин	49,0%
20мин	77,6%
30мин	89,5%
40мин	94,6%
50мин	97,2%
60мин	98,4%

45

Пример 4

В примере 4 ядра с покрытием, модифицированные по высвобождению сульфата морфина, получают посредством изготовления ядер и последующего нанесения покрытия в количестве 12,5мас.% (% от массы ядер).

Получают ядра и наносят на них покрытие так, как описано в примере 1, за исключением того, что в примере 4 во время смачивания в смеситель Diosna добавляют 12,83кг жидкости, и на 30кг ядер наносят внутреннее, срединное и наружное покрытие в количестве, указанном ниже.

55

Внутреннее покрытие:	15,01кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 7,5% от массы ядер).
Срединное покрытие:	4,94кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 4,0% от массы ядер).
Наружное покрытие:	3,75кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).

60

Также в процессе нанесения покрытия температуру слоя поддерживают, по существу, в интервале от 18,0 до 19,6°C посредством регулирования скорости потока жидкости.

Полученные таким образом ядра с покрытием имеют показатели по растворению, приведенные в табл.6 (определенные по упомянутому выше методу определения растворения III).

65

1 час	10,3%
-------	-------

2часа	24,9%
3часа	40,2%
4часа	54,4%
5час	66,7%
6час	76,1%
7час	83,1%
8час	88,1%
9час	91,6%
10час	94,1%
12час	97,3%
16час	100,1%

Пример 5

В примере 5 ядра с покрытием, модифицированные по высвобождению сульфата морфина, получают посредством изготовления ядер и последующего нанесения покрытия в количестве 13,5мас.% (% от массы ядер).

Ядра получают и наносят на них покрытие так, как описано в примере 4, за исключением того, что в примере 5 на 30кг ядер наносят внутреннее, срединное и наружное покрытие в количестве, указанном ниже.

Внутреннее покрытие:	17,01кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 8,5% от массы ядер).
Срединное покрытие:	4,94кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 4,0% от массы ядер).
Наружное покрытие:	3,75кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).

Также в процессе нанесения покрытия температуру слоя поддерживают, по существу, в интервале от 18,3 до 19,8°С посредством регулирования скорости потока жидкости.

Полученные таким образом ядра с покрытием имеют показатели по растворению, приведенные в табл.7 (определенные по упомянутому выше методу определения растворения III).

1час	3,4%
2часа	10,1
3часа	19,8
4часа	31,3
5час	43,5%
6час	54,9%
7час	64,9%
8час	72,9%
9час	79,1%
10час	83,7%
12час	90,0%
16час	95,8%

Пример 6

В примере 6 ядра с покрытием, модифицированные по высвобождению сульфата морфина, получают посредством изготовления ядер и последующего нанесения покрытия в количестве 8,0 мас.% (% от массы ядер).

Ядра получают и наносят на них покрытие так, как описано в примере 4, но с желатиным профилем растворения, описанным в примере 3. Кроме того, выбирают следующие отклонения от примера 4: в примере 6 на 30кг ядер наносят внутреннее, срединное и наружное покрытие в количестве, указанном ниже.

Внутреннее покрытие:	6,0кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 3,0% от массы ядер).
Срединное покрытие:	4,94кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 4,0% от массы ядер).
Наружное покрытие:	3,75кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).

Также в процессе нанесения покрытия температуру слоя поддерживают, по существу, в интервале от 18,2 до 19,8°С посредством регулирования скорости потока жидкости.

Полученные таким образом ядра с покрытием имеют показатели по растворению, приведенные в табл.8 (определенные по упомянутому выше методу определения растворения III).

10мин	51,0%
20мин	79,1%
30мин	90,5%
40мин	95,5%
50мин	98,0%

60мин	99,2%
-------	-------

Пример 7

В примере 7 ядра с покрытием, модифицированные по высвобождению сульфата морфина, получают посредством изготовления ядер и последующего нанесения покрытия в количестве 13,0мас.% (% от массы ядер).

Получают ядра и наносят на них покрытие так, как описано в примере 1, за исключением того, что в примере 7 во время смачивания в смеситель Diosna добавляют 12,38кг жидкости, и на 30кг ядер наносят внутреннее, срединное и наружное покрытие в количестве, указанном ниже.

Внутреннее покрытие:	16,01кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 8,0% от массы ядер).
Срединное покрытие:	4,94кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 4,0% от массы ядер).
Наружное покрытие:	3,75кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).

Также в процессе нанесения покрытия температуру слоя поддерживают, по существу, в интервале от 20,5 до 22,5°C посредством регулирования скорости потока жидкости.

Полученные таким образом ядра с покрытием имеют показатели по растворению, приведенные в табл. 9 (определенные по упомянутому выше методу определения растворения III).

1час	4,3%
2часа	12,3%
3часа	24,3%
4часа	38,6%
5час	52,6%
6час	64,4%
7час	73,6%
8час	80,5%
9час	85,4%
10час	88,9%
12час	93,4%
16час	97,8%

Пример 8

В примере 8 ядра с покрытием, модифицированные по высвобождению сульфата морфина, получают посредством изготовления ядер и последующего нанесения покрытия в количестве 8,0мас.% (% от массы ядер).

Ядра получают и наносят на них покрытие так, как описано в примере 7, но с желательным профилем растворения, описанным в примере 3, за исключением того, что в примере 8 на 30кг ядер наносят внутреннее, срединное и наружное покрытие в количестве, указанном ниже.

Внутреннее покрытие:	6,0кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 3,0% от массы ядер).
Срединное покрытие:	4,94кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 4,0% от массы ядер).
Наружное покрытие:	3,75кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).

Также в процессе нанесения покрытия температуру слоя поддерживают, по существу, в интервале от 20,0 до 22,2°C посредством регулирования скорости потока жидкости.

Полученные таким образом ядра с покрытием имеют показатели по растворению, приведенные в табл. 10 (определенные по упомянутому выше методу определения растворения III).

10мин	41,1%
20мин	70,7%
30мин	84,9%
40мин	92,2%
50мин	96,0%
60мин	98,1%

Пример 9

В примере 9 ядра с покрытием, модифицированные по высвобождению сульфата морфина, получают посредством изготовления ядер и последующего нанесения покрытия в количестве 12,2мас.% (% от массы ядер).

Изготовление таких ядер с покрытием осуществляют так, как описано в примере 7, за исключением того, что в примере 9 на 30кг ядер наносят внутреннее, срединное и наружное покрытие в количестве, указанном ниже.

Внутреннее покрытие:	14,41кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 7,2% от массы ядер).
Срединное покрытие:	4,94кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 4,0% от массы ядер).

Наружное покрытие:	3,75кг раствора для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).
--------------------	--

Также в процессе нанесения покрытия температуру слоя поддерживают, по существу, в интервале от 20,0 до 22,2°C посредством регулирования скорости потока жидкости.

Полученные таким образом ядра с покрытием имеют показатели по растворению, приведенные в табл.11 (определенные по упомянутому выше методу определения растворения III).

1 час	12,2%
2 часа	28,7%
3 часа	44,6%
4 часа	59,1%
5 час	70,5%
6 час	78,6%
7 час	84,2%
8 час	88,1%
9 час	90,5%
10 час	92,3%
12 час	94,7%
16 час	96,4%

Пример 10

В примере 10 ядра с покрытием, модифицированные по высвобождению сульфата морфина, получают посредством нанесения на ядра покрытия в количестве 13,5 мас. % (% от массы ядер).

Ядра получают с применением технических приемов экструзии/сфероизации. Перечень ингредиентов приведен в табл. 12. Ингредиенты смешивают и смачивают в мешалке Diosna с большими сдвиговыми усилиями, в которую воду добавляют с помощью форсунки (форсунка, работающая под давлением, типа Delevan CJ, диаметр канала 2,5мм).

Ингредиенты	Количество (кг)
Сульфат морфина	7,20
Микрокристаллическая целлюлоза	6,48
Лактоза	25,92
Натрийкарбоксиметилцеллюлоза	0,40
Очищенная вода	10,6

Смоченную массу экструдуют в экструдере Nica E 140 с размером отверстий 0,6мм. Экструдат сфероидируют в Marumerizer, Fuji-Paudal Elanco, в течение 3,5мин. Полученные таким образом ядра сушат на поддонах в течение приблизительно 7час при 40°C.

Высушенные ядра фракционируют в аппарате Sweko, снабженным нижним ситом 0,500мм и верхним ситом 0,790мм.

Указанную выше процедуру повторяют четыре раза, получая в общей сложности 147кг ядер.

На 28кг таких ядер наносят внутреннее покрытие, срединное покрытие и наружное покрытие в жидком слое, Glatt WSC 30, с помощью распылительной головки 1,8мм и при давлении распыления 3 бар для внутреннего покрытия и 3,5 бар для срединного и наружного покрытия. Состав для покрытия приводится в табл.13.

Ингредиенты	Количество (кг)
Внутреннее покрытие	
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,104
Стеарат магния	0,022
Тальк	0,194
Симетиконовая эмульсия	0,016
Eudragit NE 30 D	6,912
Очищенная вода	8,752
Всего	16,000
Срединное покрытие	
Сульфат кальция	0,790
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,100
Симетиконовая эмульсия	0,005
Полисорбат 20	0,0075
Eudragit NE 30 D	1,055
Очищенная вода	3,0425
Всего	5,000

Наружное покрытие	
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,160
Тальк	0,160
Очищенная вода	3,680
Всего	4,000

В процессе нанесения покрытия внутреннее, срединное и наружное покрытие наносят в указанном далее количестве.

Внутреннее покрытие:	15,88кг раствора/суспензия для формирования покрытия (сухая масса: 8,5% от массы ядер).
Срединное покрытие:	4,61кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 4,0% от массы ядер).
Наружное покрытие:	3,50кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).

В процессе формирования покрытия температура слоя поддерживается, по существу, в интервале от 18,0 до 20,5°C посредством регулирования скорости потока жидкости. Температура воздуха на входе поддерживается приблизительно на уровне 30°C. После нанесения покрытия ядра с покрытием отверждаются при температуре слоя приблизительно 70°C в течение 30мин, а затем ядра с покрытием охлаждаются при температуре слоя ниже 35°C.

После нанесения покрытия ядра с покрытием просеивают через сито 1,0мм. частицы более крупного размера отбрасывают.

Полученные таким образом ядра с покрытием имеют показатели по растворению, приведенные в табл. 14 (определенные по упомянутому выше методу определения растворения III).

1час	5,4%
2часа	15,6%
3часа	29,1%
4часа	43,6%
5час	57,4%
6час	68,6%
7час	77,2%
8час	83,6%
9час	88,1%
10час	91,3%
12час	95,4%
16час	99,0%

Пример 11

В примере 11 ядра с покрытием, модифицированные по высвобождению сульфата морфина, получают посредством нанесения покрытия на ядра в количестве 8 мас. % (% от массы ядер).

Ядра получают так, как описано в примере 10. Однако, на ядра наносят внутреннее, срединное и наружное покрытия в количестве, указанном ниже.

Внутреннее покрытие:	5,6кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 3,0% от массы ядер).
Срединное покрытие:	4,61кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 4,0% от массы ядер).
Наружное покрытие:	3,50кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).

Также в процессе нанесения покрытия температуру слоя поддерживают, по существу, в интервале от 18,5 до 22,0°C посредством регулирования скорости потока жидкости.

Полученные таким образом ядра с покрытием имеют показатели по растворению, приведенные в табл.15 (определенные по упомянутому выше методу определения растворения III).

10мин	38,5%
20мин	70,2%
30мин	86,6%
40мин	94,0%
50мин	97,8%
60мин	99,6%

Пример 12

В примере 12 ядра с покрытием из примера 10 и из примера 11 смешивают в шаровой мельнице в течение 5мин. Пропорция при смешивании следующая:

ядра примера 10-20,09кг;

ядра примера 11-4,73кг.

Эту пропорцию вычисляют на том основании, что 80,0% сульфата морфина должно находиться в форме ядер с покрытием, полученным по примеру 10, а 20,0% сульфата морфина в смеси должно находиться в форме ядер с покрытием, полученных по примеру 11.

К смеси ядер подмешивают 0,186кг талька в шаровой мельнице в течение 5мин.

Полученная таким образом смесь ядер с покрытием имеет показатели по растворению, приведенные в табл.16 (определенные по упомянутому выше методу определения растворения III).

1час	24,0%
2часа	31,6%
3часа	41,7%
4часа	52,7%
5час	63,5%
6час	73,1%
7час	80,1%
8час	85,6%
9час	89,8%
10час	92,8%
12час	96,8%
16час	100,5%

Смесью ядер с покрытием с помощью устройства для наполнения капсул Zanasi AZ 40 наполняют капсулы. Характеристики капсул приводятся в табл.17 (установленные по описанному выше методу определения растворения II).

Размер капсулы	5	3	1
Количество ядер с покрытием (мг)	62,5	187,4	374,8
Доза сульфата морфина (мг)	10	30	60
Растворение за 1час (%)	23,1	22,1	22,9
Растворение за 3часа (%)	41,3	40,0	40,8
Растворение за 6час (%)	72,9	71,8	72,4
Растворение за 9час (%)	91,3	88,9	89,8

Пример 13

В примере 13 ядра с покрытием, модифицированные по высвобождению сульфата морфина, получают посредством изготовления ядер и последующего нанесения покрытия в количестве 12,5мас.% (% от массы ядер).

Ядра с покрытием получают так, как описано в примере 10, за исключением того, что на ядра наносят внутреннее, серединное и наружное покрытия в количестве, указанном ниже.

Внутреннее покрытие:	14,0кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 7,5% от массы ядер).
Серединное покрытие:	4,61кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 4,0% от массы ядер).
Наружное покрытие:	3,50кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).

Также в процессе нанесения покрытия температуру слоя поддерживают, по существу, в интервале от 18,0 до 22,0°C посредством регулирования скорости потока жидкости.

Полученные таким образом ядра с покрытием имеют показатели по растворению, приведенные в табл. 18 (определенные по упомянутому выше методу определения растворения III).

1час	10,5%
2часа	26,5%
3часа	42,0%
4часа	55,9%
5час	67,5%
6час	76,8%
7час	83,7%
8час	88,4%
9час	91,8%
10час	94,5%
12час	97,4%
16час	99,9%

Пример 14

В примере 14 ядра с покрытием, модифицированные по высвобождению сульфата морфина, получают посредством изготовления ядер и последующего нанесения покрытия в количестве 14,5мас. % (% от массы ядер).

Ядра с покрытием получают так, как описано в примере 10, за исключением того, что на ядра наносят внутреннее, срединное и наружное покрытия в количестве, указанном ниже.

Внутреннее покрытие:	17,75кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 9,5% от массы ядер).
Срединное покрытие:	4,61кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 4,0% от массы ядер).
Наружное покрытие:	3,50кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).

Также в процессе нанесения покрытия температуру слоя поддерживают, по существу, в интервале от 18,0 до 22,2°C посредством регулирования скорости потока жидкости.

Полученные таким образом ядра с покрытием имеют показатели по растворению, приведенные в табл. 19 (определенные по упомянутому выше методу определения растворения III).

1 час	3,3%
2 часа	9,4%
3 часа	18,3%
4 часа	30,4%
5 час	43,7%
6 час	56,8%
7 час	67,1%
8 час	75,4%
9 час	81,7%
10 час	86,6%
12 час	92,6%
16 час	98,0%

Пример 15

В примере 15 получают пакетики, модифицированные по высвобождению сульфата морфина, посредством изготовления ядер и последующего нанесения покрытия в количестве 15,0мас. % (% от массы ядер).

Ядра получают с применением технических приемов экструзии/сфероизации. Перечень ингредиентов приведен в табл.20. Ингредиенты смешивают и смачивают в мешалке Fielder с большими сдвиговыми усилиями.

Ингредиенты	Количество (кг)
Сульфат морфина	0,900
Микрокристаллическая целлюлоза	1,200
Маисовый крахмал	1,800
Лактоза	1,980
Поливидон	0,120
Очищенная вода	2,550

Смоченную массу экструдуют в экструдере Nica E 140 с размером отверстий 0,6мм. Экструдат сфероидируют в лабораторной установке в течение 1,75мин. Полученные таким образом ядра сушат на поддонах в течение приблизительно 5час при 40°C.

Высушенные ядра фракционируют в аппарате Retsch, снабженным нижним ситом 0,500мм и верхним ситом 0,800мм.

На 100г таких ядер наносят внутреннее покрытие, срединное покрытие и наружное покрытие в жидком слое в лабораторной -установке с распылительной головкой 0,7мм и при давлении распыления 0,6 бар. Состав для покрытия приводится в табл.21.

Ингредиенты	Количество (кг)
Внутреннее покрытие	
Гидроксипропилметилцеллюлоза	6,50
Стеарат магния	1,35
Тальк	12,15
Симетиконовая эмульсия	1,00
Eudragit NE 30 D	432,00
Очищенная вода	547,00
Всего	1000,00

Срединное покрытие

Сульфат кальция	79,00
Гидроксипропилметилцеллюлоза *	10,00
Симетиконовая эмульсия	0,50
Полисорбат 20	0,75
Eudragit NE 30 D	105,50
Очищенная вода	304,25
Всего	500,00
Наружное покрытие	
Гидроксипропилметилцеллюлоза	10,00
Тальк	10,00
Очищенная вода	230,00
Всего	250,00

В процессе нанесения покрытия внутреннее, срединное и наружное покрытие наносят в указанном далее количестве.

