

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038198**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|--|--|
| (45) Дата публикации и выдачи патента
2021.07.22 | (51) Int. Cl. <i>A61K 9/56</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4458</i> (2006.01)
<i>A61K 9/16</i> (2006.01)
<i>A61P 25/00</i> (2006.01)
<i>C07D 211/34</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки
201790950 | |
| (22) Дата подачи заявки
2015.10.30 | |

(54) **СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ, В ЧАСТНОСТИ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ**

- | | |
|---|--|
| (31) 62/122,847; 2,902,911 | (56) CA-A1-2355644
CA-A1-2566497
CA-A1-2348090
CA-A1-2426883
CA-A1-2830788 |
| (32) 2014.10.31; 2015.08.27 | |
| (33) US; CA | |
| (43) 2017.10.31 | |
| (86) PCT/CA2015/051109 | |
| (87) WO 2016/065481 2016.05.06 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПЕРДЬЮ ФАРМА (CA) | |
| (72) Изобретатель:
Варгас Ринкон Рикардо Альберто,
Рейз Джозеф Леонард (CA) | |
| (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU) | |

-
- (57) Описана, среди прочего, покрытая сфера, которая содержит (a) гранулу; (b) первый слой, нанесенный поверх гранулы, первый слой содержит первое количество активного фармацевтического ингредиента, который содержит стимулятор центральной нервной системы; и (c) второй слой, нанесенный поверх первого слоя, второй слой присутствует в количестве, достаточном для того, чтобы по существу задерживать высвобождение активного фармацевтического ингредиента в первом слое до тех пор, пока покрытая сфера не достигнет дистальной части кишечника субъекта, которому вводят покрытую сферу; и (d) третий слой, нанесенный поверх второго слоя, третий слой содержит второе количество активного фармацевтического ингредиента, третий слой выполнен с возможностью допускать по существу незамедлительное высвобождение активного фармацевтического ингредиента, содержащегося в нем. Также описаны варианты осуществления, относящиеся к твердой пероральной фармацевтической композиции.

B1

038198

**038198
B1**

Перекрестная ссылка на связанную заявку

По заявке на данное изобретение согласно 35 U.S.C. 119(e) испрашивают приоритет предварительной патентной заявки США с серийным номером 62/122847, поданной 31 октября 2014 г., и канадской патентной заявки 2902911, поданной 27 августа 2015 г., содержание которых включено, таким образом, посредством ссылки.

Предпосылки изобретения

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к способам и композициям, в частности, для лечения синдрома дефицита внимания.

Описание предшествующего уровня техники

Дозированные формы с замедленным высвобождением важны для поиска усовершенствованной терапии как через усовершенствованное соблюдение пациентом схемы лечения, так и через снижение встречаемости нежелательных реакций на лекарственные средства.

Составы с замедленным высвобождением предназначены для того, чтобы обеспечивать более длительный период фармакологического действия после введения, чем тот, которого обычно достигают после введения дозированных форм с незамедлительным высвобождением. Композиции с замедленным высвобождением можно использовать для того, чтобы задерживать абсорбцию лекарственного средства до тех пор, пока они не достигли определенных частей пищеварительного тракта, и поддерживать желаемую концентрацию лекарственного средства в кровотоке в течение более длительного времени, чем при введении стандартных дозированных форм с быстрым высвобождением. Такие более длительные периоды ответа обеспечивают многие терапевтические эффекты, которых не достигают при использовании соответствующих быстро действующих препаратов с незамедлительным высвобождением. Таким образом, терапию можно продолжать, не прерывая сон пациента, что имеет особое значение, например, при лечении пациента с болями от умеренных до острых (например, пациент после хирургического вмешательства, пациент со злокачественной опухолью и т.д.) или для тех пациентов, которые испытывают головные боли по типу мигрени при пробуждении, а также для ослабленных пациентов, для которых сон необходим. Другое основное преимущество более долго действующих препаратов лекарственных средств состоит в усовершенствованном соблюдении пациентом схемы лечения, что является результатом избегания пропущенных доз из-за забывчивости пациентов.

За исключением случаев, когда стандартную терапию быстро действующим лекарственным средством аккуратно вводят с небольшими интервалами для того, чтобы поддерживать эффективные устойчивые уровни лекарственного средства в крови, пики и прогибы в уровне активного лекарственного средства в крови возникают из-за быстрой абсорбции, системной экскреции соединения и через метаболическую инактивацию, тем самым создавая особые проблемы при поддерживающей терапии пациента.

Ввиду этого многие специалисты в данной области считают целью то, чтобы дозированная форма с контролируемым высвобождением идеально обеспечивала терапевтическую концентрацию лекарственного средства в крови, которая поддерживается на всем протяжении интервала дозирования при снижении соотношений максимальной/минимальной концентрации. Главными в процессе разработки являются многие переменные, которые влияют на высвобождение *in vivo* и последующую абсорбцию активных ингредиентов из желудочно-кишечного тракта.

В фармацевтической области известно о получении композиций, которые обеспечивают замедленное высвобождение фармакологически активных веществ, содержащихся в композициях, после перорального введения человеку и животным. Составы с замедленным высвобождением, известные в данной области, включают таблетки с особыми покрытиями, покрытые таблетки и капсулы и ионообменные смолы, в которых медленное высвобождение активного лекарственного средства обусловлено через избирательное разрушение покрытия препарата или через компаундирование со специальной матрицей, чтобы влиять на высвобождение лекарственного средства. Некоторые составы с замедленным высвобождением обеспечивают связанное последовательное высвобождение однократной дозы активного соединения в предварительно определяемые периоды после введения.

Таким образом, дозированные формы с замедленным высвобождением важны для поиска усовершенствованной терапии как через усовершенствованное соблюдение пациентом схемы лечения, так и через снижение встречаемости нежелательных реакций на лекарственные средства.

Хотя композиции с контролируемым и/или замедленным высвобождением составляют определенное достижение в данной области, проводили поиск усовершенствований для этих композиций, в частности для препаратов, доступных для таких состояний, как синдром гиперактивности с дефицитом внимания (ADHD), диабет и т.д.

Синдром дефицита внимания представляет собой наиболее распространенное психиатрическое нарушение у детей (Campbell et al., 1992), для которого приводят частоту в диапазоне от 4 до 9% (Aman et al., 1983).

Синдром дефицита внимания (ADD) отличается невнимательностью и импульсивностью и может сопровождаться гиперактивностью (ADHD) (Shaywitz et al., 1984). Другие характеристики могут включать агрессивность, кражи, ложь, прогулы, поджоги, побеги, взрывоопасность, когнитивные проблемы и

проблемы в учебе, а также слабые социальные навыки (Campbell et al., 1992). У мальчиков это встречается в 4-5 раз чаще, чем у девочек (Campbell et al., 1992).

Показано, что медикаментозное лечение стимуляторами, такими как амфетамины, является наиболее эффективным средством при лечении детей с нарушениями модуляции активности и регуляции внимания и ведет к значительному улучшению у 70-80% страдающих детей (Shaywitz et al., 1984). Положительные эффекты стимуляторов документированы в различных областях, включая поведенческую, социальную, перцептивную эффективность, двигательную активность, контроль импульсов, регуляцию внимания и когнитивную эффективность (Barkley 1977, Kavale 1983, Offenbacher et al., 1983, Rosenthal et al., 1978).

Хотя долгое время ADHD рассматривали в качестве детского нарушения, теперь известно, что он сохраняется в юности и взрослом возрасте (Practice Parameter for the Use of Stimulant Medications in the treatment of Children, Adolescents, and Adults. J. AM. ACAD. CHILD ADOLESC. PSYCHIATRY, 41:2 SUPPLEMENT, FEBRUARY 2002).

Метилфенидат [d1-трео-метил-2-фенил-2-(2-пиперидил)ацетат] представляет собой психостимулятор, используемый наиболее часто при лечении гиперактивности и синдрома дефицита внимания. Похоже, он обладает более высокой встречаемостью положительных эффектов и более низкой встречаемостью нежелательных эффектов, чем другие психостимуляторы. Эффект метилфенидата ("МРН"), оказываемый на улучшение внимания и поведенческих симптомов, подтвержден многими исследованиями.

Препараты метилфенидата с незамедлительным высвобождением, по причине их короткого времени полужизни, требуют частого введения через короткие интервалы, чтобы обеспечивать адекватное лечение на всем протяжении дня ребенка в школе, дня подростка в школе (высшей школе, колледже, университете) и рабочего дня взрослого. Быстрые начало и окончание действия препаратов метилфенидата с незамедлительным высвобождением обозначают, что на человека с синдромом дефицита внимания, который принимает медикаменты, максимальное влияние будет оказано только в течение относительно коротких периодов в течение дня. Известно, что из-за короткого времени полужизни МРН его вводят два раза в сутки, обычно один раз после завтрака и один раз в течение дня, этого события некоторые дети и некоторые из школьного персонала по-видимому избегают, что ведет к низкой приверженности предписанным схемам (Brown et al., 1985; Firestone 1982).

Приверженность является основной проблемой для детей, подростков и взрослых. Низкая приверженность при приеме медикаментозного лечения может отчасти объяснять переменные и противоречивые результаты, которые приведены во многих исследованиях эффекта медикаментозного лечения, оказываемого на улучшение поведения гиперактивных детей, подростков и взрослых. Эти ограничения метилфенидата с незамедлительным высвобождением вызывают интерес к продуктам с более длительными эффективными периодами действия.