Внутреннее покрытие:	66,70кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 10,0% от массы ядер).
Срединное покрытие:	16,50кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 4,0% от массы ядер).
Наружное покрытие:	12,50кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).

В процессе формирования покрытия температура на входе поддерживается приблизительно на уровне 40°C, при температуре на выходе приблизительно 30°C. После нанесения покрытий ядра с покрытием отверждаются при температуре слоя приблизительно 70°C в течение 30мин, а затем ядра с покрытием охлаждаются при температуре слоя ниже 35°C.

После нанесения покрытия ядра с покрытием просеивают через сито 1,0мм. частицы более крупного размера отбрасывают.

В пакетики загружают 45,0г полученных таким образом ядер с покрытием и 35г смеси, состав которой указан в табл.22, причем каждый пакетик наполняют 230мг ядер с покрытием и 171мг смеси, приведенной в табл.22.

	(мг)
Цитрат натрия	41,00
Бикарбонат натрия	77,80
Диоксид титана	51,10
Винная кислота	45,00
Корригент с лимонным соком	4,10
Лимонный корригент	4,10
Аспартам	4,10
Альгинат натрия LF 200S	122,80

Цитрат натрия, бикарбонат натрия и диоксид титана перемалывают в лабораторной мельнице Fritzh, снабженной ситом 0,2мм. Винную кислоту также измельчают в установке Fritzh.

Смесь ядер с покрытием и порошка из пакетиков имеет показатели по растворению, приведенные в табл.23 (определенные по упомянутому выше методу определения растворения I).

1час	5,4%
2часа	17,5%
3часа	32,8%
4часа	47,1%
5час	58,8%
6час	68,3%
7час	75,1%
8час	80,7%
9час	84,2%
12час	91,1%
16час	95,5%

Пример 16

В примере 16 пакетики, модифицированные по высвобождению сульфата морфина, получают посредством изготовления ядер и последующего нанесения покрытия в количестве 11 мас. % (% от массы ядер).

Пакетики получают так, как описано в примере 15, за исключением того, что на ядра наносят внутреннее, срединное и наружное покрытия в количестве, указанном ниже.

Внутреннее покрытие:	40г раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 6,0% от массы ядер).
----------------------	---

Серединное покрытие:	16,5г раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 4,0% от массы ядер).
Наружное покрытие:	12,5кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).

Смесь ядер с покрытием и порошка из пакетиков имеет показатели по растворению, приведенные в табл.24 (определенные по упомянутому выше методу определения растворения I).

0,5часа	19,6%
1 час	47,2%
1,5часа	66,4%
3 часа	91,5%
6час	101,1%

Пример 17

В примере 17 получают 4 партии, модифицированных по высвобождению сульфата морфина ядер с покрытием посредством изготовления ядер и последующего нанесения на них покрытия в количестве 7,0 мас.%, 9,0 мас.%, 11,0 мас.% или 13,0 мас.% (% от массы ядер).

Ядра получают с помощью технических приемов экструзии/сфероизации. Ингредиенты перечисляются в табл.25. Ингредиенты смешивают и смачивают в лабораторном смесителе Kenwood Major.

Ингредиенты	Количество (кг)
Сульфат морфина	75,00
Микрокристаллическая целлюлоза	85,00
Лактоза	340,00
Очищенная вода	180,00

Смоченную массу экструдуют в экструдере Nica E 140 с размером отверстий 0,6мм. Экструдат сфероидируют в лабораторной установке в течение 2мин. Полученные таким образом ядра сушат в лабораторном масштабе в оживленном слое при 40°C в течение приблизительно 8мин.

Высушенные ядра фракционируют в аппарате Retsch, снабженным нижним ситом 0,500мм и верхним ситом 0,800мм.

На 100г таких ядер наносят внутреннее и наружное покрытие в жидком слое в лабораторной установке с распылительной головкой 0,7мм и при давлении распыления 0,6 бар. Состав для покрытия приводится в табл.26.

Ингредиенты	Количество (кг)
Внутреннее покрытие	
Гидроксипропилметилцеллюлоза	1,30
Стеарат магния	0,27
Тальк	2,43
Симетиконовая эмульсия	0,20
Eudragit NE 30 D	86,40
Очищенная вода	109,40
Всего	200,00
Наружное покрытие	
Гидроксипропилметилцеллюлоза	4,00
Тальк	4,00
Очищенная вода	92,00

Наносят внутреннее и наружное покрытия наносят в указанном далее количестве.

I	
Внутреннее покрытие:	39,84кг раствора/суспензия для формирования покрытия (сухая масса: 6, 0% от массы ядер).
Наружное покрытие: „	12,50кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).
II	
Внутреннее покрытие:	53,12кг раствора/суспензия для формирования покрытия (сухая масса: 8,0% от массы ядер).
Наружное покрытие:	12,50кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).
III	
Внутреннее покрытие,:	66,40кг раствора/суспензия для формирования покрытия (сухая масса: 10,0% от массы ядер).

Наружное покрытие:	12,50кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).
IV	
Внутреннее покрытие:	79,70кг раствора/суспензия для формирования покрытия (сухая масса: 12,0% от массы ядер).
Наружное покрытие:	12,50кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).

В процессе формирования покрытия температура воздуха на входе поддерживается приблизительно на уровне 40°C, а температура

воздуха на выходе составляет приблизительно 33°C. После нанесения покрытий ядра с покрытием отверждаются при температуре слоя приблизительно 70°C в течение 30мин, а затем ядра с покрытием охлаждаются при температуре слоя ниже 35°C.

После нанесения покрытия ядра с покрытием просеивают через сито 1,0мм. частицы более крупного размера отбрасывают.

Полученные таким образом ядра с покрытием имеют показатели по растворению, приведенные в табл.27 (определенные по упомянутому выше методу определения растворения III).

	I	II	III	IV
	(%)	(%)	(%)	(%)
1час	15,4	8,9	7,4	2,7
2часа	29,4	15,9	11,9	4,8
3часа	43,1	23,7	15,6	7,1
4часа	55,9	33,9	21,6	10,8
6час	75,1	55,6	41,7	26,9
9час	88,7	77,2	67,7	56,2
10час	90,9	81,5	73,6	63,4
11час	92,3	84,5	77,8	69,2
12час	93,8	87,5	81,9	74,0
16час	96,2	92,8	90,0	85,3

Пример 18

В примере 18 модифицированные по высвобождению сульфата морфина ядра с покрытием получают посредством изготовления ядер и последующего нанесения на них покрытия в количестве 13,0мас. % (% от массы ядер) Полученные таким образом ядра прессуют в таблетки.

Ядра получают с применением технических приемов экструзии/сфероизации. Ингредиенты перечисляются в табл. 28. Ингредиенты смешивают и смачивают в лабораторном смесителе Kenwood Major.

Ингредиенты	Количество (г)
Сульфат морфина	37,50
Микрокристаллическая целлюлоза	42,50
Лактоза	170,00
Очищенная вода	90,00

Смоченную массу экструдуют в экструдере Mica E 140 с размером отверстий 0,6мм. Экструдат сфероидируют в лабораторной установке в течение 2мин. Полученные таким образом ядра сушат в лабораторном масштабе в сжиженном слое при 40°C в течение приблизительно 10мин.

Высушенные ядра фракционируют в аппарате Retsch, снабжённым нижним ситом 0,500мм и верхним ситом 0,800мм.

На 100г таких ядер наносят покрытия, так как описано в примере 17, в указанном далее количестве внутреннего и наружного покрытия.

Внутреннее покрытие:	79,70кг раствора/суспензия для формирования покрытия (сухая масса: 12,0% от массы ядер).
Наружное покрытие:	12,50кг раствора/суспензии для формирования покрытия (сухая масса: 1,0% от массы ядер).

Эти ядра с покрытием смешивают в cubic смесителе с двумя партиями, приблизительно по 100 г, ядер с покрытием, полученных так, как описано в примере 17 (путем нанесения 12,0%+1% сухого вещества), причем получают общую партию ядер с покрытием приблизительно в 300 г.

Эти ядра с покрытием используют при сухой грануляции. Состав гранулята приводится в табл.29.

Ингредиенты	Количество (г)
Морфин, ядра с покрытием	67,50
Крахмал 1500	6,03

Микrokристаллическая целлюлоза	12,06
Таблеттоза	1,53
Силоид	1,08
Стеарат магния	0,18
Тальк	1,62

Смешивание осуществляют в cubic смесителе, что известно per se. Сухую грануляцию повторяют, и получают в общем 180г гранулята.

Из этого гранулята получают таблетки с помощью машины для точного прессования. Применяемая сила сжатия составляет или приблизительно 17кН (обозначена 1), или приблизительно 9 кН (обозначена 2), а масса таблетки составляет приблизительно 400мг.

Полученные таким образом таблетки имеют показатели по растворению, приведенные в табл.30 (определенные по описанному выше методу определения растворения IV). Данные по высвобождению из соответствующих ядер с покрытием приводятся в табл.31 (при определении по описанному выше методу определения растворения IV).

	(1)	(2)
	(%)	(%)
1час	35,2	32,1
3часа	60,9	57,1
6час	77,6	75,4
9час	87,2	87,3
12час	94,0	94,4
15час	-	100,4
16час	97,2	-

1час	8,9%
3часа	18,8%
6час	38,7%
9час	59,5%
12час	74,3%
15час	82,9

Пример 19

В примере 19 ядра с покрытием из примеров 1, 2 и 3 смешивают в шаровой мельнице в течение 5мин. Пропорция следующая:

пример 1 29,5кг;
 пример 2 20,5кг;
 пример 3 12,1 кг.

Это соотношение выбирают с таким расчетом, чтобы 80,0% получающегося в результате количества морфина в смеси состояло из морфина композиций примера 1 и примера 2, а 20,0% сульфата морфина в смеси поступило бы из морфина композиции примера 3.

Количество композиций примера 1 и примера 2 выбирают так, чтобы получить растворение этой смеси возможно близкое к целевому в примере 1.

Ко всей описанной выше смеси ядер в шаровой мельнице в течение 5мин подмешивают 0,466кг талька.

Полученная таким образом смесь ядер с покрытием имеет показатели по растворению, приведенные в табл.32 (определенные по упомянутому выше методу определения растворения III).

1час	29,7%
2часа	41,2%
3часа	52,2%
4часа	62,3%
5час	71,2%
6час	78,5%
7час	84,8%
8час	88,9%
9час	92,2%
10час	94,8%
12час	98,1%

Смесью ядер с покрытием с помощью устройства для наполнения капсул Zanasi AZ 40 наполняют капсулы. Характеристики капсул приводятся в табл.33 (растворение определяют по описанному выше методу определения растворения V).

5

Размер капсулы	3	1
Количество ядер с покрытием (мг)	125,8	377,5
Доза сульфата морфина (мг)	20	60
Растворение через 1час	30,3	29,6
Растворение через 3часа	53,7	52,2
Растворение через 6час	80,3	79,7
Растворение через 9час	94,4	94,5

10

Пример 20

15

В примере 20 ядра с покрытием из примеров 4, 5 и 6 смешивают в шаровой мельнице в течение 5мин. Пропорция следующая:

20

пример 4 31,2кг;

пример 5 30,1кг;

пример 6 14,5кг.

Эту пропорцию рассчитывают так, как описано выше, на основании того, что 80,0% сульфата морфина в смеси должно присутствовать в форме композиций примера 4 и примера 5, а 20,0% сульфата морфина в смеси должно присутствовать в форме композиции примера 6.

25

Количество композиций примера 4 и примера 5 выбирают так, чтобы получить растворение смеси возможно близкое к целевому в примере 1.

Ко всей описанной выше смеси ядер в шаровой мельнице в течение 5мин подмешивают 0,569кг талька.

Полученная таким образом смесь ядер с покрытием имеет показатели по растворению, приведенные в табл.34 (определенные по описанному выше методу определения растворения III).

30

1час	23,3%
2часа	33,4%
3часа	44,3%
4часа	55,2%
5час	65,3%
6час	73,2%
7час	80,2%
8час	85,1%
9час	88,8%
10час	91,3%
12час	94,9%
16час	98,0%

35

40

45

Смесью ядер с покрытием с помощью устройства для наполнения капсул Zanasi AZ 40 наполняют капсулы. Характеристики капсул приводятся в табл. 35 (растворение определяют по описанному выше методу определения растворения V).

50

Размер капсулы	00
Количество ядер с покрытием (мг)	629,1
Доза сульфата морфина (мг)	100
Растворение через 1час (%)	26,5
Растворение через 3часа (%)	48,0
Растворение через 6час (%)	77,5
Растворение через 9час (%)	93,5

55

Пример 21

60

В примере 21 ядра с покрытием из примеров 7, 8 и 9 смешивают в шаровой мельнице в течение 5мин. Пропорция следующая:

пример 7 32,2кг;

пример 8 13,3кг;

пример 9 25,0кг.

65

Эту пропорцию рассчитывают так, как описано выше, на основании того, что 80,0% сульфата морфина в

смеси должно присутствовать в форме композиций примера 7 и примера 9, а 20,0% сульфата морфина в смеси должно присутствовать в форме композиции примера 8.

Количество композиций примера 7 и примера 8 выбирают так, чтобы получить растворение смеси возможно близкое к целевому в примере 1.

Ко всей описанной выше смеси ядер в шаровой мельнице в течение 5мин подмешивают 0,530кг талька.

Полученная таким образом смесь ядер с покрытием имеет 'показатели по растворению, приведенные в табл.36 (определенные по описанному выше методу определения растворения III).

1час	24,8%
2часа	36,2%
3часа	47,2%
4часа	59,3%
5час	69,3%
6час	77,1%
7час	83,1%
8час	86,9%
9час	89,7%
10час	91,8%
12час	94,4%
16час	96,6%

Смесью ядер с покрытием с помощью устройства для наполнения капсул Zanasí AZ 40 наполняют капсулы. Характеристики капсул приводятся в табл.37 (растворение определяют по описанному выше методу определения растворения V).

Размер капсулы	4	3	1
Количество ядер с покрытием (мг)	62,9	188,7	314,6
Доза сульфата морфина (мг)	10	30	50
Растворение через 1час (%)	23,9	25,4	23,8
Растворение через 3часа (%)	44,6	47,5	47,6
Растворение через 6час (%)	76,2	79,3	78,6
Растворение через 9час (%)	90,2	92,5	92,9

Пример 22

В примере 22 модифицированные по высвобождению сульфата морфина ядра получают, а затем наносят на них покрытие, так, как описано в примере 1. Количество ядер с покрытием и нанесенное

внутреннее покрытие, а также данные по способу растворения для определения высвобождения сульфата морфина (при определении по упомянутому выше методу определения растворения III) приводятся ниже в табл.38.

Партия, №	1	3
Количество ядер с покрытием (кг)	27,7	27,7
Внутреннее нанесенное покрытие (% от массы ядер)	7,5	8,9
Температура продукта при нанесении покрытия, (приблизит. °С)	19,0-21,8	19,4-21,6
Растворение через 1час (%)	9,9	3,9
Растворение через 2часа (%)	25,9	10,8
Растворение через 3часа (%)	41,7	21,5
Растворение через 4часа (%)	56,7	34,6
Растворение через 5час (%)	69,0	48,9
Растворение через 6час (%)	78,3	61,0
Растворение через 9час (%)	92,3	83,7
Растворение через 10час (%)	94,6	87,7
Растворение через 14час (%)	-	95,8
Растворение через 16час (%)	99,7	-
Партия, №	4	5
Количество ядер с покрытием (кг)	27,7	27,9
Внутреннее нанесенное покрытие (% от массы ядер)	8,0	8,4
Температура продукта при нанесении покрытия, (приблизит., °С)	18,8-22,0	19,5-21,6
Растворение через 1час (%)	6,3	4,7
Растворение через 2часа (%)	18,0	11,7
Растворение через 3часа (%)	32,4	22,2
Растворение через 4часа (%)	47,6	35,5

	Растворение через 5час (%)	61,2	49,4
	Растворение через 6час (%)	72,0	61,7
	Растворение через 7час (%)	-	71,4
5	Растворение через 9час (%)	89,9	84,2
	Растворение через 10час (%)	92,8	87,8
	Растворение через 15час (%)	99,3	-
	Растворение через 16час (%)	97,2	
	Партия, №	2	
10	Количество ядер с покрытием (кг)	27,7	
	Внутреннее нанесенное покрытие (% от массы ядер)	3,0	
	Температура продукта при нанесении покрытия, (приблизит. °С)	19,0-21,9	
	Растворение через 10мин (%)	50,9	
	Растворение через 20мин (%)	78,9	
15	Растворение через 30мин (%)	91,0	
	Растворение через 40мин (%)	96,2	
	Растворение через 50мин (%)	98,7	
	Растворение через 60мин (%)	100,1	

20 Пример 23

В примере 23 в шаровой мельнице в течение 5мин смешивают ядра с покрытием из примера 22, партии №№1, 2 и 3. Пропорция следующая:

пример 22, партия №1 27,3кг;

пример 22, партия №2 13,2кг;

пример 22, партия №3 28,4кг.

Эту пропорцию рассчитывают так, как описано выше, на основании того/ что 80,0% сульфата морфина в смеси должно присутствовать в форме композиций примера 22, партия №1, и примера 22, партия №3, а 20,0% сульфата морфина в смеси должно присутствовать в форме композиции примера 22, партия №2.

Количество композиций примера 22, партия №1, и примера 22, партия №3, выбирают так, чтобы получить растворение этой смеси возможно близкое к целевому в примере 1.

К этой смеси ядер в шаровой мельнице в течение 5мин подмешивают 0,520кг талька.

Полученная таким образом смесь ядер с покрытием имеет показатели по растворению, приведенные в табл.39 (определенные по описанному выше методу определения растворения III).

1час	23,0%
2часа	32,2%
3часа	43,1%
4часа	54,6%
5час	65,0%
6час	73,6%
7час	79,9%
8час	84,6%
9час	87,9%
10час	90,3%
12час	93,3%
16час	96,0%

Смесью ядер с покрытием с помощью устройства для наполнения капсул Zanasi AZ 40 наполняют капсулы. Характеристики капсул приводятся в табл.40 (растворение определяют по описанному выше методу определения растворения V).

Размер капсулы	00
Количество ядер с покрытием (мг)	629,1
Доза сульфата морфина (мг)	100
Растворение через 1час (%)	25,1
Растворение через 3часа (%)	45,6
Растворение через 6час (%)	76,1
Растворение через 9час (%)	90,4

65 Пример 24

В примере 24 в шаровой мельнице в течение 5мин смешивают ядра с покрытием из примера 22, партии №№2, 4 и 5. Пропорция следующая:

пример 22, партия №2 12,1кг;
пример 22, партия №4 29,0кг;
пример 22, партия №5 21,9кг.

5 Эту пропорцию рассчитывают так, как описано выше, на основании того, что 80,0% сульфата морфина в смеси должно присутствовать в форме композиций примера 22, партия №4, и примера 22, партия №5, а 20,0% сульфата морфина в смеси должно присутствовать в форме композиции примера 22, партия №2.

10 Количество композиций примера 22, партия №4, и примера 22, партия №5, выбирают так, чтобы получить растворение этой смеси возможно близкое к целевому, описанному в примере 1.

К этой смеси ядер в 'шаровой мельнице' с покрытием имеют показатели по растворению, приведенные в

табл.41 (определенные по описанному выше методу определения растворения III).

15

1час	21,8%
2часа	30,7%
3часа	40,3%
4часа	51,2%
5час	61,3%
6час	70,3%
7час	77,3%
8час	81,9%
9час	85,4%
10час	88,1%
12час	91,9%
16час	94,6%

20

25

30 Смесью ядер с покрытием с помощью устройства для наполнения капсул Zanası AZ 40 наполняют капсулы. Характеристики капсул приводятся в табл.42 (растворение определяются по описанному выше методу определения растворения V).

35

Размер капсулы	4	0
Количество ядер с покрытием (мг)	62,9	377,9
Доза сульфата морфина (мг)	10	60
Растворение через 1час (%)	22,7	25,0
Растворение через 3часа (%)	40,9	44,1
Растворение через 6час (%)	71,7	73,8
Растворение через 9час (%)	88,4	89,2

40

Клинические исследования

В приведенных далее тестах модифицированные по высвобождению капсулы, полученные по примеру 12, называются Repro-Dose®-морфин.

45

Испытание 1 (код PDMO-012)

Сравнительное, с однократными дозами, открытое безвыборочное трехстадийное перекрестное исследование на здоровых добровольцах для оценки биологической доступности двух модифицированных по высвобождению препаратов Repro-Dose®-морфин (RDM) и Karanol® (KAP) по сравнению с таблетками с морфином без добавок Morfin DAK® (MOR).

50

Центр испытаний. Daw Park Repatriation Hospital, Daws Road, Daw Park, Аделаида, Южная Австралия, 5041.

Цели испытаний

55

Целями исследования являются I) исследование фармакокинети-ческих профилей однократной дозы морфина из Repro-Dose®-морфина, Karanol® и Morfin DAK® для сравнения скорости и степени абсорбции, а также характеристик высвобождения in vivo однократной дозы трех препаратов, и II) исследование корреляций in vivo/in vitro и оценка неблагоприятных событий, зарегистрированных во время испытаний.

Модель исследования и число добровольцев

Исследование представляет открытое, с однократными дозами, безвыборочное трехстадийное перекрестное исследование на 24 здоровых добровольцах. Всех с отклонениями и отказавшихся заменяют.

Добровольцы

60

Добровольцы являются здоровыми людьми любого пола в возрасте 18-45 лет, с массой тела, равной, в пределах $\pm 10\%$, идеальной массе тела с учетом возраста, роста и телосложения, давшими письменное информированное согласие. В число добровольцев не входят лица, принимающие другие лекарственные препараты, имеющие лекарственное воздействие, равносильное злоупотреблению или привыканию к лекарственным средствам, бывшие донорами крови в последние 3 месяца перед исследованием, принимавшие участие в исследованиях в последние 3 месяца, у кого в истории болезни отмечены эмоциональная

65

5 неустойчивость или психические расстройства, кто не мог согласиться с протоколом, кто получал какие-либо опиаты (кроме кодеина) в период 6 месяцев перед исследованием, и кто получал кодеин в предшествующий испытаниям месяц, чье потребление алкоголя превышает 40г (4 стандартных дозы алкоголя) для мужчин и 20г
5 алкоголя (2 стандартные дозы алкоголя) для женщин, у кого положительная реакция на поверхностные антигены гепатита В и/или гепатита С или ВИЧ, у кого какая-либо аллергия или непереносимость данных соединений, у кого имеются острые или хронические заболевания, которые могут повлиять на здоровье добровольца или результат исследования, у кого соответствующие клинические тесты не соответствуют норме, или беременные или кормящие женщины.

10 Испытываемый лекарственный препарат

Модифицированные по высвобождению капсулы Repro-Dose®-морфина по 30мг, модифицированные по высвобождению капсулы Karanol® по 20мг или таблетки Morfin DAK® по 30мг.

Однократные дозы в 60мг Repro-Dose®-морфин и Karanol® и в 30мг Morfin DAK® дают с 240мл воды.

Основная переменная

15 Основной переменной при испытаниях на биологическую доступность являются площади под кривой зависимости концентрации морфина в плазме от времени от нуля до 36часов (AUC^{0-36}) (RDM и KAP) и от нуля до 16часов (AUC^{0-36}) (MOR).

Дополнительные переменные

20 Другие производные фармакокинетические переменные рассматриваются как дополнительные переменные при испытаниях (AUC^{0-36} (M-6-G, M-3-G), ($AUC^{0-\infty}$, C_{max} , T_{max} , T_{lag} , MRT, HVD, $T_{\geq 75\%C_{max}}$, k_e).

Параметры безопасности

Добровольцев просят сообщать исследователю о любых изменениях в состоянии здоровья. Исследователь регистрирует в CRF событие, дату и время начала и прекращения, частоту, тяжесть, результат, причинную связь, классификацию и любые предпринятые действия.

25 Проведение испытаний

Каждого добровольца подвергают предшествующему исследованию скринингу в период 4 недель до получения первой дозы исследуемого лекарственного препарата. Скрининг включает историю болезни, объективное обследование и лабораторные исследования.

30 Вечером накануне получения дозы, добровольца приглашают в Daw Park Repatriation Hospital к 18.00, и просят подтвердить свою пригодность. Кроме того, проверяют образец мочи на злоупотребление лекарственными средствами.

Утром в день получения дозы добровольцев-женщин подвергают тесту на наличие беременности, который должен быть отрицательным.

35 Контролируют физиологические показатели добровольцев (частота пульса, кровяное давление, частота дыхания и пульсовая оксиметрия) перед получением дозы и через 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 23 и 36 часов после получения дозы, когда назначаются Karanol® или Repro-Dose®-морфин, и перед получением дозы и через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 10 и 16 часов после получения дозы, когда получают Morfin DAK®. Добровольцы должны оставаться в Daw Park Repatriation Hospital в течение в течение 36 часов после получения дозы. Добровольцы должны отказаться от приема пищи на период после ужина в 10 часов до тех пор, пока не пройдет 4 часа после взятия пробы. Питье нормируется за 1 час до и до 4 часов после получения дозы. Пища нормируется в первые 24 часа. В периоды, когда принимают два модифицированных по высвобождению препарата, образцы крови берут непосредственно перед приемом дозы и через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 23, 27, 31 и 36 часов после получения дозы. В период, когда добровольцы получают таблетки с морфином без добавок, образцы крови отбираются перед приемом дозы и через 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 и 16 часов
40 после получения дозы. Образцы анализируют в РМС в Швеции.

Добровольцы проходят период промывания в одну неделю между периодами исследования.

Добровольцев подвергают скринингу после исследования, включающему лабораторные исследования, в пределах 3-10 дней освобождения от последнего периода исследования.

Результаты исследований на биологическую доступность

50 В исследованиях участвовали всего 26 добровольцев. Два добровольца были в первый период (RDM и KAP) и были заменены. Испытание закончили 24 добровольца. Среди 24 добровольцев, завершивших исследования, 15 мужчин и 9 женщин. Их возраст составляет 18-38 лет при среднем значении 24,1±5,3 года. Их масса попадает в интервал 50-82кг при средней массе 66,1±9,1кг.

55 Кривые зависимости концентрации в плазме от времени для морфина приводятся на фиг.16. Найдено, что для морфина среднее ± ст. откл. AUC^{0-36} (нмоль/1хчас) составляет 467±191 (RDM) и 445±175 (KAP), а для AUC^{0-36} составляет 201±64 (MOR, 30мг) и 402±128 (MOR, при норме 60мг).

Отношение (%) и границы 90% доверительного интервала в случае RDM/KAP составляет 104,1% [97,1; 111,6], в случае RDM/MOR (60) отношение составляет 113,0% [105,4; 121,1]. RDM поглощается в той же степени, что и KAP, и несколько больше, чем MOR, однако границы обоих доверительных интервалов находятся в биологически равнозначных пределах 80-125%.

60 Устанавливают, что в случае морфина среднее ± ст. откл. C_{max} (нмоль/л) составляет 29,8±12,3 (RDM), 34,4±20,6 (KAP), 84,4±35,0 (MOR, 30мг) и 168,8±69,9 (MOR, при норме 60мг). Пониженные максимальные концентрации после приема RDM и KAP, по сравнению с MOR, проявляются в результате в более плавных кривых зависимости концентрации в плазме от времени.

65 Устанавливают, что среднее (интервал) T_{max} (часы:мин) для морфина составляет 5:00 (1:00-8:00) в случае

RDM, 8:00 (1:00-12:00) в случае KAP и 0:45 (0:15-1:30) в случае MOR. Существенная отсрочка во времени достижения максимальной концентрации видна в случае KAP, по сравнению с RDM, и оба они имеют существенное запаздывание по сравнению с MOR.

Результаты для T_{lag} также показывают небольшую отсрочку в поглощении из KAP по сравнению с RDM.

Профили пролонгированного высвобождения RDM и KAP по сравнению с MOR подтверждаются различиями, обнаруживаемыми в MRT, HVD и $T_{\geq 75\%C_{max}}$ определенными для этих трех препаратов.

Фармакокинетические профили метаболитов морфина в случае этих трех препаратов таковы, какие ожидаются из уровня морфина.

Из 24 добровольцев, заканчивающих исследование, 16 добровольцев сообщили о 38 эпизодах неблагоприятных событий (АЕ).

Значительно большее число добровольцев сообщают о вредных событиях в период с KAP, чем в период с RDM ($p < 0,014$).

При всех трех обработках АЕ, о которых сообщалось, являются, в основном, легкими, несколько событий были умеренными и только 2 из зарегистрированных были серьезными. Все зарегистрированные АЕ, связанные, вероятно, с RDM, KAP и MOR, представляют обычные и хорошо известные АЕ, случающиеся после введения морфина; это, например, рвота, тошнота, головная боль и головокружение.

Ни один из фармакокинетических профилей для отдельного добровольца не показывает явного демпинг-синдрома, вторичного при любой обработке.

Никаких серьезных АЕ или неожиданных АЕ не происходит.

Заключение

Обнаружено, что количество морфина, абсорбированного из RDM, составляет приблизительно 104% (90% доверительный интервал 97,1-111,6%) от количества морфина, абсорбированного из KAP, когда препараты даются в виде однократной дозы при воздержании от пищи. Следовательно, при данных условиях препараты можно рассматривать как равнозначные (90% доверительный интервал 80-125%).

Профили содержания морфина в плазме после введения RDM и KAP показывают пролонгированное поглощение и более плавные кривые зависимости концентрации в плазме от времени, чем зарегистрированные для MOR.

Пиковая концентрация наблюдается раньше в случае RDM, чем в случае KAP, и RDM имеет тенденцию к большей пролонгации, чем KAP.

Меньше добровольцев испытывают неблагоприятные события с RDM, чем с KAP.

Фармакокинетические результаты и данные о неблагоприятных событиях, зарегистрированные при этом исследовании, показывают, что RDM может представлять весьма полезную композицию для дозирования один раз в сутки и может иметь клинически важные преимущества перед KAP.

Корреляция результатов *in vitro* - *in vivo*

При применении методов деконволюции к результатам по плазме для RDM и KAP при сравнении с MOR и пероральным раствором (собственные данные) получают профили растворения *in vivo* (фиг.17). Эти профили хорошо коррелируют с результатами по растворению *in vitro* на уровне А.

% высвобождения *in vivo* = $b \times$ % высвобождения *in vitro* + a

Препарат	b	a	R ²	N
RDM	0,9535	-1,0058	0,9926	19
KAP	0,6635	-3,7095	0,953	5

Эти результаты показывают хорошую корреляцию между профилями растворения *in vivo* и *in vitro* для препарата RDM (фиг.18) и худшую корреляцию в случае препарата KAP.

При использовании графиков Леви (фиг.19) на основе формулы

$T_{vivo} = b \times T_{vitro} + a$, корреляция следующая.

Препарат	b	a	R ²	N
RDM	1,092	0,2149	0,9844	11
KAP	1,6085	0,336	0,9966	11

Для обоих препаратов отрезок на оси координат (а) близок к 0, для RDM наклон (b) близок к 1, и для обоих препаратов коэффициенты корреляции скорее означают, что профили растворения *in vivo* и *in vitro* весьма схожи и близки к соответствию 1:1.

При применении методов конволюции можно оценить конкретные и нижние пределы содержания в плазме при растворении *in vitro* и весьма хорошо установить границы полученных профилей содержания в плазме для RDM (фиг.20).

Испытание 2 (код PDMO-013)

С однократными дозами, открытое безвыборочное четырехэтапное перекрестное исследование на здоровых добровольцах для оценки биологической доступности Керго-0озе®-морфина и MST Continus® при приеме и без приема пищи.

Центр испытаний. Leicester Clinical Research Centre Limited, 72 Hospital Close, Evington, Лестер, LE5 4WW, Соединенное Королевство.

Цели испытаний

Целью исследования является I) сравнение биологической доступности Repro-Dose®-морфина с биологической доступностью MST Continus® на здоровых добровольцах, II) исследование влияния пищи на поглощение Repro-Dose®-морфина и MST Continus® и оценка неблагоприятных событий, зарегистрированных во время испытаний. Модель исследования и число добровольцев.

Исследование представляет открытое, с однократными дозами, безвыборочное четырехэтапное перекрестное исследование на 16 здоровых добровольцах. Всех с отклонениями и отказавшихся заменяют.

Добровольцы

Добровольцы являются здоровыми людьми любого пола в возрасте 18-50 лет, с массой тела 55-110кг, давшими письменное информированное согласие. В число добровольцев не входят лица, принимающие другие лекарственные препараты, имеющие лекарственное воздействие, равносильное злоупотреблению или привыканию к лекарственным средствам, бывшие донорами крови в последние 3 месяца перед исследованием, принимавшие участие в исследованиях в последние 3 месяца, у кого в истории болезни отмечены эмоциональная неустойчивость или психические расстройства, кто не мог согласиться с протоколом, кто получал какие-либо опиоиды в период 1 года перед исследованием, кто потребляет алкоголь в количестве, равнозначном злоупотреблению алкоголем, у кого положительная реакция на поверхностные антигены гепатита В или ВИЧ, у кого какая-либо аллергия или непереносимость данных соединений, у кого имеются острые или хронические заболевания, которые могут повлиять на здоровье добровольца или результат исследования, у кого соответствующие клинические тесты не соответствуют норме, или беременные или кормящие женщины.

Испытываемый лекарственный препарат

Модифицированные по высвобождению капсулы Repro-Dose®-морфина по 30мг, модифицированные по высвобождению таблетки MST Continus® по 30мг.

Однократные дозы в 60мг дают с или без нормированного завтрака.

Основная переменная

Основной переменной при испытаниях на биологическую доступность являются площади под кривой зависимости концентрации морфина в плазме от времени от нуля до 36 часов (AUC^{0-36}).

Дополнительные переменные

Другие производные фармакокинетические переменные рассматриваются как дополнительные переменные при испытаниях (AUC^{0-36} (M-6-G, M-3-G) , (AUC^{0-36} , C_{max} , T_{max} , T_{lag} , MRT, HVD, $T_{\geq 75\%C_{max}}$, K_e).

Параметры безопасности

Добровольцев просят сообщать исследователю о любых изменениях в состоянии здоровья. Исследователь регистрирует в CRF событие, дату и время начала и прекращения, частоту, тяжесть, результат, причинную связь, классификацию и любые предпринятые действия.

Проведение испытаний

Каждого добровольца подвергают предшествующему исследованию скринингу в период 3 недель до первой дозы исследуемого лекарственного препарата. Скрининг включает историю болезни, объективное обследование и лабораторные исследования.

Вечером накануне получения дозы, добровольца приглашают в LCRC к 19.00, и просят подтвердить свою пригодность. Кроме того, проверяют образец мочи на злоупотребление лекарственными средствами.