Таким образом, известный уровень техники во многом сосредоточен на разработке составов для лечения ADHD с фокусом на введении детям и улучшении соблюдения пациентом схемы лечения в популяции пациентов. Это привело к коммерциализации множества составов метилфенидата с замедленным высвобождением, например Риталин SR™, Concerta™ и Бифентин™.

Длительность эффекта при использовании долго действующих составов метилфенидата сохраняется от 1 до 12 ч после дозирования для пероральных систем доставки с осмотически контролируемым высвобождением (четыре исследования), от 1,5 часа до 7,5 часа для метилфенидата с длительным высвобождением в одном исследовании, от одного часа до 12 ч после дозирования для сфероидальных пероральных систем абсорбции лекарственного средства метилфенидат (два исследования) и от 30 мин до 12 ч после дозирования дексметилфенидата с длительным высвобождением (пять исследований). Наиболее долго действующие стимуляторы давали улучшение симптомов ADHD у пациентов во всем возрастном диапазоне вплоть до 12 ч после одной утренней дозы, как измеряют с помощью математического теста Permanent Product Measure of Performance (PERMP). Составы могут различаться по времени до максимального эффекта и поддержанию эффекта, а также величине эффекта в различные моменты времени в течение дня (Brams M, Moon E, Pucci M, Lopez FA. Duration of effect of oral long-acting stimulant medications for ADHD throughout the day. *Curr Med Res Opin.* 2010 Aug; 26(8): 1809-25. doi: 10, 1185/03007995, 2010, 488553).

Несмотря на успехи в данной области, все еще сохраняется простор для усовершенствований.

Во-первых, некоторые или все коммерчески доступные составы с замедленным высвобождением метилфенидата не имеют, в комбинации, быстрого начала действия и длительности действия, которая превышает 12 ч. Предоставление состава с замедленным высвобождением, который обладает этой комбинацией признаков, будет очень желательным для подростков или взрослых, дневные активности которых требуют от быстрого начала терапевтического эффекта и длительности действия, которая составляет по меньшей мере 14 ч, чтобы они в течение дня и вечера не нуждались в другой дозе медикаментозного лечения.

Во-вторых, некоторые или все коммерчески доступные составы с замедленным высвобождением метилфенидата восприимчивы к преждевременному высвобождению активного ингредиента в среде желудка, которая содержит спирт (например, этанол). Это может составлять значимую проблему, если

субъект, принимающий состав, злоупотребляет алкоголем.

Будет очень желательно иметь фармацевтическую композицию, которая устраняет или уменьшает одну или обе этих проблемы известного уровня техники.

Сущность изобретения

Цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы устранить или уменьшить по меньшей мере один из указанных выше недостатков известного уровня техники.

Другая цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы предоставить новую покрытую сферу.

Другая цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы предоставить новую твердую пероральную фармацевтическую композицию.

Соответственно, в одном из аспектов настоящее изобретение предусматривает покрытую сферу, которая содержит:

(a) гранулу;

(b) первый слой, нанесенный поверх гранулы, первый слой содержит первое количество активного фармацевтического ингредиента, который содержит стимулятор центральной нервной системы;

(c) второй слой, нанесенный поверх первого слоя, второй слой присутствует в количестве, достаточном для того, чтобы по существу задерживать высвобождение активного фармацевтического ингредиента в первом слое до тех пор, пока покрытая сфера не достигнет дистальной части кишечника субъекта, которому вводят покрытую сферу; и

(d) третий слой, нанесенный поверх второго слоя, третий слой содержит второе количество активного фармацевтического ингредиента, третий слой выполнен с возможностью допускать по существу незамедлительное высвобождение активного фармацевтического ингредиента, содержащегося в нем.

В другом из своих аспектов настоящее изобретение предусматривает пероральную твердую фармацевтическую композицию, которая содержит первое множество покрытых сфер и второе множество покрытых сфер, в которых

каждая покрытая сфера в первом множестве покрытых сфер содержит первую гранулу и первый слой, нанесенный поверх первой гранулы, первый слой содержит активный фармацевтический ингредиент, который содержит стимулятор центральной нервной системы, первое множество покрытых сфер выполнено с возможностью обеспечивать по существу незамедлительное высвобождение активного фармацевтического ингредиента; и

каждая покрытая сфера во втором множестве покрытых сфер содержит вторую гранулу; первый слой, нанесенный поверх гранулы, первый слой содержит активный фармацевтический ингредиент, который содержит стимулятор центральной нервной системы; и второй слой, нанесенный поверх первого слоя, второй слой присутствует в количестве, достаточном для того, чтобы по существу задерживать высвобождение активного фармацевтического ингредиента в первом слое до тех пор, пока покрытая сфера не достигнет дистальной части кишечника субъекта, которому вводят покрытую сферу, покрытая сфера по существу не содержит внешний слой, выполненный с возможностью обеспечивать по существу незамедлительное высвобождение активного фармацевтического ингредиента.

В еще одном другом из своих аспектов настоящее изобретение предусматривает пероральную твердую фармацевтическую композицию, которая содержит первое множество покрытых сфер, второе множество покрытых сфер и третье множество покрытых сфер, в которых

каждая покрытая сфера в первом множестве покрытых сфер содержит первую гранулу и первый слой, нанесенный поверх первой гранулы, первый слой содержит активный фармацевтический ингредиент, который содержит стимулятор центральной нервной системы, первое множество покрытых сфер выполнено с возможностью обеспечивать по существу незамедлительное высвобождение активного фармацевтического ингредиента;

каждая покрытая сфера во втором множестве покрытых сфер содержит: вторую гранулу; первый слой, нанесенный поверх гранулы, первый слой содержит активный фармацевтический ингредиент, который содержит стимулятор центральной нервной системы; и второй слой, нанесенный поверх первого слоя, второй слой присутствует в количестве, достаточном для того, чтобы по существу задерживать высвобождение активного фармацевтического ингредиента в первом слое; и

каждая покрытая сфера в третьем множестве покрытых сфер содержит третью гранулу; первый слой, нанесенный поверх гранулы, первый слой содержит активный фармацевтический ингредиент, который содержит стимулятор центральной нервной системы, второй слой, нанесенный поверх первого слоя, второй слой присутствует в количестве, достаточном для того, чтобы по существу задерживать высвобождение активного фармацевтического ингредиента в первом слое до тех пор, пока покрытая сфера не достигнет дистальной части кишечника субъекта, которому вводят покрытую сферу.

В еще одном другом из своих аспектов настоящее изобретение предусматривает покрытую сферу, которая содержит:

(a) гранулу;

(b) внутренний слой, нанесенный поверх гранулы, внутренний слой содержит активный фармацевтический ингредиент, который содержит стимулятор центральной нервной системы; и

(c) внешний слой с отсроченным высвобождением, нанесенный поверх внутреннего слоя, который

по существу не содержит соль альгиновой кислоты;

где высвобождение активного фармацевтического ингредиента составляет не больше чем 20%, когда измеряют в условиях *in vitro* при перемешивании на 100 об/мин при pH 1,2 в течение 2 ч в 900 мл среды, которая содержит вплоть до приблизительно 35% об./об. этанола.

В еще одном другом из своих аспектов настоящее изобретение предусматривает покрытую сферу, которая содержит:

(a) гранулу;

(b) внутренний слой, нанесенный поверх гранулы, внутренний слой содержит активный фармацевтический ингредиент, который содержит стимулятор центральной нервной системы; и

(c) внешний слой с отсроченным высвобождением, нанесенный поверх внутреннего слоя, внешнее покрытие с отсроченным высвобождением содержит анионный сополимер на основе метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты при условии, что внешний слой с отсроченным высвобождением по существу не содержит соль альгиновой кислоты, внешний слой с отсроченным высвобождением присутствует с усредненной толщиной в диапазоне приблизительно от 5 до приблизительно 50 мкм.

В еще одном другом из своих аспектов настоящее изобретение предусматривает покрытую сферу, которая содержит:

(a) гранулу, которая содержит первое количество активного фармацевтического ингредиента, который содержит стимулятор центральной нервной системы (например, гранула может содержать субстрат гранулы в смеси с активным фармацевтическим ингредиентом или активный фармацевтический ингредиент можно наносить поверх субстрата гранулы); и

(b) первый слой, нанесенный поверх гранулы, первый слой присутствует в количестве, достаточном для того, чтобы по существу задерживать высвобождение активного фармацевтического ингредиента в первом слое до тех пор, пока покрытая сфера не достигнет дистальной части кишечника субъекта, которому вводят покрытую сферу; и

(c) второй слой, нанесенный поверх первого слоя, второй слой содержит второе количество активного фармацевтического ингредиента, второй слой выполнен с возможностью допускать по существу незамедлительное высвобождение активного фармацевтического ингредиента, содержащегося в нем.

На всем протяжении этого описания термин "нанесен поверх" (или его функциональный эквивалент) используют для того, чтобы описывать первый слой материала, расположенный снаружи второго слоя материала. Следует четко понимать, что в таком случае первый слой материала может быть нанесен непосредственно поверх второго слоя материала (т.е. находится в контакте с ним) или опосредованно нанесен поверх второго слоя материала (т.е. не находится в контакте с ним). Пример "опосредованно нанесен поверх" может иметь место, когда между первым слоем материала и вторым слоем материала расположены один или несколько промежуточных слоев материала. Этот момент в термине "нанесен поверх" (или его функциональном эквиваленте), когда используют самостоятельно, охватывает как "непосредственно нанесен поверх", так и "опосредованно нанесен поверх", как описано выше.