Утром в день получения дозы добровольцев-женщин подвергают тесту на наличие беременности, который должен быть отрицательным.

Контролируют физиологические показатели добровольцев (частота пульса, кровяное давление и частота дыхания) перед получением дозы и через 2, 8, 24 и 48 часов после получения дозы. Кроме того, во время сна на добровольцах закрепляют пульсовые оксиметры в первые 24 часа после получения дозы. Добровольцы должны оставаться в LCRC в течение 48 часов после получения дозы. Добровольцы должны отказаться от приема пищи на период после ужина в 10 часов вечера до тех пор, пока не пройдет 4 часа после взятия проб. В дни исследования с приемом пищи нормированный завтрак происходит не более чем за 20мин до приема лекарственного средства, которое принимают утром вместе с 240мл воды. Питье нормируется за 1 час до и до 3 часов после получения дозы. Пища нормируется в первые 24 часа. Образцы крови берут перед приемом дозы (-1/2 часа) и через 1/2, 1, 1 1/2, 2, 2 1/2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 28 и 36 часов после получения дозы. Образцы анализируют в PMC в Швеции.

Добровольцы проходят период промывания в одну неделю между периодами исследования.

Добровольцев подвергают скринингу после исследования, включающему лабораторные исследования, в пределах 3-10 дней освобождения от последнего периода исследования.

Результаты

В исследованиях участвовали всего 17 добровольцев. Один доброволец выбыл до получения дозы и заменен. Завершили испытания в целом 16 добровольцев. Из 16 завершивших исследование добровольцев 9 мужчин и 7 женщин. Их возраст 19-49 лет, средний 28,2±8,7 лет. Их масса попадает в интервал 54,6-89кг, со средним значением 70,8±9,9кг.

Кривые зависимости концентрации от времени для морфина приводятся на фиг.21. Найдено, что для морфина среднее ± ст. откл. AUC^{0-36} (нмоль/1час) составляет 426±127 (RDM без пищи), 416±116 (RDM с пищей), 473±126 (MST без пищи) и 483±126 (MST с пищей). Отношение (%) и границы 90% доверительного интервала в случае RDM/MST составляет 89,6% [84,1; 95,5] (без пищи), 86,1% [80,8; 91,7] (с пищей). Для сравнения, отношение для RDM с пищей/без пищи составляет 98,5% [92,5; 105,0]. RDM поглощается в той же степени, что и MST, по оценке по границам доверительного интервала, находящимся в биологически

равнозначных пределах 80-125%.

Устанавливают, что для морфина среднее \pm ст. откл. c_{\max} (нмоль/л) составляет $34,2 \pm 12,2$ (RDM без пищи), $33,0 \pm 11,7$ (RDM с пищей), $82,8 \pm 35,5$ (MST без пищи) и $68,3 \pm 26,6$ (MST с пищей). Пониженные максимальные концентрации после обработки RDM проявляются в результате в более плавных кривых зависимости концентрации в плазме от времени.

Устанавливают, что среднее (интервал) T_{\max} (часы:мин) для морфина составляет 1:48 (1:00-6:00) в случае RDM без пищи, 2:30 (1:00-8:00) в случае RDM с пищей, 1:30 (0:30-2:30) для MST без пищи и 2:30 (1:00-5:00) для MST с пищей. Несущественная отсрочка во времени достижения максимальной концентрации видна, когда RDM и MST вводят с пищей.

Результаты для T_{lag} также показывают небольшую отсрочку в поглощении RDM, когда он дается с жирным завтраком.

Профили пролонгированного высвобождения RDM по сравнению с MST подтверждаются различиями, обнаруживаемыми в MRT, HVD и $T_{\geq 75\%C_{\max}}$ определенными для этих двух препаратов.

В случае RDM не замечено существенного действия пищи ни на морфин, ни на два метаболита.

Фармакокинетические профили метаболитов морфина в случае этих двух препаратов таковы, какие ожидаются из уровня морфина.

Из 16 добровольцев, заканчивающих исследование, 12 добровольцев сообщали о 83 эпизодах неблагоприятных событий (АЕ). Значительно большее число добровольцев сообщает о вредных событиях в период с MST, чем в период с RDM как в условиях с приемом пищи, так и при воздержании от нее ($p < 0,046$), но не существует различия в появлении неблагоприятных событий во время периодов с RDM с пищей и без пищи.

При всех четырех обработках АЕ, о которых сообщалось, являлись, в основном, легкими, несколько событий были умеренными и только 3 из зарегистрированных были серьезными. Все зарегистрированные АЕ, связанные, вероятно, с RDM и MST, представляют обычные и хорошо известные АЕ, случающиеся после введения морфина: это, например, рвота, тошнота, головная боль и головокружение. Отмечается тенденция к пониженной частоте связанных с лекарственным средством АЕ в случае обработки RDM, по сравнению с обработкой MST.

Ни один из фармакокинетических профилей для отдельного добровольца не показывает явного демпинг-синдрома, вторичного при любой обработке.

Никаких серьезных АЕ или неожиданных АЕ не происходит.

Выводы

Обнаружено, что количество морфина, абсорбированного из RDM, составляет приблизительно 90% (90% доверительный интервал 84,1-95,5%) от количества морфина, абсорбированного из MST, когда два препарата даются в виде однократной дозы при воздержании от пищи. Следовательно, при данных условиях препараты можно рассматривать как равноценные (90% доверительный интервал 80-125%).

Профили содержания морфина в плазме после введения RDM показывают пролонгированное поглощение и более плавную кривую зависимости концентрации в плазме от времени, чем зарегистрированные для MST.

Не существует влияния пищи на биологическую доступность RDM.

Меньше добровольцев испытывает неблагоприятные события с RDM, чем с MST.

Фармакокинетические результаты и данные о неблагоприятных событиях, зарегистрированные при этом исследовании, показывают, что RDM может представлять весьма полезную композицию для дозирования один раз в сутки и может иметь клинически важные преимущества перед MST.

Испытание 3 (код PDMO-018)

Открытое безвыборочное двухэтапное перекрестное исследование на здоровых добровольцах для оценки биологической доступности Repro-Dose®-морфин при однократном приеме в сутки и MST Continus® при двухкратном приеме в сутки в стационарном состоянии.

Центр испытаний. Leicester Clinical Research Centre Limited, 72 Hospital Close, Evington, Лестер, LE5 4WW, Соединенное Королевство.

Цели испытаний

Целью исследования является I) сравнение биологической доступности в стационарном состоянии Repro-Dose®-морфина при однократном приеме в сутки с биологической доступностью MST Continus® при двухкратном приеме в сутки на здоровых добровольцах, и II) Оценка неблагоприятных событий, зарегистрированных во время испытаний.

Модель исследования и число добровольцев

Исследование представляет многодозовое открытое безвыборочное двухэтапное перекрестное исследование на 16 здоровых добровольцах. Всех с отклонениями и отказавшихся заменяют.

Добровольцы

Добровольцы являются здоровыми людьми любого пола в возрасте 18-50 лет, с массой тела 55-110кг, давшими письменное информированное согласие. В число добровольцев не входят лица, принимающие другие лекарственные препараты, имеющие лекарственное воздействие, равносильное злоупотреблению или привыканию к лекарственным средствам, бывшие донорами крови в последние 3 месяца перед исследованием, принимавшие участие в исследованиях в последние 3 месяца, у кого в истории болезни отмечены эмоциональная неустойчивость или психические расстройства, кто не мог согласиться с протоколом, кто получал какие-либо опиоиды в период 1 года перед исследованием, кто потребляет алкоголь в количестве, равносильном злоупотреблению алкоголем, у кого положительная реакция на поверхностные антигены гепатита В или С или ВИЧ, у кого какая-либо аллергия или непереносимость данных соединений, у кого имеются острые

или хронические заболевания, которые могут повлиять на здоровье добровольца или результат исследования, у кого соответствующие клинические тесты не соответствуют норме, или беременные или кормящие женщины.

Испытываемый лекарственный препарат

Модифицированные по высвобождению капсулы Repro-Dose®-морфина по 30мг, модифицированные по высвобождению таблетки MST Continus® по 30мг.

Однократные дозы в 60мг Repro-Dose®-морфин дают каждое утро в течение 5 дней.

Однократные дозы в 30мг MST Continus® дают каждое утро и каждый вечер в течение 5 дней.

Основная переменная

Основной переменной при испытаниях на биологическую доступность является площадь под кривой зависимости концентрации морфина в плазме от времени от нуля до 24часов (AUC^{0-24}).

Дополнительные переменные

Другие производные фармакокинетические производные переменные рассматриваются как дополнительные переменные при испытаниях (AUC^{0-24} (M-6-G, M-3-G), (AUC^{0-12} , AUC^{12-24} , C_{max} , C_{mix} , C_{trough} , C_{av} , %PTF, T_{max} , HVD, $T_{\geq 75\%C_{max}}$).

Параметры безопасности

Добровольцев просят сообщать исследователю о любых изменениях в состоянии здоровья. Исследователь регистрирует в CRF событие, дату и время начала и прекращения, частоту, тяжесть, результат, причинную связь, классификацию и любые предпринятые действия.

Проведение испытаний

Каждого добровольца подвергают предшествующему исследованию скринингу в период 3 недель до первой дозы исследуемого лекарственного препарата. Скрининг включает историю болезни, объективное обследование и лабораторные исследования.

Всех добровольцев приглашают в Leicester Clinical Research Centre за 26часов до получения первой дозы морфина, и просят подтвердить свою пригодность. Кроме того, проверяют образец мочи на злоупотребление лекарственными средствами, а добровольцев-женщин подвергают тесту на наличие беременности. Если тесты на злоупотребление лекарственными средствами и беременность отрицательные, добровольцам сначала вводят только внутривенную инъекцию примерно 0,5мл налоксана (0,4мг/мл, Narcan®). Если после этого введения по меньшей мере через 15-20 минут не происходит неблагоприятных событий, дают перорально 2 таблетки налтрексона (100мг), приблизительно за 24 часа до первой дозы морфина.

Контролируют физиологические показатели добровольцев (частота пульса, кровяное давление и частота дыхания) перед получением дозы и через 2 и 4 часа после получения утренней дозы в 1 день и через 4 часа после утренней дозы во 2-5 дня. Кроме того, во время сна на добровольцах закрепляют пульсовые оксиметры каждую ночь и до 24 часов после получения последней утренней дозы на каждом этапе. Добровольцы должны оставаться в LCRC в течение 48 часов после получения последней дозы морфина. Repro-Dose®-морфин дают утром, а MST Continus® утром и вечером (на 5 день через 12час после окончания взятия проб). Налтрексон дают в пределах 24 часов после каждой дозы морфина и 24 часов после последней дозы морфина. Прием налтрексона и морфина разделяется по меньшей мере 60 минутами. Добровольцы должны отказаться от приема пищи на период после ужина в 10 часов вечера (день 4), перед взятием проб (день 5), до тех пор, пока не пройдет 4 часа после последозового отбора образца. Добровольцы воздерживаются от пищи от 10 до 16 часового отбора образцов, когда они получают только легкую закуску. На следующее утро через 24 часа после завершения отбора проб дается завтрак. Пища нормируется на протяжении обоих периодов исследования. В день 5 не разрешается пить за 1 час до утренней дозы до 1 часа после приема дозы, и снова за 1 час до вечерней дозы и в течение 1 часа после приема дозы, за исключением 240мл воды, которые должны приниматься вместе с дозой морфина. На 3 и 4 день берут образцы крови непосредственно перед приемом утренней дозы в каждый период исследования. На 5 день образцы крови берут перед приемом дозы (0 часов) и через 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 22 и 24 часа после получения утренней дозы. Образцы анализируют в Управлении по контролю за лекарственными средствами, Линц.

Добровольцы проходят период промывания в две недели между периодами исследования.

Добровольцев подвергают скринингу после исследования, включающему лабораторные исследования, в пределах 3-10 дней освобождения от последнего периода исследования.

Результаты

В исследовании участвовали 19 добровольцев. Три добровольца выбыли, один после пробы с налтрексоном/наллоксаном, но до испытаний с лекарственными средствами, а на 2 этапе с MST. Все три добровольца заменены. Завершили испытания в целом 16 добровольцев. Из 16 завершивших исследование добровольцев 9 мужчин и 7 женщин. Их возраст 22-46 лет, средний возраст 31,4±7,2 лет. Их масса попадает в интервал 55,0-88,6кг, со средним значением 68,4±10,1кг.

Средняя сквозная концентрация $C_{through}$ на 3-5 день показывает, что для обоих периодов обработки достигается уровень стационарного состояния.

Кривые зависимости концентрации от времени для морфина приводятся на фиг.24. Среднее AUC^{0-24} для обоих препаратов составляет 657нмоль/1час, относительно морфина. Отношение, найденное по парным сличением, составляет 101% с границами доверительного интервала 92-111%. Равнозначность в отношении AUC^{0-24} также обнаруживается для метаболитов (90% доверительный интервал в пределах 80-125%).

Для RDM, по сравнению с MST, AUC^{0-12} выше во всех трех анализированных образцах. Напротив, площадь под кривой больше в случае MST в интервале 12-24часа.

C_{max} , полученные для RDM и MST, составляют, соответственно, 50 ± 20 и 62 ± 30 нмоль/л. Равнозначности в отношении этого параметра не обнаружено. В метаболитах также обнаруживается более высокие пиковые концентрации в плазме в случае MST.

Среднее T_{max} наступает на 1,5 часа позднее в период с RDM; пиковая концентрация для MST наступает, в среднем, через 2 часа.

Флюктуации морфина в периоды с RDM и MST составляют 135% и 184%, соответственно. Флюктуации для M-6-G и M-3-G также более выражены на стадии с MST.

HVD морфина для RDM (14,1 часа) в два раза больше HVD для MST (7,3 часа). Дополнительные результаты, относящиеся к $T_{\geq 75\% C_{max}}$ показывают для морфина 6,5 часов (RDM) и 3,3 часа (MST), соответственно. Результаты для метаболитов, относящиеся к этим параметрам, совмещаются с результатами для морфина.

Из 19 добровольцев, участвующих в исследовании, 14 добровольцев сообщали о 44 эпизодах неблагоприятных событий (AE); 13 AE (RDM), 14 AE (MST), 13 AE (налтрексон) и 4 AE (до или после исследования).

Существенного различия в числе добровольцев, сообщивших об AE при обработке RDM и MST, не обнаруживается.

AE, о которых сообщалось, являлись, в основном, легкими, и имели главным образом, характер побочного действия опиоидов в частности, нарушения в желудочно-кишечной системе. Профиль безопасности при обработке MST не имеет тенденции отличаться от профиля, который проявляется для RDM, хотя сообщений о AE в случае RDM меньше. В противоположность периоду с MST, в период с RDM не сообщалось о психических расстройствах. Кроме того, на стадии с MST было больше сообщений о рвоте. Ни один из фармакокинетических профилей для отдельного добровольца не показывает явного демпинг-синдрома при любой обработке.

Никаких серьезных AE или неожиданных AE не происходит.

Выводы

Данное исследование показывает, что постоянное дозирование с RDM, который дают один раз в сутки, и MST, который дают два раза в сутки, эквивалентно в отношении AUC^{0-24} как для морфина, так и для его метаболитов (M-6-G и M-3-G) в условиях стационарного состояния. Хотя обработка RDM дает в результате более низкую C_{max} , которая достигается позднее, чем для MST, композиция RDM дает начальные концентрации в плазме, сравнимые с концентрациями на стадии с MST. Однако, у композиции RDM высвобождение морфина растягивается, и, таким образом, появляется более гладкий и более пролонгированный плазменный профиль. Кроме того, с композицией RDM успешно минимизируется флюктуация в 24-часовом интервале между дозами, по сравнению с MST. Эти особенности показывают, что RDM может представлять клинически важные преимущества перед MST, и может применяться в режиме приема один раз в сутки.

В этом исследовании используют налтрексон для противодействия возможным побочным действиям постоянной обработки морфином. Такая обработка дает безопасность добровольцам при исследовании. Не зарегистрировано серьезных или неожиданных AE. Профили безопасности для этих двух стадий обработки не отличаются.

Испытание 4 (код PDMO-001)

Безвыборочное дважды слепое перекрестное исследование для оценки эффективности и биологической доступности при обработке больных с постоянной болью Repro-Dose®-морфин и MST Continus® в стационарном состоянии.

Центры испытаний. King's College Hospital, Denmark Hill, Лондон SE5 9RS, Соединенное Королевство, St. Christopher's Hospice, 51-59 Lawrie Park Road, Sydenham, Лондон SE 26, Соединенное Королевство, и St. Francis Hospice, The Hall, Broxhill Road, Havering-atte-Bower, Romford, Эссекс, Соединенное Королевство.

Цели испытаний

Целью исследования является I) исследование анальгетической эффективности и профиля неблагоприятной реакции на лекарственное средство Repro-Dose®-морфина по сравнению с MST Continus® на пациентах с хронической болью с устойчивой реакцией на опиоиды, и II) исследование фармакокинетического профиля Repro-Dose®-морфина при сравнении с MST Continus®.

Модель исследования и число пациентов

Исследование представляет перекрестное исследование, и 40 пациентов после 5-дневного скрининга произвольно распределяют в одну из обрабатываемых групп, указанных ниже. Всех с отклонениями и отказавшихся заменяют.

Группа Д. Получает в течение 5 дней MST Continus®, и затем в течение 5 дней Repro-Dose®-морфин.

Группа В. Получает в течение 5 дней Repro-Dose®-морфин, а затем в течение 5 дней MST Continus®.

Две обработки включают прием суточных доз в 20, 40, 60, 90 или 120 мг.

В фармакокинетическую часть исследования включают до 10 пациентов, нуждающихся в ежесуточной дозе морфина в 40, 60 90 или 120 мг.

Пациенты

В этом испытании участвуют пациенты, являющиеся стационарными и амбулаторными больными, страдающими от боли, вызванной раком, тяжелым сосудистым заболеванием, или другой хронической боли, при которой постоянно требуется лечение морфином. Это мужчины и женщины в возрасте не моложе 18 лет, и масса тела пациентов, участвующих в фармакокинетической части испытаний, составляет 40-90 кг. Они должны получать MST Continus® в виде постоянных доз в продолжении 5-дневного периода скрининга перед включением в испытания. Их потребность в морфине в период испытаний должна составлять 20, 40, 60, 90 или

120мг в сутки. Пациентам разрешается принимать другой лекарственный препарат для ослабления боли (например, NSAID, кортикостероиды, противосудорожные средства, трициклические антидепрессанты), но этот лекарственный препарат в период скрининга и во время испытаний должен приниматься в постоянных дозах. Другое сопутствующее лечение (например, радиотерапия, химиотерапия) не допускается. Пациенты, страдающие от желудочно-кишечных заболеваний или от ослабления функции печени и/или почек, исключаются из этого исследования, так как их состояние может повлиять на поглощение, метаболизм и/или выведение лекарственного средства. Из испытаний исключаются беременные или кормящие женщины.

Испытываемый лекарственный препарат

Модифицированные по высвобождению капсулы Repro-Dose®-морфина при суточных дозах 20, 40, 60, 90 или 120мг, принимаемых один раз в сутки, должны сравниваться с модифицированными по высвобождению таблетками MST Continus®, принимаемыми два раза в сутки в упомянутых суточных дозах. Однако MST Continus® дозируют дважды в сутки по 10, 20, 30, 45 или 60мг.

Оба препарата инкапсулированы в красных желатиновых капсулах и принимаются перорально.

Спасательное (escape) лекарственное средство дается в виде таблеток пальфиума (дексстроморамид) по 5мг. Основная переменная эффективности

Основной переменной эффективности при этих испытаниях является число неудач при обработке. Неудачей при обработке пациента считается случай, когда он/она расходует больше спасательного лекарственного препарата в последние три дня стадии испытаний с Repro-Dose®-морфином, чем в течение последних трех дней стадии с MST Continus®.

Дополнительные переменные эффективности. Дополнительными переменными, которые оцениваются, являются время до первого приема спасательного лекарственного средства после каждого приема дозы (утром, вечером) в течение последних трех суток каждого периода, значение показателя интенсивности боли в последние трое суток каждого периода, общая оценка пациентов при каждой обработке, выбор пациентами какой-либо стадии обработки.

Параметры безопасности

Исследователь каждый вечер опрашивает пациентов, испытывали ли и заметили ли они или нет какие-либо неблагоприятные события. Если ответ положительный, исследователь регистрирует тип, тяжесть, продолжительность, последствие, помогающее лечение, и регистрирует связь испытываемого лекарственного препарата с формой неблагоприятного события.

Проведение испытаний

За 5 суток до включения в испытания пациентов проверяют на готовность к испытаниям и представляют письменную и устную информацию относительно испытаний. Если после скрининга пациент согласен участвовать в испытаниях, его/ее просят дать его/ее письменное согласие. При этом скрининге проверяют демографические данные пациента, историю болезни, сопутствующее лекарственное средство, область боли и регистрируют после взятия образцов крови функцию печени и почек.

В продолжение 5-суточного периода скрининга исследователь контролирует интенсивность боли у пациента и назначение лекарственного средства, и если они стабильны, пациента отбирают для данного исследования.

В день 0 пациентов включают в исследование, и в последующие 5 дней дают им испытываемое лекарственное средство и спасательное лекарственное средство (таблетки пальфиума).

В день 5 пациентам меняют обработку на противоположную и дают, в свою очередь, оставшееся лекарственное средство (в том числе, спасательное лекарственное средство) в течение тех же 5 дней.

В течение всего периода исследования интенсивность боли у пациентов оценивают дважды в день перед приемом испытываемого лекарственного средства, а вечером регистрируют в их дневниках, случилось у них или нет неблагоприятное событие.

По окончании каждого периода обработки пациенты дают общую оценку обработки, а по окончании испытаний они говорят о своем предпочтении какой-либо обработки, если это возможно.

На день 10 (по окончании исследования) у пациентов определяют концентрацию общего билирубина и s-креатинина, чтобы оценить, были ли стабильны функции печени и почек на протяжении периода исследования.

У пациентов, принимающих участие в фармакокинетической части исследования, образцы крови берутся в течение 24 часов в день 4-5 и 9-10. Кроме того, в эти 24-часовые периоды собирают мочу.

Результаты – клиническая часть

Исследования проводились в период с 19 февраля 1994 по 8 февраля 1996. Всего обследовано 55 пациентов, и в испытания включены 47 пациентов. В группе обработки (ITT) оценивают 40 пациентов, а в группе без обработки - 31 пациента. Группа ITT состоит из 19 мужчин и 21 женщины; 30 пациентов раковых и 10 пациентов без ракового заболевания; средний возраст 68,3 года (интервал 42,5-86,3), и средняя масса 63,9кг ($\pm 12,1$). Семь пациентов выбыли и отстранены от исследования, в том числе, 3 пациента выбыли из-за АЕ, 1 из-за отсутствия воздействия, 2 из-за проблем с испытываемым лекарственным средством, и 1 из-за сопутствующего заболевания. Анализ осуществляют с учетом данных одного центра с использованием результатов при всех заданных уровнях доз.

Четырнадцать (35%) пациентов потребляют меньше пальфиума на стадии с RDM, чем на стадии с MST, а 15 (38%) принимают равные количества на обеих стадиях. В целом обработка была успешной для 29 (72,5%) пациентов (95% доверительный интервал 56,1-85,4%). Иными словами, по меньшей мере 56% пациентов вовсе не нуждались ни в каком спасательном лекарственном средстве, или нуждались в меньшем или в равном количестве спасательного лекарственного средства в период с RDM по сравнению с периодом с MST, что можно

рассматривать как успешную обработку с доверительным уровнем 97,5%.

Двадцать пять (63%) пациентов принимают спасающее лекарственное средство в последние 3 дня на стадии с RDM и 27 (68%) пациентов - на стадии с MST. Различие, в процентах, между числом пациентов, принимавших спасающее лекарственное средство во время обработки на двух стадиях, незначительное.

В последние 3 дня периода с RDM среднее время до первого приема спасающего лекарственного средства составляет 22-25 часов. В последние 3 дня периода с MST среднее время до первого приема спасающего лекарственного средства составляет 10-13 часов в ночное время и 13 часов в дневное время.

Средняя интенсивность боли (числовая шкала оценок) и 90% доверительный интервал в последние 3 дня составляют 2,7 (2,2-3,2) на стадии с RDM и 2,5 (2,0-3,1) на стадии с MST (фиг.25). Нет существенного различия между средней интенсивностью боли на двух стадиях обработки.

Общая оценка \pm стандартное отклонение составляют $3,2 \pm 0,9$ на стадии с RDM и $3,0 \pm 0,9$ в период с MST. Нет существенного различия в общей оценке пациентами обеих обработок.

Восемнадцать (45%) пациентов предпочли стадию обработки, с RDM, 9 (22,5%) - стадию с MST, и 13 (22,5%) не выказали предпочтения (фиг.26). Процент пациентов, предпочитающих обработку RDM, вместе с пациентами, кто не имеет предпочтения, существенно превышает процент пациентов, кто предпочел обработку MST ($p=0,0003$).

При этом исследовании незаметно влияние дозы при различных уровнях доз.

Тридцать семь из 47 пациентов сообщили, в целом, о 158 неблагоприятных событиях (АЕ), из которых 42 сообщения об АЕ сделаны пациентами/ выбывшими или отстраненными от испытаний. Всего 31 пациент сообщил о 116 АЕ в группе с обработкой, в том числе, 24 пациента сообщили о 56 АЕ в период с RDM, и 26 пациентов сообщили о 60 АЕ в период с MST.

В период испытаний серьезных АЕ не происходит. Произошло два серьезных АЕ после обработки RDM; ни одно из них не связано с лекарственным средством.

АЕ, о которых сообщили пациенты, являются хорошо известными, связанными с опиатами или заболеванием событиями. Считаем, что существенная часть зарегистрированных АЕ не может иметь отношения к испытываемому лекарственному средству. АЕ являются, главным образом, незначительными или умеренными, и мало-серьезных. АЕ равномерно распределяются между обработками. Наиболее обычными АЕ являются тошнота и рвота.

Выводы – клиническая часть

Результаты показывают, что RDM, вводимый один раз в сутки, так же эффективен и так же переносится, как равная доза MST, вводимого в виде двух отдельных доз.

Большее число пациентов предпочитает RDM один раз в сутки, чем MST два раза в сутки.

Согласованность результатов, полученных при этом исследовании, показывает, что использованная модель является обоснованной для этого типа исследования эффективности и имеет значительные возможности.

Имеется хорошая корреляция между соответствующими параметрами, использованными для оценки эффективности.

Профиль безопасности RDM подобен профилю безопасности MST. Все АЕ, классифицированные как связанные с лекарственным средством, описаны ранее для обработки морфином. Серьезных АЕ не в период испытаний не наблюдается. После обработки RDM произошло два серьезных АЕ, ни одно из которых не связано с лекарственным средством.

Результаты – фармакологическая часть

Первый пациент включен в испытания 28 января, и исследование еще продолжается. Последний пациент включен в испытания в списке, составленном 22 мая 1996. Пять пациентов включены в промежуточное сообщение о клинических испытаниях, 4 из которых закончили исследование. Пробы, взятые у одного из закончивших испытания пациентов, еще не проанализированы. Все пациенты являются мужчинами в возрасте 52-72 лет (р 8), массой в 50-68кг. Один пациент выбыл, так как прекратил принимать испытываемое лекарственное средство. Все пациенты дают одинаковую оценку RDM и MST. Один пациент предпочел RDM, остальные не выказали предпочтения.

Для пациентов №№137, 140 и 155, соответственно, вычислены следующие соотношения (RDM/MST) : AUC^{0-24} (0,86; 0,85; 0,84), AUC^{0-12} (1,22; 1,51; 1,18), AUC^{12-24} (0,47; 0,47; 0,58), C_{max} (0,83; 0,72; 0,60), C_{mix} (0,89; 1,98; 0,57), $C_{through}$ (0,78; 1,38; 0,62), индекс флуктуации (0,95; 0,72; 0,72) и $X_{общ}$ (1,63; 0,83; 0,68).

Вычислены следующие различия (RDM-MST), в часах, для пациентов №№137, 140 и 155, соответственно: T_{max} (0; -3; -2), HVD (5,45; -0,63; 1,93), и $T_{\geq 75\%C_{max}}$ (3,53; -1,88; -5,03).

Четыре пациента сообщили о 23. эпизодах неблагоприятных событий (АЕ). Трое из пациентов, завершивших испытания, сообщили о 20 АЕ, в том числе, 2 пациента сообщили о 10 АЕ на стадии с RDM, и 3 пациента сообщили о 10 АЕ на стадии с MST.

Никаких серьезных АЕ в этой части испытаний не происходит.

Испытание 5 (код PDMO-009)

Безвыборочное дважды слепое трехстадийное перекрестное исследование для оценки эффективности и биологической доступности при обработке больных с постоянной болью Repro-Dose®-морфином и MST Contalgin® в стационарном состоянии.

Центры испытаний. Geriatric Treatment Centre, Tranehaven, Schioldannsvej 31, DK-2920 Charlottenlund, Дания.

Цели испытаний

Целью исследования является 1) исследование анальгетической эффективности и профиля неблагоприятной реакции на лекарственное средство Керго-Дозе®-морфина при приеме один или два раза в

сутки при сравнении с Contalgin®, вводимым дважды в сутки, на пациентах с хронической болью с устойчивой реакцией на опиоиды и II) исследование фармакокинетического профиля Repro-Dose®-морфина при сравнении с фармакокинетическим профилем Contalgin® при указанной схеме приема лекарственных средств.

5 Модель исследования и число пациентов

Исследование представляет трехэтапное перекрестное исследование, и 42 пациента после 5-дневного скрининга произвольно распределяют для одной из последовательностей обработки, указанных ниже. Всех с отклонениями и отказавшихся заменяют.

Каждую из указанных обработок осуществляют в течение пятидневного периода.

10 А-В-В

А-В-Б

Б-А-В

Б-В-А

В-А-Б

В-Б-А

15 Обработка А. Contalgin®. Половину суточной дозы морфина дают утром и половину суточной дозы - вечером.

Обработка Б. Repro-Dose®-морфин (однократно суточная дозировка). Полную дозу морфина дают вечером, в то время как капсулы плацебо дают утром.

20 Обработка В. Repro-Dose®-морфин (двухразово суточная дозировка). Половину суточной дозы морфина дают утром и половину суточной дозы - вечером.

Три обработки включают прием суточных доз в 20, 40, 60, 80 или 120мг.

В фармакокинетическую часть исследования включают 18 пациентов, нуждающихся в ежесуточной дозе морфина в 40, 80 или 120мг.

25 Пациенты

В этом испытании участвуют пациенты, являющиеся стационарными и амбулаторными больными, страдающими от боли, требующей приема морфина, вызванной остеоартритом, ревматическим артритом и раком предстательной железы. Это мужчины и женщины в возрасте не моложе 18 лет, и масса тела пациентов, участвующих в фармакокинетической части испытаний, составляет 40-100кг. Они должны получать Doltard® или Contalgin® в виде постоянных доз в продолжение 5-дневного периода скрининга перед включением в испытания. Их потребность в морфине в период испытаний должна составлять 20, 40, 60, 80 или 120мг в сутки. Пациентам разрешается принимать другой, не являющийся опиоидом, лекарственный препарат для ослабления боли (например, NSAID, кортикостероиды, противосудорожные средства, трициклические антидепрессанты) и факторы, модифицирующие болезнь ((DMARD, включая кортикостериды), но этот лекарственный препарат в период скрининга и во время испытаний должен приниматься в постоянных дозах. Другое сопутствующее лечение (например, радиотерапия, химиотерапия) не допускается. Пациенты, страдающие от желудочно-кишечных заболеваний или от ослабления функции печени и/или почек, исключаются из этого исследования, так как их состояние может повлиять на поглощение, метаболизм и/или выведение лекарственного средства.

40 Испытываемый лекарственный препарат

Модифицированные по высвобождению капсулы Repro-Dose®-морфина при суточных дозах 20, 40, 60, 80 или 120мг (принимаемых один или два раза в сутки) должны сравниваться с модифицированными по высвобождению таблетками Contalgin®, принимаемыми два раза в сутки в упомянутых суточных дозах. Однако Contalgin® дозируют дважды в сутки по 10, 20, 30, 40 или 60мг. Оба препарата инкапсулированы в красных желатиновых капсулах и принимаются перорально. Спасательное лекарственное средство дается в виде таблетки пальфиума (дексстроморамида) по 5мг.

Основная переменная эффективности

50 Основной переменной эффективности Repro-Dose®-морфина (один раз в сутки) будет число неудач при обработке. Неудачей при обработке пациента считается случай, когда он/она расходует больше спасательного лекарственного препарата в последние три дня стадии испытаний с Repro-Dose®-морфином (один раз в сутки), чем в течение последних трех дней стадии с Contalgin®.

Основной переменной эффективности Repro-Dose®-морфина (два раза в сутки) будет (больше) потребление спасательного лекарственного препарата в последние три дня стадии испытаний с Repro-Dose®-морфином (два раза в сутки), чем в течение последних трех дней стадии с Contalgin®.

55 Дополнительные переменные эффективности

60 Дополнительными переменными, которые оцениваются, являются время до первого приема спасательного лекарственного средства после каждого приема дозы (утром, вечером) в течение последних трех суток каждой стадии, средний показатель интенсивности боли в последние трое суток каждой из стадий, общая оценка пациентов и исследователя при каждой обработке, и выбор пациентами и исследователем какой-либо стадии обработки, если это возможно.

Параметры безопасности

Исследователь каждый вечер опрашивает пациентов, испытывали ли и заметили ли они или нет какие-либо неблагоприятные события. Если ответ положительный, исследователь регистрирует событие, тяжесть, продолжительность, последствие, интенсивность, и регистрирует связь испытываемого лекарственного препарата с формой неблагоприятного события.

65 Проведение испытаний

За 5 суток до включения в испытания пациентов проверяют на готовность к испытаниям и представляют письменную и устную информацию относительно испытаний. Если пациент согласен участвовать в испытаниях, его/ее просят дать его/ее письменное согласие. При этом скрининге проверяют демографические данные пациента, историю болезни, сопутствующее лекарственное средство, причину лечения морфином, и будут регистрировать после взятия образцов крови функцию печени и почек.

В продолжение 5-суточного периода скрининга исследователь контролирует интенсивность боли у пациента и назначение лекарственного средства, и если они стабильны, пациента отбирают для данного исследования.

В день 0 пациентов включают в исследование, и в последующие 5 дней дают им испытываемое лекарственное средство и спасающее лекарственное средство (таблетки пальфиума).

В день 5 и день 10 пациентам меняют обработку на следующую обработку в последовательности и дают, в свою очередь, оставшееся лекарственное средство (в том числе, спасающее лекарственное средство) в течение тех же 5 дней.