Авторы настоящего изобретения разработали новую покрытую сферу и новую фармацевтическую композицию, которые предпочтительно устраняют или уменьшают один или оба указанных выше недостатка, которые описаны выше со ссылкой на некоторые или все коммерчески доступные составы метилфенидата с замедленным высвобождением. Данную покрытую сферу и фармацевтическую композицию полагают очень благоприятной в том отношении, что они имеют быстрое начало действия (например, приблизительно 1 ч после введения) и большую длительность действия (например, приблизительно 16 ч или больше) после достижения устойчивого состояния у субъекта. Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией или механизмом действия, полагают, что большая длительность действия ведет к концентрации активного ингредиента в плазме крови через 24 ч после введения, которая допускает быстрое начало действия, когда принимают другую дозу активного ингредиента, т.е., по-видимому, имеет место базовый уровень концентрации активного ингредиента в плазме крови, когда приходит время принимать последующую дозу для того, чтобы сделать возможным быстрое начало действия этой последующей дозы.

Полагают, что данная покрытая сфера и фармацевтическая композиция направлены на ограничение, связанное с некоторыми или всеми современными коммерчески доступными долго действующими составами метилфенидата, о которых не сообщалось, что они обеспечивают и поддерживают длительность действия более 12 ч. Также полагают, что данная покрытая сфера и фармацевтическая композиция направлены на ограничение, связанное с долго действующим димезилатом лиздексамфетамина, действие которого, по сообщениям, составляет вплоть до 14 ч, но он не обладает быстрым началом действия. Полагают, что эти две характеристики (быстрое начало действия и большая длительность действия) данной покрытой сферы и фармацевтической композиции направлены на значительное ограничение для подростков или взрослых, дневные активности которых требуют быстрого начала терапевтического эффекта и длительности действия, которая составляет по меньшей мере 14 ч, чтобы они в течение дня и вечера не нуждались в другой дозе медикаментозного лечения.

В одном предпочтительном варианте осуществления данная покрытая сфера и фармацевтическая композиция отличаются наличием устойчивости к высвобождению активного ингредиента в водной

композиции, которая содержит вплоть до приблизительно 35% спирта (например, этанола) по объему, т.е. высвобождение активного фармацевтического ингредиента составляет не больше чем 20%, когда измеряют в условиях *in vitro* при перемешивании на 100 об/мин при pH 1,2 в течение 2 ч в 900 мл среды, которая содержит вплоть до приблизительно 35% об./об. этанола. Этой устойчивости к высвобождению активного фармацевтического ингредиента, связанному со спиртом, можно достичь без необходимости использования покрывающего слоя, который содержит одну или несколько солей альгиновой кислоты, тем самым снижая стоимость производства и т.п.

Краткое описание фигур

Варианты осуществления настоящего изобретения описаны со ссылкой на сопроводительные чертежи, на которых схожие номера позиций обозначают схожие части и где:

на фиг. 1-10 проиллюстрированы результаты тестирования, выполненного для составов, полученных в примерах, которые описаны далее.

Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления

Покрытая сфера и твердые пероральные фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат стимулятор центральной нервной системы, который можно в целом определить как химическую частицу, которая влияет на дофаминовые или норэпинефриновые нейронные пути. Предпочтительные фармацевтически активные ингредиенты включают, но не ограничиваясь этим, амфетамин, декстроамфетамин, активные изомеры амфетаминов и соли амфетаминов, включая соли декстроамфетамин, метилфенидат и его активные соли, или их сочетания, все их можно использовать в качестве рацемических смесей или чистых изомеров, таких как *d*-треометилфенидат, или пролекарственного средства или фармацевтической соли или смешанных фармацевтических солей любых из них отдельно или в комбинации. Раскрытая покрытая сфера и твердые пероральные фармацевтические композиции также могут содержать пролекарственное средство, включая в качестве неограничивающих примеров активные ингредиенты, конъюгированные с аминокислотами, такие как 1-лизин-*d*-амфетамин.

Состояния или нарушения, которые можно лечить с использованием данной покрытой сферы или твердых пероральных фармацевтических композиций, включают, но не ограничиваясь этим, синдром дефицита внимания (ADD), синдром гиперактивности с дефицитом внимания (ADHD), чрезмерную дневную сонливость, большое депрессивное расстройство, биполярную депрессию, негативные симптомы шизофрении, хроническую усталость, усталость, связанную с химиотерапией, или компульсивное переживание. Синдром дефицита внимания отличается симптомами гиперактивности, импульсивности или невнимательности, что вызывает нарушение социального, академического или профессионального функционирования и часто присутствует в двух или больше обстановках, например в школе (или на работе) и дома. Для типа, связанного с невнимательностью, по меньшей мере 6 (5 для взрослых в возрасте ≥ 18 лет) из следующих симптомов сохраняются в течение по меньшей мере 6 месяцев: недостаток внимания к деталям/ошибки по невнимательности; недостаток устойчивого внимания; слабое слуховое восприятие; неспособность выполнять задания; низкая организованность; избегание заданий, требующих длительных умственных усилий; потеря вещей; высокая отвлекаемость и забывчивость. Для гиперактивно-импульсивного типа по меньшей мере 6 (5 для взрослых в возрасте ≥ 18 лет) из следующих симптомов сохраняются в течение по меньшей мере 6 месяцев: непоседливость/ерзание; покидание места; неадекватный без/лазание; проблемы с бесшумными активностями; "взведенность"; чрезмерные разговоры; необдуманные ответы; неспособность ждать своей очереди и навязчивость. Комбинированный тип включает как невнимательное, так и гиперактивно-импульсивное поведение.

Понятно, что термин "лечение", как используют в настоящем документе, не ограничен излечением или устранением какого-либо состояния или нарушения, равно как этот термин не ограничен достижением определенных вех или улучшением критериев у конкретного субъекта, но включает введение средства с целью достижения положительных эффектов в отношении когнитивной или поведенческой функции, снижения симптомов или побочных эффектов. Все такие активности считают лечением, независимо от того, поддается ли незамедлительному наблюдению или измерению какое-либо улучшение.

В особо предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к пероральному составу метилфенидата (или его фармацевтически приемлемой соли) с контролируемым высвобождением, который обеспечивает быстрое начало терапевтического эффекта и постепенное снижение концентрации в плазме после пролонгированного периода терапевтического эффекта (например, 16 ч). Этот пероральный состав содержит множество субстратов, предпочтительно в форме покрытых сфер. Предпочтительно покрытая сфера содержит (i) начальную часть эффективной дозы метилфенидата (или его фармацевтически приемлемой соли) в форме для незамедлительного высвобождения, нанесенную поверх гранулы; (ii) материал с контролируемым высвобождением (например, гидрофобный), предпочтительно в форме акрилового полимера, нанесенный поверх (i); (iii) покрытие с отложенным (или дистальным) высвобождением (например, доставка в толстую и ободочную кишку) поверх (ii) в количестве, достаточном для того, чтобы по существу задерживать высвобождение лекарственного средства из субстрата до тех пор, пока покрытая сфера не пройдет через желудок и дистальную часть желудочно-кишечного тракта; и, необязательно, (iv) остающуюся часть эффективной дозы метилфенидата (или его

фармацевтически приемлемой соли) в форме для незамедлительного высвобождения, нанесенную поверх (iii).

Предпочтительно покрытие для доставки в толстую и ободочную кишку получают из водной дисперсии анионного сополимера на основе метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, пластификатора и скользящего средства. Содержимое инкапсулированного продукта можно разбрызгивать на мягкие продукты питания перед введением.

Субстрат (например, гранулы) можно выбирать из шариков, также обозначаемых как пеллеты, также обозначаемых как сферы, выполненных из микрокристаллической целлюлозы, маннита-PVP, диоксида кремния, крахмала, лактозы, карбоната кальция или их сочетания. Предпочтительный субстрат, подлежащий использованию, представляет собой сахарные шарики от 14/18 до 18/20 меш.

Может быть предпочтительно использовать сахарные шарики от 14/18 до 18/20 в меш количестве приблизительно от 20 до приблизительно 70% по массе, приблизительно от 25 до приблизительно 65% по массе, приблизительно от 40 до приблизительно 64% по массе, приблизительно от 41 до приблизительно 63% по массе, приблизительно от 42 до приблизительно 62% по массе, приблизительно от 43 до приблизительно 61% по массе на основании массы фармацевтической композиции. Количество приблизительно от 44,0 до приблизительно 53,5% по массе на основании массы фармацевтической композиции может быть предпочтительным для идеального субстрата, в частности сахарных шариков от 14/18 до 18/20 меш.

Полимер с контролируемым высвобождением может включать полимеры этилцеллюлозы, простые эфиры целлюлозы (например, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза и т.д.), полиэтиленоксид, производные поливиниловых спиртов, сополимеры метакриловой кислоты (например, поли(этиленгликоль)диакрилат, поли(этиленгликоль) триакрилат, поли(этиленгликоль)диметакрилат, поли(этиленгликоль) триметакрилат, полимульти(мет)акрилаты), полиэтиленгликоль, полигликолевую кислоту, полимолочную кислоту, поликапролактон, поли(н-гидроксипиридат), полиаминокислоты, поли(амид-енамины), поли(эфиры), этиленвинилацетат (EVA), поливинилпирролидон (PVP), полиакриловую кислоту (PAA), полиметакриловую кислоту (PMAA) или их сочетания в количествах, которые будут доставлять активный фармацевтический ингредиент с желаемой скоростью высвобождения. Предпочтительно полимер с контролируемым высвобождением получают из смешанного сополимера этилакрилата, метилметакрилата и сложного эфира метакриловой кислоты с группами четвертичного аммония (аммонийно-метакрилатный сополимер, тип В USP/NF).