В течение всего периода исследования интенсивность боли у пациентов оценивают дважды в день перед приемом испытываемого лекарственного средства, а вечером регистрируют в их дневниках, случилось у них или нет неблагоприятное событие.

По окончании каждого периода обработки пациенты и исследователь дают общую оценку обработки, а по окончании испытаний они говорят о своем предпочтении какой-либо из трех обработок, если это возможно.

На день 15 (по окончании исследования) у пациентов определяют концентрацию общего билирубина и s-креатинина, чтобы оценить, были ли стабильны функции печени и почек на протяжении периода исследования.

У пациентов, принимающих участие в фармакокинетической части исследования, образцы крови берутся в течение 24-часового периода в день 4-5 и 14-15. Кроме того, в эти 24-часовые периоды собирают мочу.

Общий вывод о Repro-Dose®-морфине

Клинические результаты показывают, что Repro-Dose®-морфин обладает более пролонгированным профилем концентрации в плазме, чем MST Coninus®, и в то же время обеспечивает начальную концентрацию в плазме, гарантирующую клиническое действие. Сравнение Repro-Dose®-морфина при приеме один раз в сутки пациентами с хронической болью с MST Coninus®, при приеме два раза в сутки, показывает эффективность и безопасность этих двух схем обработки. Однако, большее число пациентов предпочитает режим с Repro-Dose®-морфином, хотя было слепое исследование, когда его давали два раза в сутки (утром - плацебо). Когда лекарство дается один раз в сутки, даже большее число пациентов может предпочесть Repro-Dose®-морфин из-за более удобной схемы приема лекарственного средства, и можно ожидать большее согласие.

При сравнении с Каранол®, Repro-Dose®-морфин показывает равную пролонгацию в профиле концентрации в плазме, но более раннюю пиковую концентрацию, что может являться преимуществом, чтобы избежать острой боли.

Формула винаходу

1. Пероральная фармацевтическая композиции в виде множественной дозированной формы с модифицированным высвобождением для введения анальгетически эффективного количества опиоида для получения как относительно быстрого наступления анальгетического действия, так и поддержания анальгетически активной концентрации в плазме в течение по крайней мере 12 часов, причем единица дозы композиции содержит по меньшей мере две следующие фракции множественной дозированной формы: первую фракцию множественной дозированной формы с покрытием и относительно быстрым высвобождением для относительно быстрого высвобождения опиоида *in vivo* для получения терапевтически активной концентрации в плазме в течение относительно короткого промежутка времени, и вторую фракцию множественной дозированной формы с покрытием для отсроченного высвобождения опиоида *in vivo* для поддержания анальгетически активной концентрации в плазме в течение периода по меньшей мере в 12 часов, причем первая и вторая фракции составлены таким образом в отношении высвобождения из них и в отношении соотношения между первой и второй фракцией в единице дозы, чтобы получить

I) относительно быстрое *in vitro* высвобождение опиоида из первой фракции множественной дозированной формы, с относительно быстрым высвобождением как определено методом растворения с использованием лопастной мешалки согласно Фармакопее США (ФСША), при скорости вращения 100 об/мин, температуре 37°C и 0,1 н хлористоводородной кислоты в качестве растворяющей среды

II) отсроченное *in vitro* высвобождение опиоида из второй фракции множественной дозированной формы с отсроченным высвобождением, относительно высвобождения *in vitro* опиоида из первой фракции, при определении указанным методом растворения, причем быстрое высвобождение и отсроченное высвобождение *in vitro* адаптированы таким образом, что первая фракция, по существу, высвобождается, когда начинается высвобождение из второй фракции, в момент времени, соответствующий по меньшей мере 50% высвобождению опиоида, содержащегося в первой фракции, высвобождается 10% опиоида, содержащегося во второй фракции, как определено указанным методом растворения.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что характеристики растворения *in vitro* первой фракции множественной дозированной формы с относительно быстрым высвобождением обеспечивают в течение 0,5 часа высвобождение, по меньшей мере, 30% опиоида при определении указанным в п. 1 методом растворения.

3. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что характеристики растворения *in vitro* первой фракции множественной дозированной формы с относительно быстрым высвобождением обеспечивают в течение 1 часа высвобождение, по меньшей мере, 50% опиоида при определении указанным в п. 1 методом растворения.

4. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что характеристики растворения *in vitro* второй фракции множественной дозированной формы с отсроченным высвобождением обеспечивают в течение 1 часа высвобождение 0 %-30 % опиоида, при определении указанным в п. 1 методом растворения.

5. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что характеристики растворения *in vitro* второй фракции множественной дозированной формы с отсроченным высвобождением обеспечивают в течение 3 часов высвобождение, по меньшей мере, 10%-70% опиоида, при определении указанным в п. 1 методом растворения.

6. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что характеристики растворения *in vitro* второй фракции множественной дозированной формы с отсроченным высвобождением обеспечивают в течение 6 часов высвобождение 35%-95% опиоида, при определении указанным в п. 1 методом растворения.

7. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что характеристики растворения *in vitro* второй фракции множественной дозированной формы с отсроченным высвобождением обеспечивают в течение 9 часов высвобождение 50%-100% опиоида, при определении указанным в п. 1 методом растворения.

8. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что характеристики растворения *in vitro* первой и второй фракций адаптированы таким образом, что первая фракция высвобождается, по существу, когда начинается высвобождение из второй фракции, в момент времени, соответствующий по меньшей мере 50% высвобождению первой фракции, и из второй фракции высвобождается 5%, при определении указанным в п.1 методом растворения.

9. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что характеристики растворения *in vitro* первой и второй фракций адаптированы таким образом, что первая фракция высвобождается, по существу, когда начинается высвобождение из второй фракции, в момент времени, соответствующий по меньшей мере 70% высвобождению первой фракции, из второй фракции высвобождается 10%, при определении указанным в п. 1 методом растворения.

10. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что характеристики растворения композиции *in vitro* обеспечивают в течение 1 часа высвобождение 5%-50% опиоида из первой и второй фракций, как определено методом растворения V, с использованием аппаратуры для растворения согласно ФСША и ЕФ, скорости вращения 100 об/мин, температуре 37°C и 0,1 н хлористоводородной кислоты в качестве растворяющей среды.

11. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что характеристики растворения композиции *in vitro* обеспечивают в течение 3 часов высвобождение 20%-80% опиоида, как определено методом растворения V, указанным в п. 10.

12. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что характеристики растворения композиции *in vitro* обеспечивают в течение 6 часов высвобождение 40%-98% опиоида, как определено методом растворения V, указанным в п. 10.

13. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что характеристики растворения композиции *in vitro* обеспечивают в течение 9 часов высвобождение 50%-100% опиоида, при определении методом растворения V, указанным в п. 10.

14. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что соотношение между первой и второй фракцией множественной дозированной формы находится в интервале 1:20-1:2, например в интервале 1:10-1:3, предпочтительно - в интервале 1:8-1:3, более предпочтительно - в интервале 1:7-1:3,5, еще более предпочтительно в интервале 1:3,5-1:4,5, и наиболее предпочтительно - в соотношении 1:4, при расчете по массе фракций.

15. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что множественная дозированная форма представляет гранулы с покрытием, по существу, однородные в поперечном сечении.

16. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что отдельные единицы первой фракции дозированной формы, по существу, имеют тот же размер и массу, что и отдельные единицы второй фракции.

17. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что первая фракция обеспечивает, в результате, пиковую концентрацию опиоида в плазме, которая, по существу, такая же, как пиковая концентрация в плазме, полученная, в результате, из второй фракции.

18. Композиция по любому из пп. 1-16, отличающаяся тем, что первая фракция обеспечивает, в результате, пиковую концентрацию опиоида в плазме, которая, выше пиковой концентрации в плазме, полученной, в результате, из второй фракции.

19. Композиция по любому из пп. 1-16, отличающаяся тем, что первая фракция обеспечивает, в результате, пиковую концентрацию опиоида в плазме, которая, ниже пиковой концентрации в плазме, полученной, в результате, из второй фракции.

20. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что первая фракция обеспечивает, в результате, терапевтически активную концентрацию опиоида в плазме до тех пор, пока отсроченное высвобождение опиоида из второй фракции множественной дозированной формы с отсроченным высвобождением способствует поддержанию терапевтически активной концентрации опиоида в плазме.

21. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что покрытие каждой фракции

содержит, по существу, одни и те же компоненты, образующие покрытие.

22. Композиция по п. 21, отличающаяся тем, что количество покрытия на первой фракции, в пересчете на сухую массу покрытия, находится в интервале, соответствующем примерно 10%-80%, в пересчете на сухую массу, от количества покрытия на второй фракции.

23. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что покрытия модифицирующие высвобождение фракций являются, по существу, нерастворимыми в воде, но через них может диффундировать вода, и, по существу, рН-независимыми.

24. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что единица дозы композиции содержит примерно 10 мг опиоида.

25. Композиция по любому из пп. 1-23, отличающаяся тем, что единица дозы композиции содержит примерно 20 мг опиоида.

26. Композиция по любому из пп. 1-23, отличающаяся тем, что единица дозы композиции содержит примерно 30 мг опиоида.

27. Композиция по любому из пп. 1-23, отличающаяся тем, что единица дозы композиции содержит примерно 50 мг опиоида.

28. Композиция по любому из пп. 1-23, отличающаяся тем, что единица дозы композиции содержит примерно 60 мг опиоида.

29. Композиция по любому из пп. 1-23, отличающаяся тем, что единица дозы композиции содержит примерно 100 мг опиоида.

30. Композиция по любому из пп. 1-29, включающая единицу дозы для введения анальгетически эффективного количества опиоида дважды в сутки.

31. Композиция по любому из пп. 1-29, включающая единицу дозы для введения анальгетически эффективного количества опиоида один раз в сутки.

32. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что единица дозы композиции имеет форму капсулы.

33. Композиция по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что опиоид представляет собой морфин или его фармацевтически приемлемую соль.

34. Композиция по любому из пп. 1-32, отличающаяся тем, что опиоид представляет собой сульфат морфина.

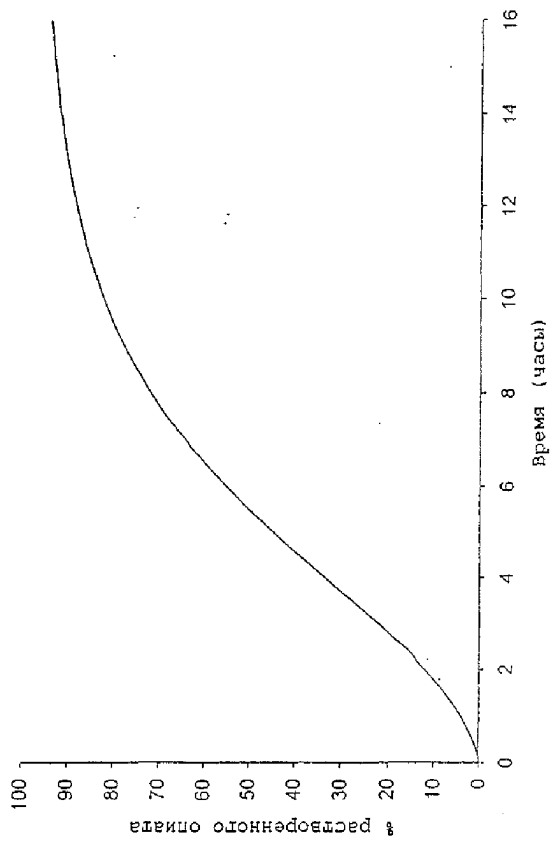
35. Композиция по любому из пп. 1-32, отличающаяся тем, что опиоид представляет собой трамадол или его фармацевтически приемлемую соль.

36. Способ получения единицы дозы пероральной композиции в виде множественной дозированной формы с модифицированным высвобождением по любому из пп. 1-30, включающий введение в единицу дозы, по меньшей мере, двух следующих фракций множественных единиц с покрытием: первой фракции множественной дозированной формы с покрытием и относительно быстрым высвобождением для относительно быстрого высвобождения опиоида *in vivo* для получения терапевтически активной концентрации в плазме в течение относительно короткого промежутка времени, и второй фракции множественной дозированной формы с покрытием для отсроченного высвобождения опиоида *in vivo* для поддержания анальгетически активной концентрации в плазме в течение, по меньшей мере, 12 часов, причем композиция первой и второй фракций, в отношении высвобождения из них и в отношении соотношения между первой и второй фракцией в единице дозы, адаптированы таким образом, чтобы получить

I) относительно быстрое *in vitro* высвобождение опиоида из первой фракции множественной дозированной формы с покрытием, с относительно быстрым высвобождением как определено указанным в п. 1 методом растворения,

II) отсроченное *in vitro* высвобождение опиоида из второй фракции множественной дозированной формы с покрытием с отсроченным высвобождением, относительно высвобождения *in vitro* опиоида из первой фракции, как определено методом растворения, указанным в п. 1, причем быстрое высвобождение и отсроченное высвобождение *in vitro* адаптированы таким образом, что первая фракция высвобождается, по существу, когда начинается высвобождение из второй фракции, в момент времени, соответствующий по меньшей мере 50% высвобождению опиоида, содержащегося в первой фракции, высвобождается 10% опиоида, содержащегося во второй фракции, как определено указанным в п. 1 методом растворения.