Может быть предпочтительно использовать аммонийно-метакрилатный сополимер, тип В USP/NF, в качестве материал с контролируемым высвобождением. Такой материал коммерчески доступен в Evonik под торговым названием Эудражит® RS30D.

Таким образом, может быть предпочтительно использовать полимер с контролируемым высвобождением в количестве приблизительно от 3 до приблизительно 16% по массе, приблизительно от 4 до приблизительно 15% по массе, приблизительно от 5 до приблизительно 14% по массе, приблизительно от 5,1 до приблизительно 13,5% по массе, таком как приблизительно 8,0% по массе, приблизительно 8,1% по массе, приблизительно 8,2% по массе, приблизительно 8,3% по массе, приблизительно 8,4% по массе, приблизительно 8,5% по массе, приблизительно 8,6% по массе, приблизительно 8,7% по массе, приблизительно 8,8% по массе, приблизительно 8,9% по массе или приблизительно 9,0% по массе, приблизительно 9,1% по массе, приблизительно 9,2% по массе, приблизительно 9,3% по массе, приблизительно 9,4% по массе, приблизительно 9,5% по массе, приблизительно 9,6% по массе, приблизительно 9,7% по массе, приблизительно 9,8% по массе, приблизительно 9,9% по массе, приблизительно 10,0%, приблизительно 10,1% по массе, приблизительно 10,2% по массе, приблизительно 10,3% по массе, приблизительно 10,4% по массе, приблизительно 10,5% по массе, приблизительно 10,6% по массе или приблизительно 10,7% по массе на основании массы фармацевтической композиции и покрытой сферы.

Количество приблизительно от 10,0 до приблизительно 10,7% по массе на основании массы фармацевтической композиции может быть предпочтительным, в частности, для аммонийно-метакрилатного сополимера, типа В USP/NF, который используют в качестве модификатора контролируемого высвобождения. Указанные выше количества относятся к количеству всех материалов с контролируемым высвобождением (например, гидрофобных) в фармацевтической композиции или покрытой сфере.

Покрывающий материал с отложенным (или дистальным) высвобождением (например, доставка в толстую и ободочную кишку) может содержать гуаровую камедь, пектин, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталат целлюлозы, ацетаттримеллитат целлюлозы, биоразрушаемые полисахариды (амилозу, арабиногалактан, хитозан, хондроитинсульфат, циклодекстрин, декстран, гуаровую камедь, пектин, ксантановую камедь, ксилан), сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:2, сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:1, поливинилацетатфталат, ковалентную связь лекарственного средства с носителем (азоконъюгаты, циклодекстриновые конъюгаты, гликозидные конъюгаты, глюкуроновые конъюгаты, декстрановые конъюгаты, полипептидные конъюгаты, полимерные лекарственные средства), кислые сомомеры, метакрилоилоксиазобензол и 2-гидроксиэтилметакрилат

(НЭМА), декстрановые гидрогели и их сочетания в количествах, которые будут управлять доставкой продукта в дистальную часть желудочно-кишечного тракта. Предпочтительная система, подлежащая использованию, представляет собой анионный сополимер на основе метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты (название IUPAC: поли(метилакрилат-со-метилметакрилат-со-метакриловая кислота) 7:3:1).

Может быть предпочтительно использовать поли(метилакрилат-со-метилметакрилат-со-метакриловую кислоту) 7:3:1 в качестве материала с отложенным (или дистальным) высвобождением (например, доставка в толстую и ободочную кишку). Такой материал коммерчески доступен в Evonik под торговым названием Эудражит® FS30D.

Таким образом, может быть предпочтительно использовать модификатор дистального высвобождения в количестве приблизительно от 3 до приблизительно 20% по массе, приблизительно от 8 до приблизительно 18% по массе, приблизительно от 10 до приблизительно 17% по массе, приблизительно от 10,1 до приблизительно 16,5 по массе, таком как приблизительно 15,0% по массе, приблизительно 15,1% по массе, приблизительно 15,2% по массе, приблизительно 15,3% по массе, приблизительно 15,4% по массе, приблизительно 15,5% по массе, приблизительно 15,6% по массе, приблизительно 15,7% по массе, приблизительно 15,8% по массе, приблизительно 15,9% по массе или приблизительно 16,0% по массе, приблизительно 16,1% по массе, приблизительно 16,2% по массе, приблизительно 16,3% по массе, приблизительно 16,4% по массе на основании массы фармацевтической композиции.

Количество приблизительно от 15,0 до приблизительно 16,0% по массе на основании массы фармацевтической композиции может быть предпочтительным, в частности, для поли(метилакрилат-со-метилметакрилат-со-метакриловой кислоты) 7:3:1, которую используют в качестве модификатора дистального высвобождения. Указанные выше количества относятся к количеству всех материалов с отложенным (или дистальным) высвобождением (например, доставка в толстую и ободочную кишку) (т.е. включая смеси) в фармацевтической композиции и покрытой сфере.

Можно необязательно использовать пластификаторы. Примеры подходящих пластификаторов включают цитраты (триэтилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, трибутилцитрат и ацетилтрибутилцитрат, ацетилтрибутилцитрат), триацетин, дибутилсебацат, сложные эфиры себаценовой и азелаиновой кислот (ди-2-этилгексилсебацат, ди-2-этилгексиллазат, диизодецилсебацат), сложный эфир гликоля и многоатомного спирта [пропиленгликоль, глицерин, полиэтиленгликоль, глицерилтриацетат], глицерилмоностеарат (GMS), полисорбат 80, фталаты (диоктилфталат, диизодецилфталат, диизононилфталат), дибутилфталат, диэтилфталат, адипаты, сложные фосфатные эфиры, Polymeric, тримеллитаты (трис-2-этилгексилтримеллитат), глутараты, касторовое масло, ацелированные моноглицериды, фракционированное кокосовое масло и смеси любых двух или больше из них. Предпочтительные пластификаторы, подлежащие использованию, представляют собой триэтилцитрат, глицерилмоностеарат в комбинации с полиоксиэтиленом (20) сорбитанмоноолеатом (Полисорбат 80™).

Может быть предпочтительно использовать эмульсию триэтилцитрата и глицерилмоностеарата в качестве системы пластификатора.

Таким образом, может быть предпочтительно использовать систему пластификатора в количестве приблизительно от 0,1 до приблизительно 10% по массе, приблизительно от 0,5 до приблизительно 9% по массе, приблизительно от 1 до приблизительно 7% по массе, приблизительно от 2 до приблизительно 6% по массе, приблизительно от 2,5 до приблизительно 5,5% по массе, приблизительно от 3,5 до приблизительно 4,5% по массе, таком как приблизительно 3,6% по массе, приблизительно 3,7% по массе, приблизительно 3,8% по массе, приблизительно 3,9% по массе, приблизительно 4,0% по массе, приблизительно 4,1% по массе, приблизительно 4,2% по массе, приблизительно 4,3% по массе, приблизительно 4,4% по массе, приблизительно 4,5% по массе на основании массы фармацевтической композиции.

Количество приблизительно от 4,0 до приблизительно 4,5% по массе на основании массы фармацевтической композиции может быть предпочтительным, в частности, для эмульсии триэтилцитрата и глицерилмоностеарата, которую используют в качестве системы пластификатора. Указанные выше количества относятся к количеству всех пластификаторов (т.е. включая смеси) в композиции.

Скользкие средства могут включать тальк, коллоидальную двуокись кремния, лецитин. Предпочтительные скользкие средства, подлежащие использованию, представляют собой тальк и коллоидальную двуокись кремния.

Связывающие средства могут включать гидроксипропилцеллюлозу (HPMC), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), поливинилпирролидон, карбопол и их сочетания. В качестве связывающего средства может быть предпочтительно использовать HPMC.

Таким образом, может быть предпочтительно использовать связывающее средство в количестве приблизительно от 1 до приблизительно 10% по массе, приблизительно от 2 до приблизительно 9% по массе, приблизительно от 3 до приблизительно 7% по массе, приблизительно от 3 до приблизительно 6% по массе, таком как приблизительно 3,0% по массе, приблизительно 3,1% по мас-

се, приблизительно 3,2% по массе, приблизительно 3,3% по массе, приблизительно 3,4% по массе, приблизительно 3,5% по массе, приблизительно 3,6% по массе, приблизительно 3,7% по массе, приблизительно 3,8% по массе, приблизительно 3,9% по массе, приблизительно 4,0% по массе, приблизительно 4,1% по массе, приблизительно 4,2% по массе, приблизительно 4,3% по массе, приблизительно 4,4% по массе, приблизительно 4,5% по массе, приблизительно 4,6% по массе, приблизительно 4,7% по массе, приблизительно 4,8% по массе, приблизительно 4,9% по массе или приблизительно 5,0% по массе, приблизительно 5,1% по массе, приблизительно 5,2% по массе, приблизительно 5,3% по массе, приблизительно 5,4% по массе, приблизительно 5,5% по массе, приблизительно 5,6% по массе, приблизительно 5,7% по массе, приблизительно 5,8% по массе, приблизительно 5,9% по массе или приблизительно 6,0% по массе на основании массы фармацевтической композиции.