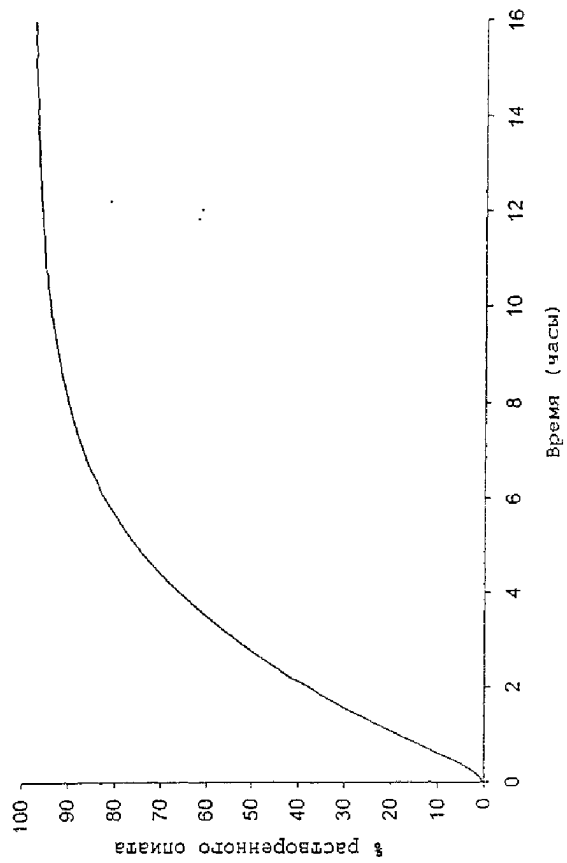
С 2 9 0 9 8 9 У П



Фиг. 1

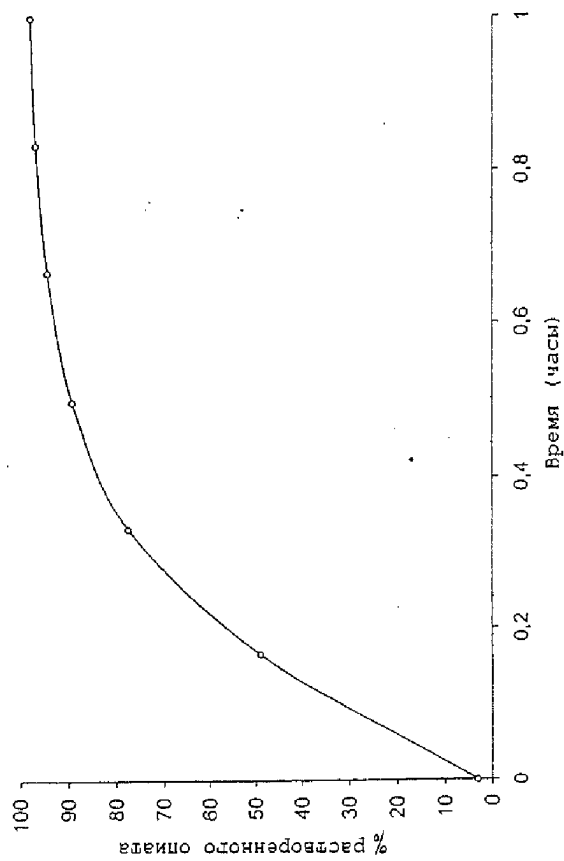
У А 5 8 5 0 6 С 2

С 2 9 0 9 8 9 У П



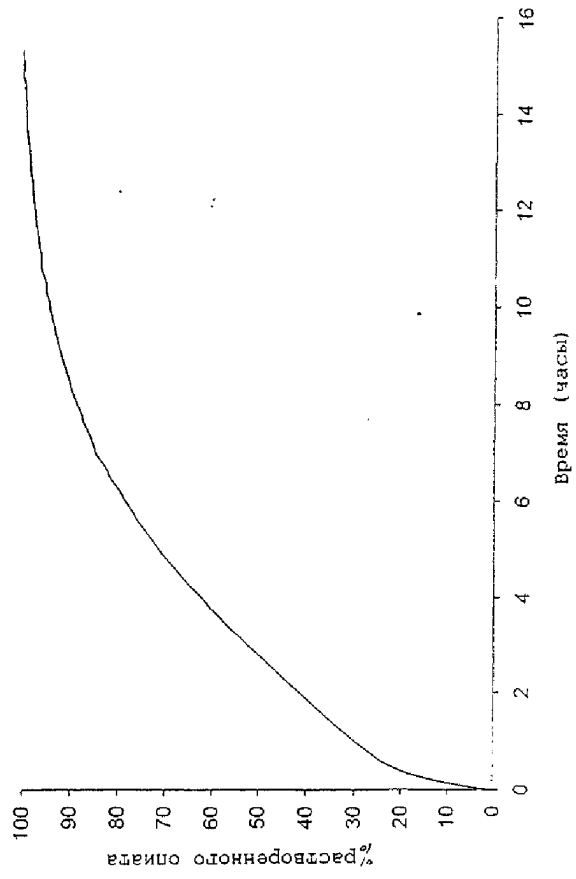
Фиг. 2

У А 5 8 5 0 6 С 2



Фиг. 3

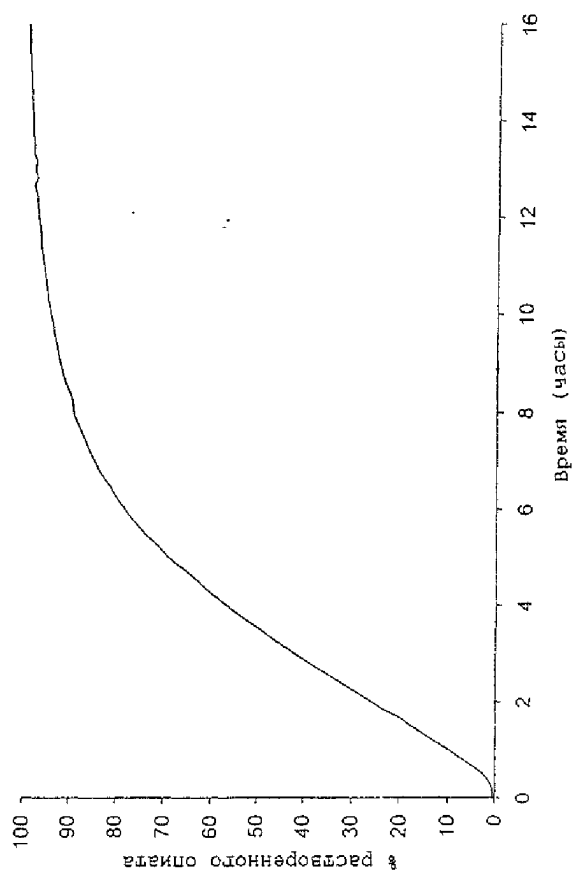
С 2 9 0 9 8 9 5 П



ФИГ. 4

У А 5 8 5 0 6 С 2

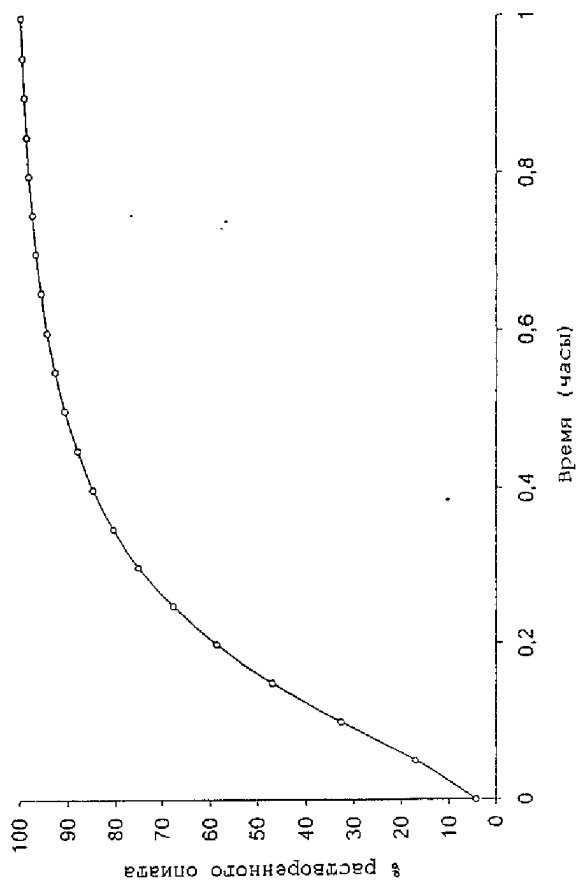
С 2 9 0 9 8 9 ъ П



Фиг. 5

У А 5 8 5 0 6 С 2

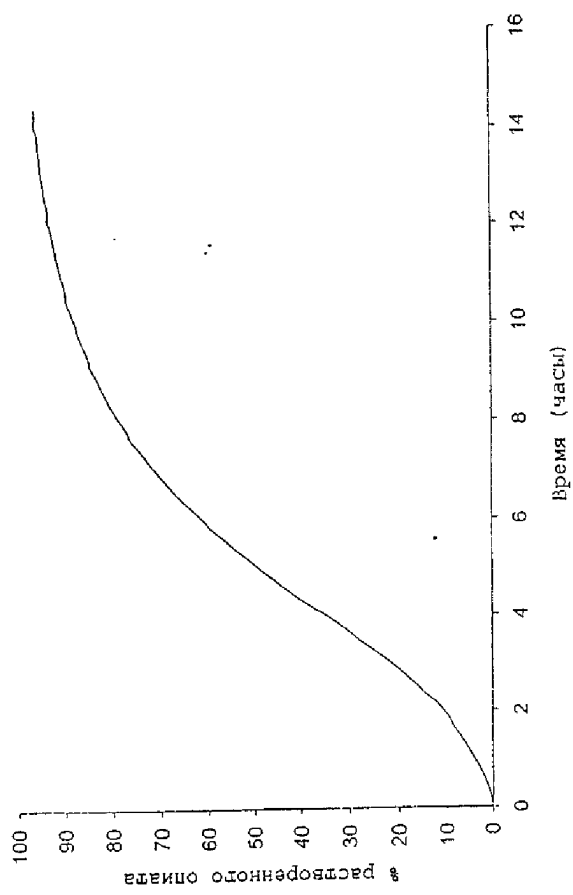
С 2 9 0 9 8 9 V П



Фиг. 6

У А 5 8 5 0 6 С 2

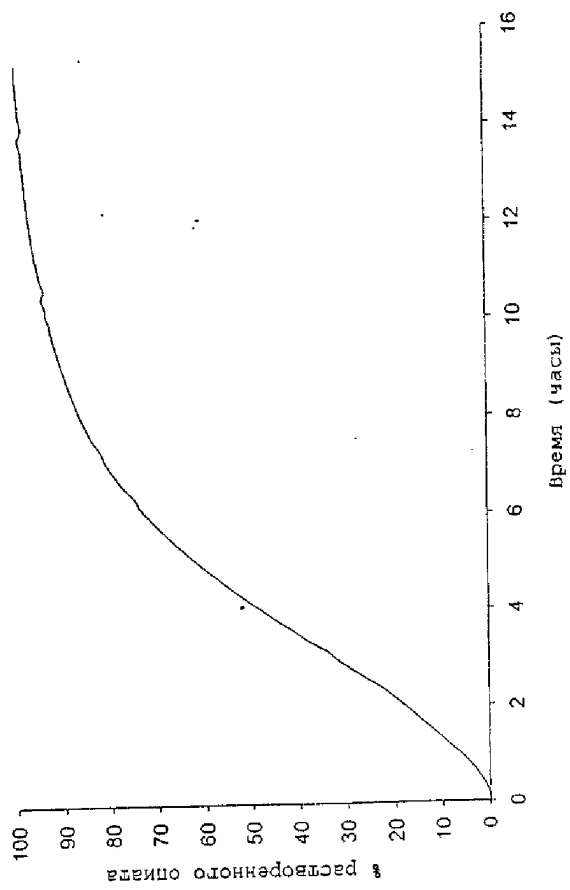
С 2 9 0 9 8 9 V П



ФИГ. 7

У А 5 8 5 0 6 С 2

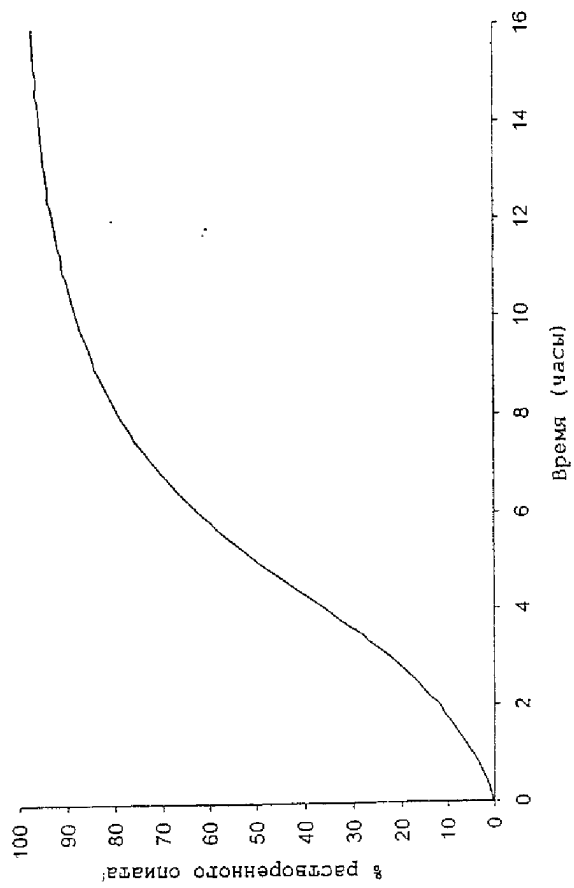
С 2 9 0 9 8 9 V П



ФИГ. 8

U A 5 8 5 0 6 C 2

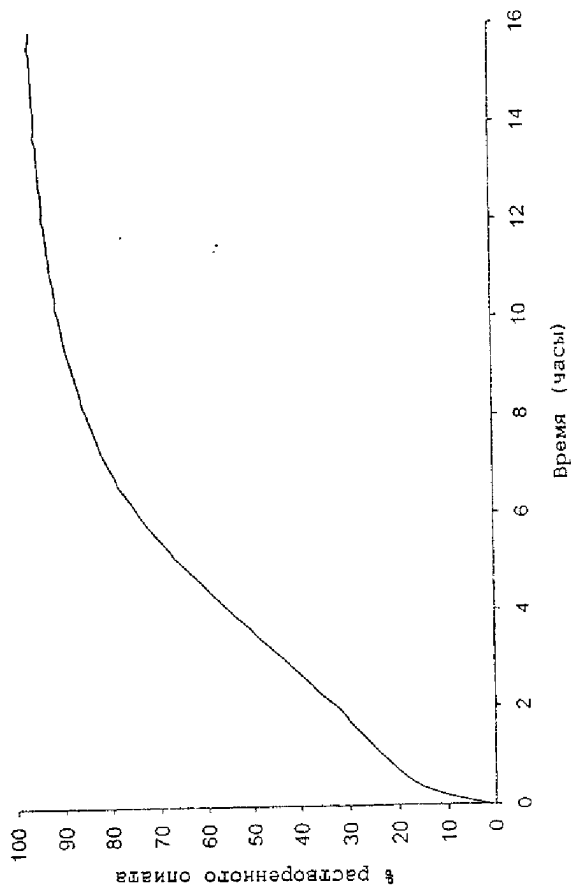
С 2 9 0 9 8 9 V П



Фиг. 9

U A 5 8 5 0 6 C 2

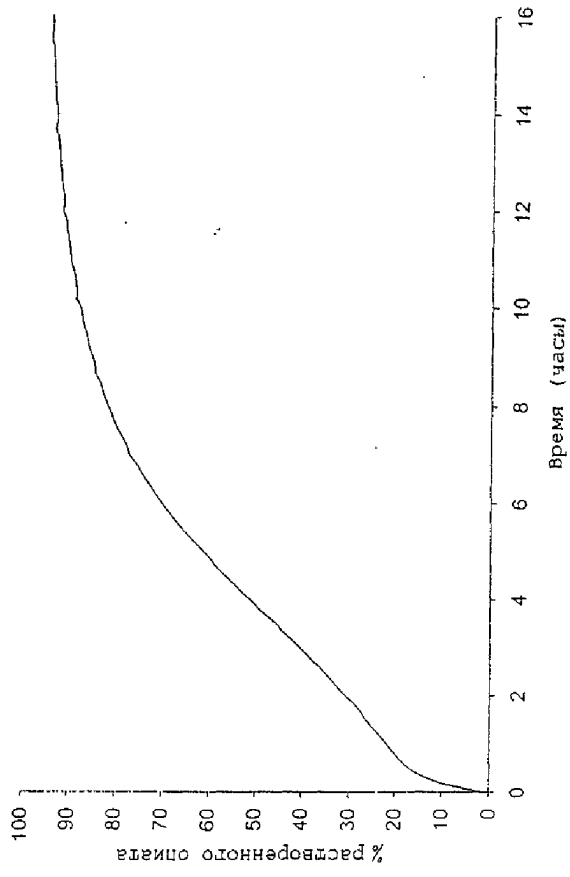
С 2 9 0 9 8 9 5 8 5 0 0 5 П



ФИГ. 10

У А 5 8 5 0 6 С 2

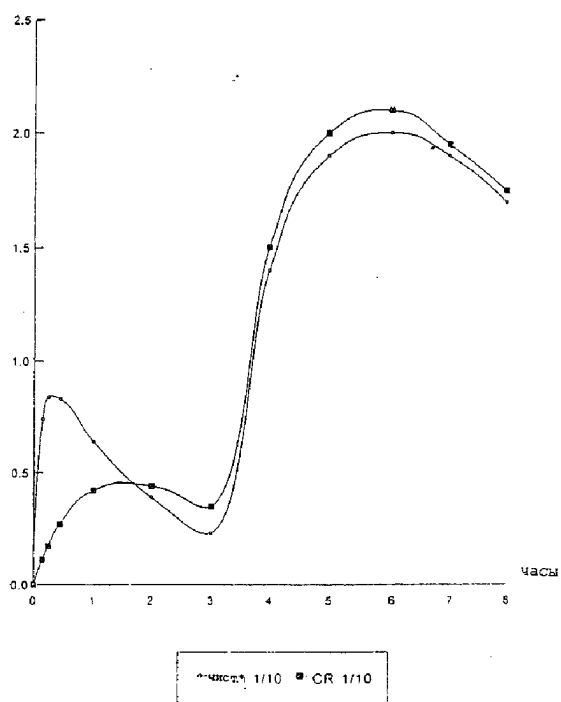
С 2 9 0 9 8 9 V П



Фиг. 11

U A 5 8 5 0 6 C 2

Концентрация
морфина



* здесь и далее "чистый" = без добавок

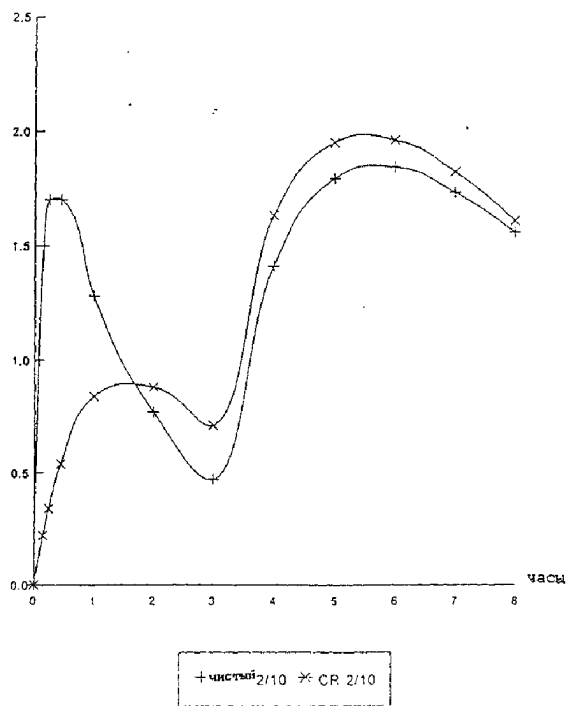
Фиг. 12

УА 58506 С2

УА 58506 С2

У А 5 8 5 0 6 С 2

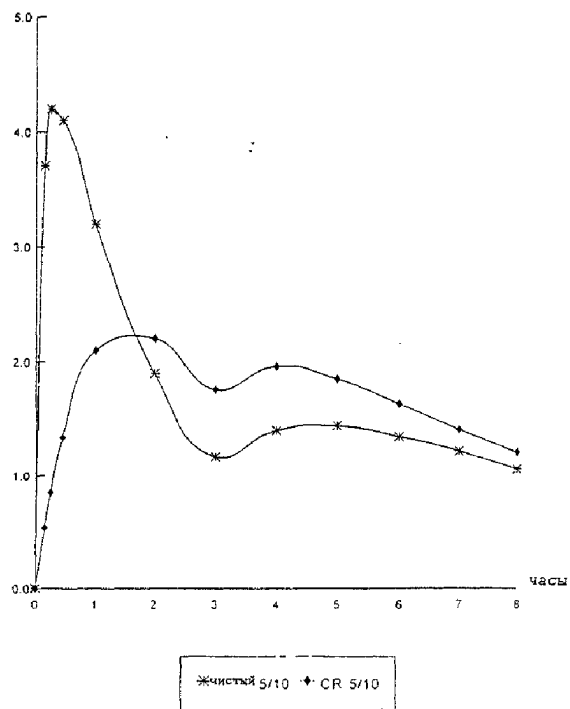
Концентрация
морфина



Фиг. 13

У А 5 8 5 0 6 С 2

Концентрация
морфина



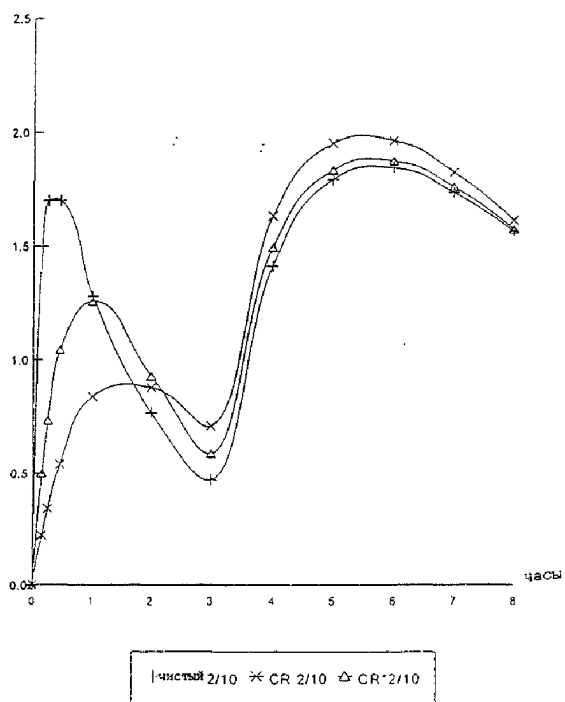
ФИГ. 14

У А 5 8 5 0 6 С 2

У А 5 8 5 0 6 С 2

У А 5 8 5 0 6 С 2

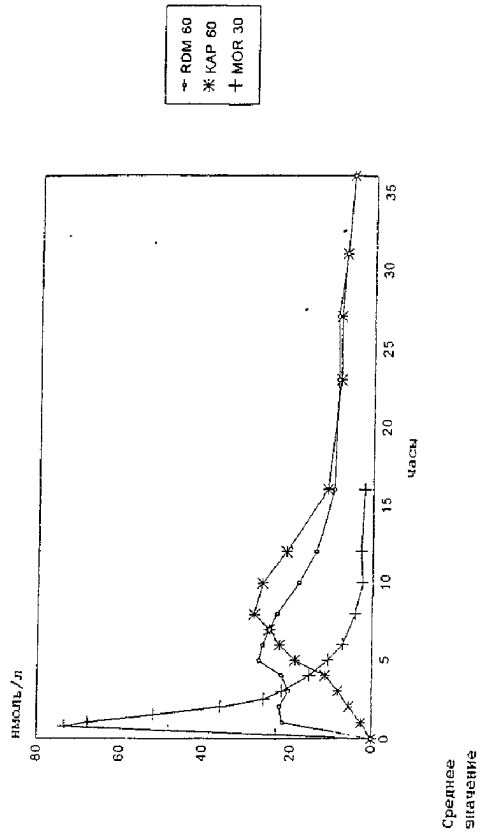
Концентрация
морфина



ФИГ. 15

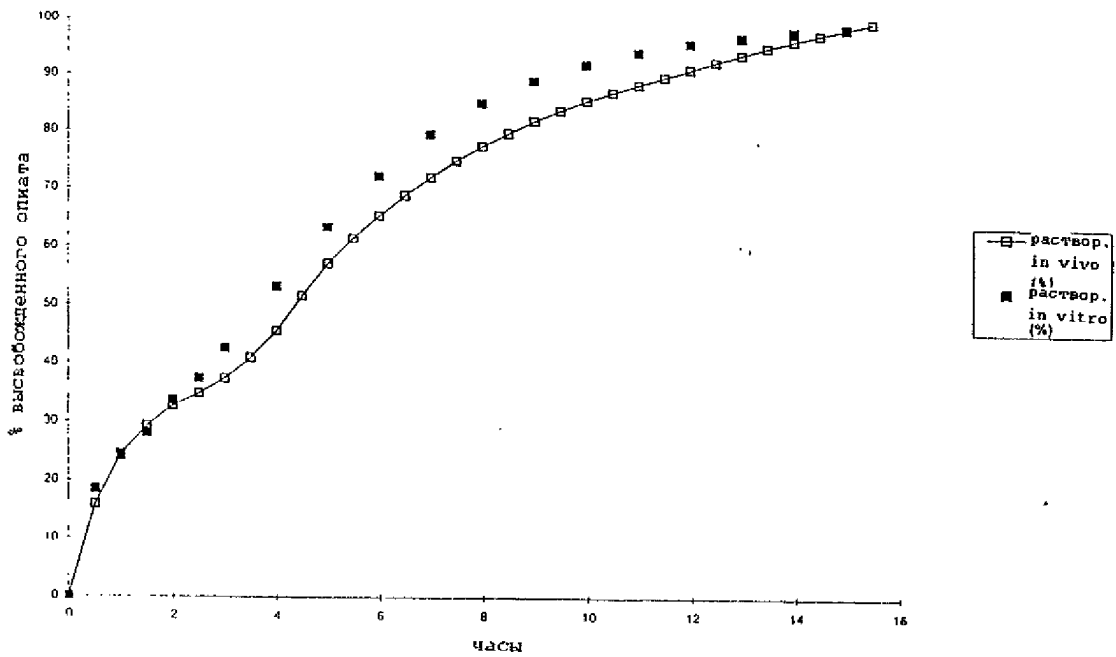
У А 5 8 5 0 6 С 2

концентрация морфина в плазме
PDMO-012 (n=24)

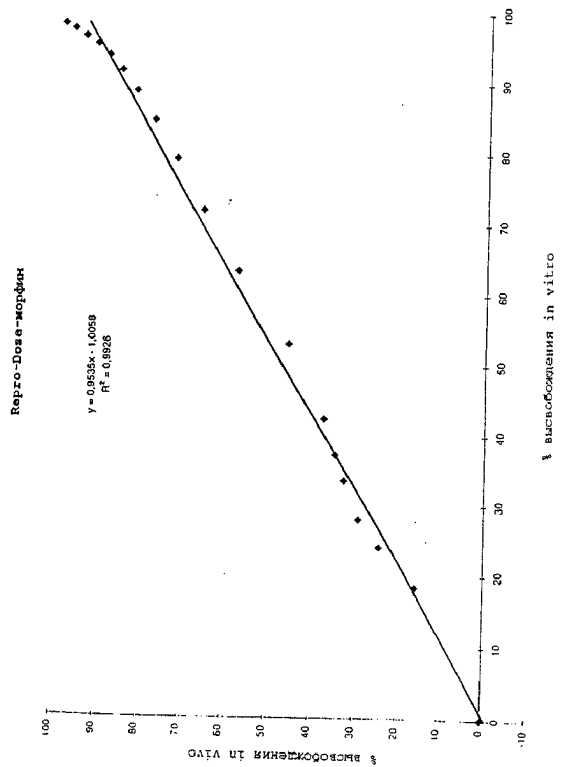


ФИГ. 16

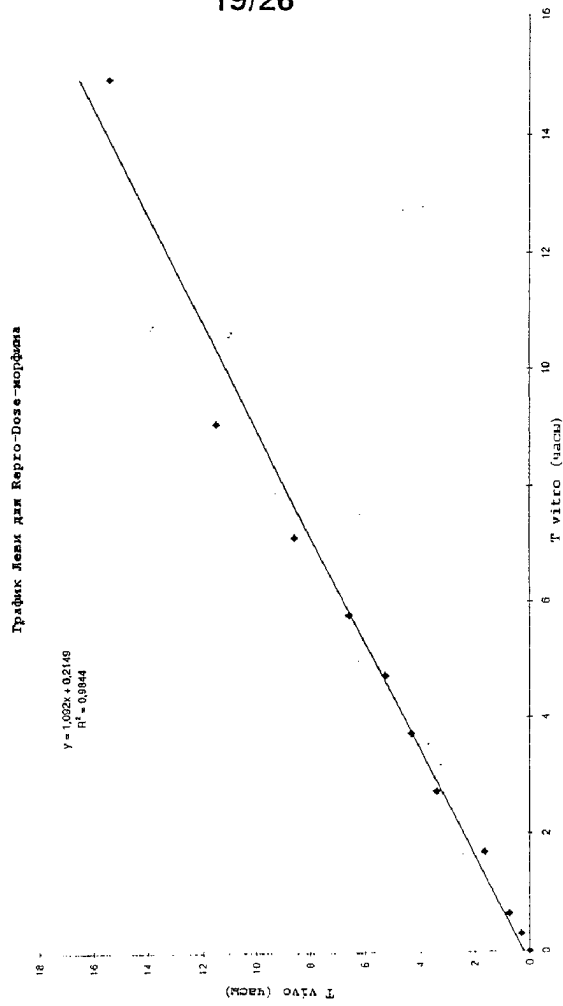
Ретро-Доза морфин



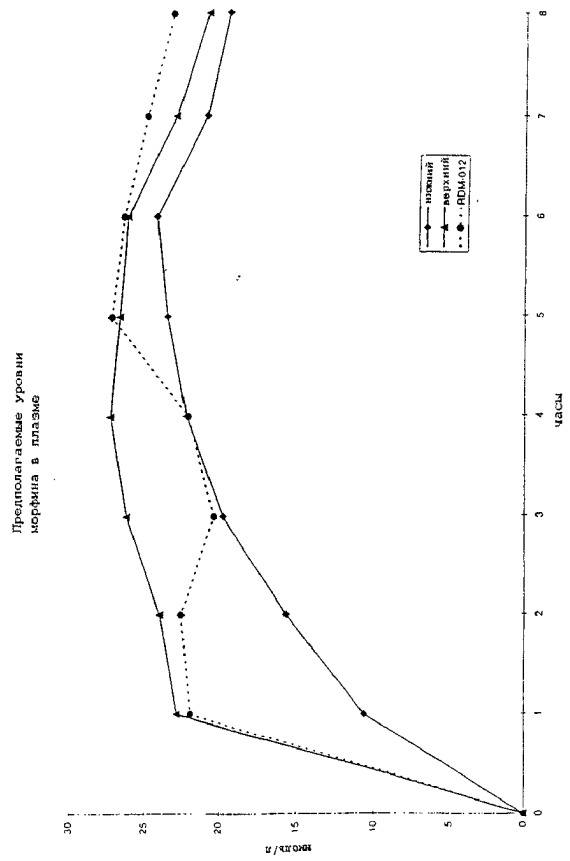
ФИГ. 17



Фиг. 18

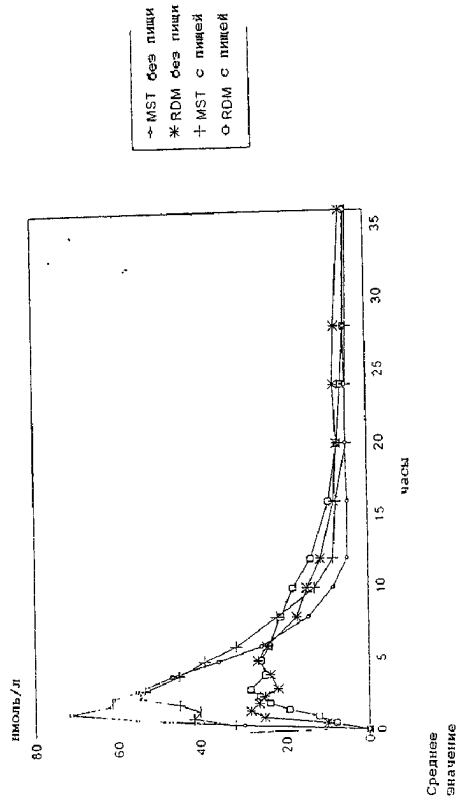


ФИГ. 19



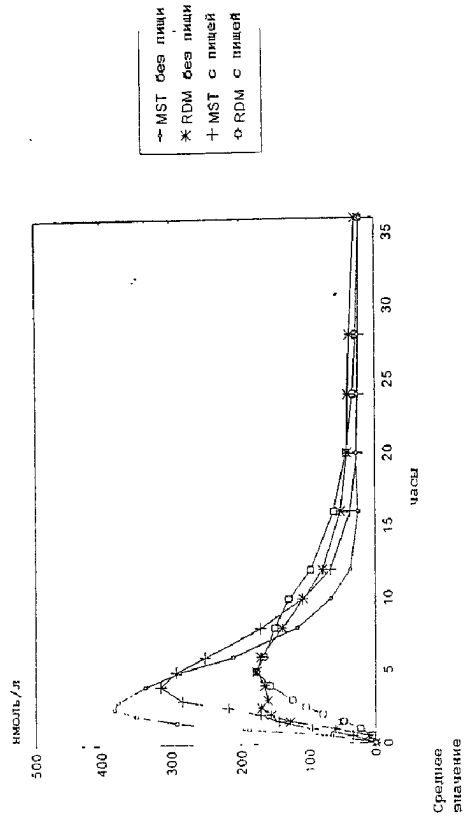
Фиг. 20

Концентрация морфина в плазме
РДМО-013



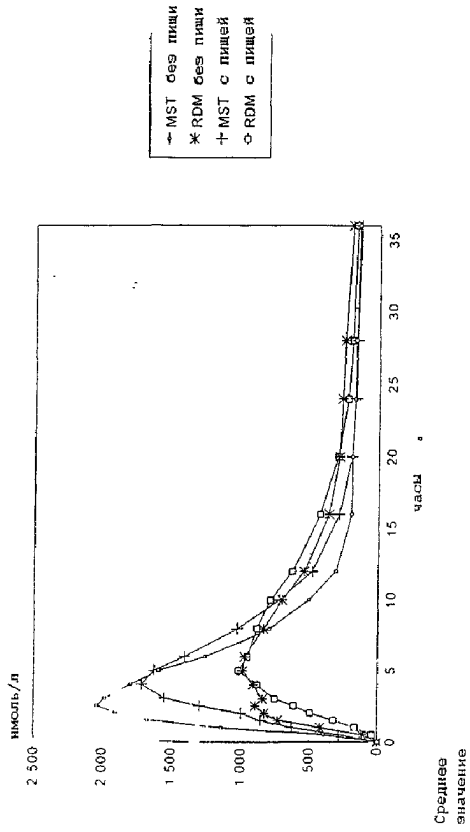
ФИГ. 21

Концентрация морфин-6-глюкуронида в плазме
PDMO-013



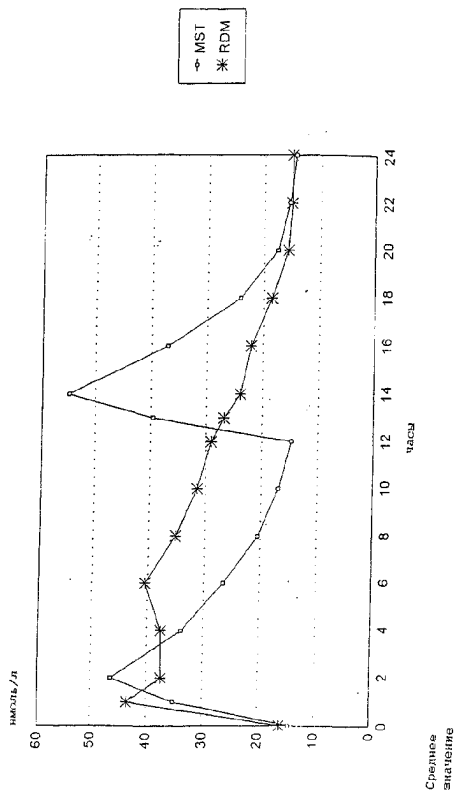
Фиг. 22

Концентрация морфин-3-глюкуроида в плазме
PDMO-013



ФИГ. 23

Концентрация морфина в плазме
PDMO-018 (n=16)

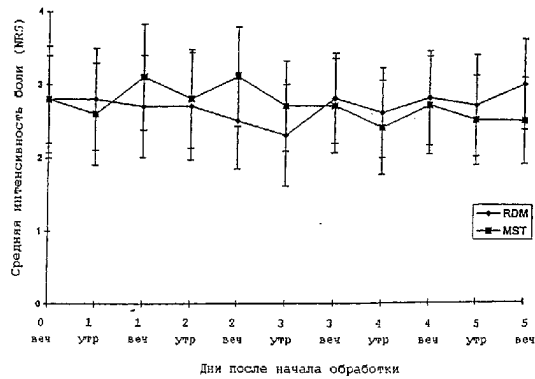


ФИГ. 24

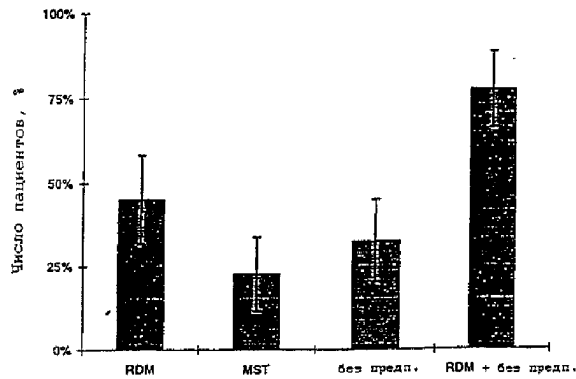
Исследование эффективности и безопасности
на хронических больных

Сравнение Repro-Dose®-морфина, прием один раз в сутки,
с MST Continus® (прием два раза в сутки)

Средняя интенсивность боли (PI) в последние три дня (NRS)
в экспериментальной группе



фиг. 25



фиг. 26

Офіційний бюлетень "Промислоава власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 8, 15.08.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

У А 5 8 5 0 6 С 2

У А 5 8 5 0 6 С 2