Количество приблизительно от 3,8 до приблизительно 6,0% по массе на основании массы фармацевтической композиции может быть предпочтительным, в частности, для НРМС, которую используют в качестве связывающего средства. Указанные выше количества относятся к количеству всех связывающих средств (т.е. включая смеси) в композиции.

Предпочтительно использовать внешний слой метилфенидата HCl с незамедлительным высвобождением в количестве приблизительно от 1 до приблизительно 30% по массе, приблизительно от 5 до приблизительно 28% по массе, приблизительно от 15 до приблизительно 27% по массе, приблизительно от 18 до приблизительно 25% по массе, таком как приблизительно от 19,0 до приблизительно 25,0% по массе, приблизительно 19,1% по массе, приблизительно 19,2% по массе, приблизительно 19,3% по массе, приблизительно 19,4% по массе, приблизительно 19,5% по массе, приблизительно 19,6% по массе, приблизительно 19,7% по массе, приблизительно 19,8% по массе, приблизительно 19,9% по массе, приблизительно 20,0% по массе, приблизительно 20,1% по массе, приблизительно 20,2% по массе, приблизительно 20,3% по массе, приблизительно 20,4% по массе, приблизительно 20,5% по массе, приблизительно 20,6% по массе, приблизительно 20,7% по массе, приблизительно 20,8% по массе, приблизительно 20,9% по массе или приблизительно 21,0% по массе, приблизительно 21,1% по массе, приблизительно 21,2% по массе, приблизительно 21,3% по массе, приблизительно 21,4% по массе, приблизительно 21,5% по массе, приблизительно 21,6% по массе, приблизительно 21,7% по массе, приблизительно 21,8% по массе, приблизительно 21,9% по массе или приблизительно 22,0% по массе, на основании массы фармацевтической композиции.

Количество приблизительно от 18,0 до приблизительно 22,0% по массе на основании массы фармацевтической композиции может быть предпочтительным. Указанные выше количества относятся к количеству гидрохлорида метилфенидата или соответствующему ему количеству основания или любой из его солей в композиции внешнего слоя с незамедлительным высвобождением.

Также предпочтительно использовать слой внутреннего ядра из метилфенидата HCl с незамедлительным высвобождением в количестве приблизительно от 1 до приблизительно 99% по массе, приблизительно от 5 до приблизительно 95% по массе, приблизительно от 60 до приблизительно 90% по массе, приблизительно от 70 до приблизительно 85% по массе, таком как приблизительно от 73,0 до приблизительно 83,0% по массе, приблизительно 79,0% по массе, приблизительно 79,1% по массе, приблизительно 79,2% по массе, приблизительно 79,3% по массе, приблизительно 79,4% по массе, приблизительно 79,5% по массе, приблизительно 79,6% по массе, приблизительно 79,7% по массе, приблизительно 79,8% по массе, приблизительно 79,9% по массе, приблизительно 80,0% по массе, приблизительно 80,1% по массе, приблизительно 80,2% по массе, приблизительно 80,3% по массе, приблизительно 80,4% по массе, приблизительно 80,5% по массе, приблизительно 80,6% по массе, приблизительно 80,7% по массе, приблизительно 80,8% по массе, приблизительно 80,9% по массе или приблизительно 81,0% по массе, приблизительно 81,1% по массе, приблизительно 81,2% по массе, приблизительно 81,3% по массе, приблизительно 81,4% по массе, приблизительно 81,5% по массе, приблизительно 81,6% по массе, приблизительно 81,7% по массе, приблизительно 81,8% по массе, приблизительно 81,9% по массе или приблизительно 82,0% по массе, на основании массы фармацевтической композиции. Количество приблизительно от 78,0 до приблизительно 82,0% по массе на основании массы фармацевтической композиции может быть предпочтительным.

Указанные выше количества относятся к количеству гидрохлорида метилфенидата или соответствующему ему количеству основания или любой из его солей в композиции слоя внутреннего ядра с незамедлительным высвобождением.

Как описано выше, несколько твердых дозированных составов с контролируемым высвобождением из некоторых или всех коммерчески доступных метилфенидатов коммерчески доступны на рынке. Однако не ожидается, что терапевтический эффект некоторых или всех из этих составов длится в течение больше чем 12 ч после введения.

Полагают что преимущество очень предпочтительного варианта осуществления настоящего изобретения состоит в том, что состав будет иметь длительность терапевтического эффекта по меньшей мере 14 ч или больше. Чтобы достичь этого, доставку метилфенидата в дистальную часть желудочно-кишечного тракта изучали для того, чтобы пролонгировать длительность действия лекарственного сред-

ства. Авторы настоящего изобретения не знают примера сообщения о фактически существующем примере доставки метилфенидата в дистальную часть желудочно-кишечного тракта. Также не найдено релевантных данных *in vivo*, говорящих о высвобождении метилфенидата или его фармацевтически приемлемых солей в дистальную часть желудочно-кишечного тракта.

Гидрохлорид метилфенидата легко растворим в воде и метаноле, растворим в спирте, слегка растворим в хлороформе и ацетоне; плавится при 224-226°C и имеет рКа приблизительно 8,8. Метилфенидат относительно стабилен в кислых растворах, но активно разлагается в основных растворах. Разложение происходит через гидролиз сложного метилового эфира свободной кислоты, α -фенил 1-2-пиперидинеуксусной кислоты. Следовательно, количество разложения возрастает вплоть до 100% при повышении pH до 8,9. Дополнительную информацию см. в *Chemical Stability of Pharmaceuticals a Handbook for Pharmacists* 1986, 587-590 (Kenneth A. Connors, Gordon L. Amidon and Valentino J. Stella) и *Analytical Profiles of Drug Substances*. 1981, 473-497. Gandharva R. Padmanabhan.

Как результат, не известно, способен ли метилфенидат к системной абсорбции в достаточном количестве, чтобы иметь терапевтический эффект в дистальных местоположениях в желудочно-кишечном тракте, где известно, что pH выше pH 6,0. Таким образом, авторы настоящего изобретения проводили исследования *in vitro* и *in vivo* для того, чтобы определять высвобождаемое количество и размер абсорбции нескольких составов метилфенидата с контролируемым высвобождением. В табл. 1 представлены некоторые из различных исследованных составов; в табл. 2 представлены соответствующие им данные о растворении *in vitro*, и на фиг. 1-4 представлены соответствующие им результаты *in vivo*.

Предпочтительная пероральная дозированная форма по настоящему изобретению представляет собой капсулу, которая содержит многослойные высвобождающие (MLR) сферы, которые имеют несколько слоев для достижения желаемого профиля скорости высвобождения гидрохлорида метилфенидата. Некоторые из этих слоев имеют компоненты с незамедлительным высвобождением и контролируемым высвобождением. Это состоит из сферы с контролируемым высвобождением, которая покрыта для того, чтобы задерживать растворение до тех пор, пока она не достигнет дистальной части желудочно-кишечного тракта. Дистальная покрытая сфера с контролируемым высвобождением имеет внешнее покрытие с незамедлительным высвобождением, чтобы обеспечивать начальную скорость абсорбции, необходимую для того, чтобы иметь желаемый терапевтический эффект. В очень предпочтительном варианте осуществления компонент с незамедлительным высвобождением составляет 20% суммарной дозы на сферу и компонент с контролируемым высвобождением составляет 80% суммарной дозы на сферу. Этот состав разрабатывают для того, чтобы вызывать быстрый рост терапевтических уровней в плазме после перорального введения из-за быстрого растворения и абсорбции внешнего слоя с незамедлительным высвобождением, после чего следует период минимальной абсорбции и затем контролируемое высвобождение из ядра с незамедлительным высвобождением, затем происходит постепенное снижение уровней плазмы в соответствии с кинетикой элиминации метилфенидата.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтические дозированные формы содержат метилфенидат или его фармацевтически приемлемую соль или производное в качестве единственного фармацевтического активного средства.

Фармацевтическая композиция метилфенидата HCl, (например, состав I и J 80:20, описанный далее) MPH IR дистальные сферы капсул с контролируемым высвобождением могут содержать приблизительно от 1 до 150 мг, например, приблизительно 15, 25, 30, 35, 45, 55, 70, 85, 100 и 120 мг.

Данные покрытые сферы предпочтительно формулируют в виде одной многослойной покрытой сферы в пероральных твердых фармацевтических композициях, предпочтительно в форме капсулы. Материал капсулы предпочтительно представляет собой твердую желатиновую капсулу или твердую НРМС капсулу. Другие материалы капсулы также можно использовать, и их выбор относится к компетенции специалиста в данной области.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения, может быть предпочтительно предоставить внешний слой на покрытой сфере, где внешний слой содержит одну или несколько солей альгиновой кислоты. Соли альгиновой кислоты можно отбирать из альгината натрия, альгината калия, альгината магния, альгината лития или альгината аммония или их смесей. Предпочтительно, соли альгиновой кислоты могут иметь вязкость от 30 до 720, предпочтительно от 40 до 450, предпочтительно от 40 до 400 или предпочтительно от 50 до 300 сантипуаз (сП) 1% водного раствора (масса/масса). Предоставление такого внешнего слоя может повышать устойчивость покрытой сферы к спирту (например, этанолу) в концентрациях больше чем 35% (об./об.), например 40% (об./об.), поскольку такое присутствие спирта (например, этанола) в желудочном соке обычно ведет к увеличению скорости высвобождения в желудке. Из-за эффекта распределения, эффект употребленного этанола в кишечнике не имеет такого же значения, как в желудке. Предпочтительный вариант осуществления изобретения относится к использованию покрывающих слоев, описанных выше, в покрытой сфере, чтобы придавать устойчивость спирту (например, этанолу) в концентрациях вплоть до приблизительно 35% (об./об.) в желудочном соке без необходимости использовать покрытие, содержащее одну или несколько солей альгиновой кислоты. Таким образом, эффективная защита от влияния этанола должна предотвращать такое нежелательное увеличение фармацевтического или нутрицевтического активного ингредиента в желудке на первом месте. Кроме

того, может быть желательным, чтобы защита от влияния этанола по меньшей мере не влияла на сравнительно высокую скорость высвобождения при pH 6,8 в среде без этанола.

Варианты осуществления настоящего изобретения проиллюстрированы со ссылками на следующие примеры, которые не следует использовать для того, чтобы ограничивать или иным образом толковать изобретение.

В примерах используют следующие сокращения:

IR сферы - эти сферы покрыты гидрохлоридом метилфенидата (МФН) и не имеют покрытия с контролируемым или отсроченным высвобождением;

CRIR сферы - это IR сферы, которые покрыты покрытием с контролируемым высвобождением;

ECCRIR - это CRIR сферы, которые покрыты энтеросолюбильным покрытием (схожим с коммерчески доступным продуктом Бифентин®);

DRIR сферы - это IR сферы, которые покрыты покрытием с отложенным или дистальным высвобождением;

DRCRIR сферы - это CRIR сферы, которые покрыты покрытием с отложенным (энтеросолюбильное покрытие [ECCRIR]) или дистальным высвобождением; и

МФН IR дистальные сферы - это DRCRIR сферы, которые покрыты слоем МФН с незамедлительным высвобождением.

Различные из этих сфер покрыты альгинатом натрия, который может придавать устойчивость к 40% спирту.

Основной способ изготовления состава I или состава J описан далее, после чего следуют различные исследования и находки.

МФН IR дистальные сферы изготавливали на четырех различных этапах, включающие отдельный процесс нанесения покрытия на каждом этапе - покрытие с незамедлительным высвобождением (наслаивание лекарственного средства [IR]), покрытие с контролируемым высвобождением [CR], покрытие с дистальным высвобождением [DR] и внешнее покрытие с незамедлительным высвобождением [CRDRIR]. Все четыре этапа осуществляют в сушилке с псевдооживленным слоем с использованием колонны Вюрстера. Более подробную информацию о параметрах процесса, используемых на каждом этапе процесса изготовления, можно найти в табл. 9-12 соответственно.

В некоторых случаях слой альгината натрия-гальки также наносят в качестве пятого этапа поверх внешнего покрытия с незамедлительным высвобождением, чтобы усовершенствовать сброс дозы метилфенидат HCl в водно-этаноловых растворах по сравнению с составами покрытых сфер, которые не имеют слоя, содержащего одну или несколько солей альгиновой кислоты, без оказания влияния на эффективность незамедлительного высвобождения у внешнего покрытия с незамедлительным высвобождением. Более подробную информацию о параметрах процесса, используемых на этом этапе процесса изготовления, можно найти в табл. 13.

Далее приведено описание процесса изготовления.

Пример 1. IR сферы.

Следующий протокол использовали для получения IR сфер.

Добавить Opadry Clear YS-1-7006 в воду и мешать, затем добавить гидрохлорид метилфенидата и перемешивать до получения прозрачного раствора.

Загрузить сушилку с псевдооживленным слоем (FBD), оборудованную колонной Вюрстера, сахарными шариками 14-18 или 18-20 меш.

Покрывать сферы при температуре на впуске $65 \pm 10^\circ\text{C}$ и температуре продукта $37,5 \pm 3,5^\circ\text{C}$ посредством распыления раствора гидрохлорида метилфенидата.

После завершения процесса распыления оставить сферы сохнуть при $41 \pm 4^\circ\text{C}$ в течение приблизительно 3 мин.

Охладить сферы до температуры продукта $30 \pm 1^\circ\text{C}$ и взвесить.

Пример 2. CRIR сферы.

Следующий протокол использовали для получения CR сфер метилфенидата.

Получить покрывающую дисперсию посредством смешивания Plasacryl T20, фильтрованного (сито 250 мкм) эудражита RS 30 D и триэтилцитрата в контейнере в течение по меньшей мере 60 мин.

Загрузить сушилку с псевдооживленным слоем (FBD), оборудованную колонной Вюрстера, IR сферами.

Покрывать IR сферы при температуре продукта $25 \pm 5^\circ\text{C}$ посредством распыления покрывающей дисперсии.

После окончания покрывающей дисперсии, распылять промывную воду при температуре продукта $25 \pm 5^\circ\text{C}$.

Пример 3. DRCRIR сферы, неотвержденные.

Загрузить сушилку с псевдооживленным слоем (FBD), оборудованную колонной Вюрстера, CRIR сферами.

Получить покрывающую дисперсию посредством смешивания Plasacryl T20, фильтрованного (сито

250 микрон) эудражита FS30D и воды в контейнере в течение по меньшей мере 60 мин.

Покрывать CRIR сферы дисперсией эудражита FS30D.

Примечание: в случае прерывания процесса изготовления, к сферам добавляют Syloid 244FP в количестве на основании 0,43% теоретического выхода CRDR сфер и смешивают.

Пример 4. DRCCRIR сферы, отвержденные.

Следующий протокол использовали для получения DRCCRIR сфер метилфенидата.

Загрузить сушилку с псевдооживленным слоем (FBD), оборудованную колонной Вюрстера, CRIR сферами.

Получить покрывающую дисперсию посредством смешивания Plasacryl T20, фильтрованного (сито 250 микрон) эудражита FS30D и воды в контейнере в течение по меньшей мере 60 мин.

Покрывать CRIR сферы дисперсией эудражита FS30D при температуре продукта $25\pm 3^\circ\text{C}$ посредством распыления покрывающей дисперсии.

После окончания покрывающей дисперсии распылять промывную воду при температуре продукта $25\pm 3^\circ\text{C}$.

Всосать Syloid 244FP в FBD в количестве на основании 0,43% теоретического выхода CRDR сфер и смешать.

Отверждать сферы при температуре продукта $40\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 60 мин.

Охлаждать сферы до температуры продукта $25\pm 3^\circ\text{C}$.

Просеивать сферы на 0,85 мм сите и удалять мелочь, если применимо.

Примечание: в случае прерывания процесса изготовления к сферам добавляют Syloid 244FP в количестве на основании 0,43% теоретического выхода CRDR сфер и смешивают.

Пример 5. MPH IR дистальные сферы.

Следующий протокол использовали для получения MPH IR дистальных сфер.

Добавить Opadry Clear YS-1-7006 в воду и перемешать, затем добавить гидрохлорид метилфенидата и перемешивать до получения прозрачного раствора.

Загрузить сушилку с псевдооживленным слоем (FBD), оборудованную колонной Вюрстера, DRCCRIR сферами.

Покрывать сферы при температуре на впуске $56\pm 15^\circ\text{C}$ и температуре продукта $37,5\pm 3,5^\circ\text{C}$ посредством распыления раствора гидрохлорида метилфенидата.

После окончания раствора распылять промывную воду при температуре продукта $37,5\pm 3,5^\circ\text{C}$.

Оставлять сферы сохнуть при температуре продукта $41\pm 4^\circ\text{C}$ в течение 5 мин.

Охлаждать сферы до температуры продукта $30\pm 1^\circ\text{C}$ и взвешивать.

Просеивать сферы и собирать сферы, проходящие через 1,8 мм сито и задерживаемые на 0,85 мм сите.

Пример 6. MPH IR дистальные сферы, покрытые сферами альгината натрия.

Следующий протокол использовали для получения MPH IR дистальных сфер, покрытых сферами альгината натрия.

Добавлять тальк в воду и смешивать; перемешивать с использованием гомогенизатора до получения однородной дисперсии.

Добавлять альгинат натрия в воду и смешивать, перемешивать до получения однородной дисперсии.

Добавлять дисперсию талька на альгинат натрия и смешивать до получения однородной дисперсии.

Загружать сушилку с псевдооживленным слоем (FBD), оборудованную колонной Вюрстера, MPH IR дистальными сферами.

Покрывать сферы при температуре на впуске $70\pm 15^\circ\text{C}$ и температуре продукта $50\pm 5^\circ\text{C}$ посредством распыления раствора альгината натрия.

Оставлять сферы сохнуть при температуре продукта $41\pm 4^\circ\text{C}$ в течение 5 мин.

Охлаждать сферы до температуры продукта $30\pm 1^\circ\text{C}$ и взвешивать.

Просеивать сферы и собирать сферы, проходящие через 1,8 мм сито и задерживаемые на 0,85 мм сите.

Пример 7. MPH IR дистальные сферы (с альгинатом натрия или без него) с использованием диоксида кремния.

Следующий протокол использовали для получения этих сфер.

Загрузить V-образный смеситель приблизительно половиной от общего количества MPH IR дистальных сфер (с альгинатом натрия или без него).

Просеивать Syloid FP 244 через сито 20 меш и добавлять в V-образный смеситель.

Загружать остальное количество MPH IR дистальных сфер (с альгинатом натрия или без него) в V-образный смеситель.

Смешивать в течение 3 мин.

Выгружать смесь в пластмассовые барабаны, высланные полиэтиленовыми мешками.

Пример 8. Инкапсуляция MPH IR дистальных сфер (с альгинатом натрия или без него) с использо-

ванием диоксида кремния.

Следующее оборудование используют во время процесса заполнения капсул MPH IR дистальными сферами (с альгинатом натрия или без него) с использованием диоксида кремния в твердые желатиновые капсулы (используемые в этих примерах) или твердые гипромеллозные (HPMC) капсулы (альтернатива твердым желатиновым капсулам):

инкапсулятор и контрольные весы Bosch GKF 1400,
детектор металла,
транспортная корзина для пустых капсул.

Пример 9. Тестирование (исследования рК и предварительные исследования спиртовой устойчивости).

Использовали следующие способы.

Растворение различных составов осуществляли с использованием способа с мешалкой USP на 100 об/мин в 900 мл имитированного желудочного сока (без ферментов) при 37°C в течение 2 ч, 900 мл фосфатного буфера pH 6,0 в течение 4 ч и последующего 7-го часа в 900 мл фосфатного буфера pH 7,4. Образцы изымали в соответствующие моменты времени и анализировали на ВЭЖХ с использованием УФ-детектора. Данные о высвобождении *in vitro* представлены в виде процентной доли растворенного на основании титруемого содержания тестируемого активного.

Результаты исследования биодоступности этого состава показывают двухфазный профиль высвобождения (фиг. 5).

По данным о растворении *in vitro* и соответствующей им концентрации в плазме *in vivo* можно заключить, что метилфенидат может абсорбироваться в дистальной части желудочно-кишечного тракта. Также можно заключить, что количество и размер абсорбции метилфенидата зависит от эксципиентов, используемых в составе.

На фиг. 1 представлено, что от 7 до 10% полимера с контролируемым высвобождением может быть достаточно для того, чтобы обеспечивать терапевтический эффект, который длится в течение больше чем 14 ч, но без желаемого быстрого начала действия и отличительного двухфазного или трехфазного паттерна, представленного на фиг. 3 или 4. Однако следующее исследование показало, что увеличение количества полимера с контролируемым высвобождением вплоть до 20%, как показано на фиг. 2, пролонгировало размер высвобождения метилфенидата. Тем не менее, чем выше количество полимера с контролируемым высвобождением, тем ниже общее абсорбируемое количество метилфенидата. Это может быть обусловлено разложением метилфенидата в средах с более высоким pH, таким образом, меньшее количество метилфенидата доступно в дистальной части желудочно-кишечного тракта для абсорбции с системную циркуляцию.

Следовательно, количество полимера с контролируемым высвобождением следует корректировать соответствующим образом для достижения желаемого отличительного паттерна концентрации в плазме *in vivo*. В случае предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения, более длительную длительность действия и отличительный паттерн можно достигать между 7 и 20% увеличения массы полимера с контролируемым высвобождением, более конкретно приблизительно 16% увеличение массы контролируемого полимера. 16% будут обеспечивать желаемое общее количество и размер метилфенидата в концентрации в плазме с течением времени в отличительном паттерне, который отличает этот состав от какого-либо другого долго действующего твердого дозированного состава метилфенидата, доступного на рынке. Кроме того, он достигает длительности действия не меньше чем 14 ч.

Состав I также обладает таким свойством, что не подвергается воздействию пищи, как показано на фиг. 5 и в табл. 3. Его также можно разбрызгивать на яблочное пюре, йогурт или мороженое вплоть до 10 мин без влияния на его характеристики биодоступности, как показано на фиг. 6 и в табл. 5. По сравнению с тремя эквивалентными дозами метилфенидата с незамедлительным высвобождением, которые вводили отдельно с 4-часовыми интервалами, состав I имеет более высокие остаточные уровни метилфенидата в час 24 после введения и различные частные AUC во время интервала дозирования, в частности в период 12-16 ч, где рAUC значительно больше, чем у метилфенидата с незамедлительным высвобождением (табл. 4). Кроме того, второй пик метилфенидата появляется больше чем через 2 ч после третьего пика метилфенидата с незамедлительным высвобождением (фиг. 5 и табл. 4). В результате значительных остаточных уровней метилфенидата в плазме в час 24 после введения (фиг. 5, фармакокинетический профиль изменяется после нескольких суток дозирования, что ведет к общему увеличению уровней в плазме (фиг. 7 и табл. 6) и более высоким пиковым концентрациям. Состав J имеет фармакокинетический профиль и свойства, схожие с составом I (фиг. 8 и табл. 7).

Описания растворения лекарственного средства *in vitro* в различные моменты времени для составов в соответствии с составами A-J представлены в табл. 2. На основании этих результатов и корреляции между данными *in vivo* и *in vitro* авторы настоящего изобретения разработали целевое описание (табл. 8) для предпочтительных вариантов осуществления данной покрытой сферы.

На основании исследований идентифицировали и корректировали эксципиенты для получения конечного продукта, который стабилен в течение срока хранения по меньшей мере 24 месяца и обеспечивает не меньше чем 14 ч терапевтического эффекта. Тестирование стабильности приведенного выше состава

ва показывало, что все родственные вещества за 6 месяцев 40°C/75% RH составляют в пределах 2,0% и не индивидуальное неизвестное выше чем 0,2%.

Осуществляли тестирование растворимости *in vitro* в 40% этаноле в среде для растворения SFG. Как проиллюстрировано в примере 10, обнаружено, что состав I и состав J устойчивы к до приблизительно 35% об./об. и до приблизительно 32% об./об. соответственно этанола в SGF. Следовательно, осуществляли различные исследования с эксципиентами с незамедлительным высвобождением, подлежащими применению во внешнем слое гидрохлорида метилфенидата с незамедлительным высвобождением, чтобы увеличивать устойчивость к этанолу до 40% об./об этанола. Некоторые эксципиенты, которые исследовали индивидуально или в комбинации, представляют собой альгинат натрия, Kollicoat™ IR, гипромеллозу, Luscoat™, пектин, лактозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу и тальк. Внешний слой этих эксципиентов наносили поверх желаемого CRDRIR состава метилфенидата или состава I/состава J и осуществляли тест для того, чтобы определять *in vitro* спиртовую устойчивость (подробности теста см. в примере 10) для того, чтобы определять влияние эксципиентов в составе.

Эксперимент с альгинатом натрия в комбинации с тальком показывал, что скорость растворения при увеличении массы альгината натрия выше 40% в 40% об./об. этаноле будет придавать спиртовую устойчивость составу I в заданных условиях теста. Скорость растворения продукта при увеличении массы между 55 и 75% в первые 2 ч будет отвечать критериям в 40% об./об. этаноле и высвобождать приблизительно 20% IR компонента. Следовательно, разработан усовершенствованный CRDRIRR состав метилфенидата (состав I или состав J). Этот состав будет иметь самый внешний слой с увеличением массы альгината натрия приблизительно 55-75%. Этот слой наносят поверх внешнего IR слоя, чтобы предоставлять состав, устойчивый в 40% об./об. этаноле, без влияния на исходную скорость высвобождения состава.

Пример 10. Тестирование (дополнительные исследования спиртовой устойчивости).

В целом сброс дозы наблюдают в результате нарушения механизма контроля скорости высвобождения в фармацевтическом препарате. Можно ожидать, что некоторые продукты демонстрируют более быстрое растворение лекарственного средства и скорость высвобождения в присутствии этанола. Следовательно, когда продукт с модифицированным высвобождением употребляют со спиртом, на механизм модифицированного высвобождения может быть оказано нежелательное воздействие, которое может вести к сбросу дозы.

Следующее исследование осуществляли для того, чтобы оценивать индуцированный спиртом сброс дозы в IRDR капсулах метилфенидата HCl. Эффект различных концентраций этанола, оказываемый на высвобождение лекарственного средства оценивали при 0% (без добавления этанола), 5, 20 и 40% этанола, которые считают репрезентативными для употребления пива (5% этанол), смешанных напитков (20% этанол) и крепких алкогольных напитков (40% этанол). Оценку растворения также осуществляли в 35% этаноле, чтобы понять эффект концентраций этанола от 20 до 40% и при каком уровне индуцированный спиртом сброс дозы становится значимым.

Профили растворения показывали, что, даже несмотря на то, что в присутствии 40% этанола скорость растворения быстро увеличивалась по сравнению с тем, что наблюдали в контроле, высвобождение никогда не рассматривали в качестве сброса дозы метилфенидата HCl. Кроме того, в присутствии 35% этанола скорость высвобождения возрастала, но усредненное процентное количество высвобождения определяли как схожее, когда f_2 , коэффициент подобия, вычисляли по сравнению с контрольным образцом. Вычисленное значение составляло 50. Значение f_2 от 50 до 100 указывает на схожие профили растворения.

Эксперименты осуществляли на 12 единицах следующим образом: использованные этаноловые среды для растворения представляли собой 5, 20, 35 и 40% USP безводного этанола в 0,1н. HCl (об./об.). Эксперименты осуществляли в 900 мл соответствующих сред с использованием USP аппарата 1 (барабаны) на 100 об/мин и при 37°C. Контроль (0% этанол) также запускали с использованием 900 мл 0,1н. HCl. 0,1н. HCl выбирали, чтобы приблизиться к условиям в желудке.

Образцы собирали каждые 15 мин вплоть до 2 ч, чтобы понять профиль высвобождения, начиная уже с 15 мин. Поскольку эксперименты по растворению проводили в течение 2 ч и сосуды закрывали все время, испарение среды не оказывало влияния на результаты. Образцы анализировали на ВЭЖХ в соответствии с точно определенным способом растворения капсул с IRDR с метилфенидатом HCl и вычисляли процент высвобожденного метилфенидата HCl в каждый момент времени. Растворение и параметры ВЭЖХ приведены в табл. 14.

Устойчивость к этанолу обозначает, что высвобождение фармацевтически активного ингредиента в присутствии этанола составляет не больше чем 20%, как измеряют в условиях *in vitro* при pH 1,2 в течение 2 ч в 900 мл среды согласно USP с добавлением 5, 10, 20 или 40% (об./об.) этанола при 100 об/мин с использованием USP. Сброс дозы определяют как непредусмотренное быстрое высвобождение лекарственного средства за короткий период времени значительного количества лекарственного средства, содержащегося в дозированной форме с модифицированным высвобождением. Сброс дозы должен обозначать, что высвобождение фармацевтического активного ингредиента происходит быстрее, но не выско-

бождает больше чем 25%, не больше чем 20%, как измеряют в условиях *in vitro* при pH 1,2 в течение 60 мин в среде согласно USP с добавлением 5, 10, 20 или 40% (об./об.) этанола.

Это исследование сосредоточено на нанесении покрытия в качестве функции теоретического увеличения массы покрытия, нанесенного на идеальные сферы. Поскольку также обыкновенно количество пленочного покрытия как масса/площадь поверхности, количество пленочного покрытия ($\text{мг}/\text{см}^2$) определяли с использованием вычисления площади поверхности, принимая сферу за идеальный шар:

$$SA=4 (\pi r^2)$$

где SA представляет собой площадь поверхности и r представляет собой радиус сферы.

Стандартные идеальные сферы с диаметрами в диапазоне от 0,85 до 1,4 мм с усредненным 1,125 мм использовали в этом исследовании устойчивости к этанолу. Площадь поверхности сфер с этим усредненным диаметром вычисляли следующим образом:

$$SA=4 (\pi (0,56252))$$

$$SA=3,98 \text{ мм}^2$$

Стандартные идеальные сферы диаметрами в диапазоне от 0,85 до 1,4 мм с усредненным 1,125 мм использовали в этом исследовании устойчивости к этанолу.

Поскольку определенная толщина слоя желателна в пленочном покрытии Эудражитом FS30D для того, чтобы придавать свойства устойчивости к спирту вплоть до 30%, вплоть до 32%, вплоть до 35% без обладания капсулами характеристиками сброса дозы активного фармацевтического ингредиента в пределах первых 60 мин, количество покрывающего материала связано с площадью поверхности субстрата на см^2 площади поверхности. Таким образом, авторы изобретения делили площадь поверхности субстрата A (мм^2) на его увеличение массы w (мг), чтобы получать желаемое количество покрытия в % (мас./мас.), т.е. как показано в следующем уравнении:

$$\text{Масса покрытия (\%)} = [A (\text{мм}^2) / w (\text{мг})] \times 1 (\text{мг}/\text{см}^2)$$

Общее количество материала с отложенным (или дистальным) высвобождением (например, доставка в толстую и ободочную кишку) может находиться в диапазоне приблизительно от 5 до приблизительно 35% по массе, предпочтительно приблизительно от 10 до 30% по массе, наиболее предпочтительно приблизительно от 15 до приблизительно 25% по массе по отношению к массе ядра.

Абсолютное количество материала с отложенным (или дистальным) высвобождением (например, доставка в толстую и ободочную кишку), как описано выше (перед примерами), в случае пеллетов или гранул с размером диаметра в диапазоне приблизительно от 840 до 1410 мкм, может быть представлено при усредненной толщине в диапазоне приблизительно от 5 до приблизительно 50 мкм, предпочтительно приблизительно от 10 до приблизительно 50 мкм, более предпочтительно приблизительно от 33 до приблизительно 47 мкм, наиболее предпочтительно приблизительно 40 мкм.

Может быть предпочтительно использовать поли(метилакрилат-со-метилметакрилат-со-метакриловую кислоту) 7:3:1 в качестве материала с отложенным (или дистальным) высвобождением (например, доставка в толстую и ободочную кишку). Такой материал коммерчески доступен в Evonik под торговым названием Эудражит® FS30D.

Присутствие этанола в концентрациях 5, 10, 20 или 40% (об./об.) в желудочном соке обычно ведет к увеличению скорости высвобождения в желудке. Из-за эффекта распределения эффект употребленного этанола в кишечнике не имеет того же значения, что в желудке. Таким образом, эффективная защита от влияния этанола должна предотвращать такое нежелательное увеличение фармацевтического активного ингредиента в желудке на первом месте. Кроме того может быть желательно, чтобы защита от влияния этанола по меньшей мере не влияла на сравнительно высокую скорость высвобождения при pH 6,8 в средах без этанола.

В публикации международного патента WO 2012/0224998 описана желудочная устойчивая фармацевтическая или нутрицевтическая композиция, которая содержит ядро, которое содержит фармацевтический или нутрицевтический активный ингредиент и желудочный устойчивый покрывающий слой на ядре, где высвобождение фармацевтического активного ингредиента составляет не больше чем 15% в условиях *in vitro* при pH 1,2 в течение 2 ч в буферной среде согласно USP с добавлением 40% (об./об.) этанола или без него, где желудочный устойчивый покрывающий слой содержит от 10 до 100% по массе одной или нескольких солей альгиновой кислоты с вязкостью от 30 до 720 сП 1% водного раствора. Заявлено, что однослойная система, как описано, решает проблему защиты от влияния этанола. Однако нет указания на защиту от этанола, которую обеспечивают посредством покрывающего слоя, содержащего Эудражит™ FS30D, при любой концентрации этанола, самого по себе, или когда покрытия, которые содержат альгинат аммония, покрытия, в которых используют другие альгинатные соли, такие как альгинат натрия или калия, располагают в самом внешнем слое сферы.

Данные демонстрировали, что скорость растворения метилфенидата HCl *in vitro* не возрастает в присутствии 5 и 20% этанола в пределах 2 ч по сравнению с таковой в контроле; и скорость растворения метилфенидата HCl *in vitro* не возрастает в присутствии 5, 20, 35 и 40% этанола в пределах 30 мин по сравнению с таковой в контроле. Тем не менее в присутствии 35 и 40% этанола наблюдали более быстрое увеличение скорости высвобождения растворением после 30 мин. Даже несмотря на то, что на-

блюдали более быстрое высвобождение, высвобождение активных фармацевтических ингредиентов все еще носило характер контролируемого высвобождения. Сброс дозы гидрохлорида метилфенидата не возникал ни в какой момент высвобождения в присутствии различных концентраций этанола вплоть до 40%.

Полагают, что результаты этого исследования составляют логичную основу для авторов настоящего изобретения, чтобы предсказать схожую устойчивость к спирту (например, этанолу), которую будут наблюдать клинически и для активных ингредиентов, отличных от метилфенидата HCl.

Пример 11. Рандомизированное двойное слепое исследование динамики ответа на MPH-IR дистальные сферы (состав I) у взрослых с ADHD в имитированной рабочей среде для взрослых (AWE)

Цели.

Цель этого рандомизированного двойного слепого перекрестного исследования с контролем плацебо и оптимизированной дозой состоит в том, чтобы оценивать клинический эффект, время начала и динамику эффекта в течение 16 ч для MPH-IR дистальных сфер по сравнению с плацебо у взрослых с диагнозом ADHD в обстановке AWE.

Способ.

Это исследование (063-008) представляло собой рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование с контролем плацебо у взрослых мужчин и женщин, субъектов с ADHD, которое проводили для того, чтобы оценивать клинический эффект, время начала и динамику эффекта MPH-IR дистальных сфер, которые измеряли с помощью оценки Permanent Product Measure of Performance (PERMP) (объективный математический тест с поправкой на навыки, который измеряет внимание при ADHD). Для субъектов титровали оптимальную дозу в открытой фазе между 2 и 7 неделями, проводили ознакомление с процедурами исследования на практическом AWE сеансе и затем рандомизировали в одну из двух последовательностей (от АКТИВНОГО к ПЛАЦЕБО или от ПЛАЦЕБО к АКТИВНОМУ) и давали одно лечение в течение одной недели, после чего следовал AWE сеанс, затем перекрещивали с другим лечением на одну неделю, после чего следовал второй AWE сеанс.

Число субъектов.

Запланировано: 60 субъектов.

Рандомизировано: 59 субъектов.

Завершило: 46 субъектов.

Тестовое лечение, доза и способ введения.

Пероральные капсулы с активными или соответствующими плацебо MPH-IR дистальными сферами (гидрохлорид метилфенидата с контролируемым высвобождением - состав I в табл. 1) по 25, 35, 45, 55, 70, 85 или 100 мг вводили один раз в сутки утром.

Длительность лечения.

Субъекты получали титрование доз открытого медикаментозного лечения во время от 2 до 9 недель, после чего следовало двойное слепое перекрестное исследование в течение одной недели с лечением плацебо и одной недели активного лечения.

Критерии оценки.

Основная мера исхода представляла собой среднюю общую оценку PERMP между лечениями на протяжении AWE сеансов. Вторичные меры исхода включали начало и динамику эффекта MPH-IR дистальных сфер по сравнению с плацебо, как измеряют с помощью PERMP Total Score (PERMP-T), PERMP Attempted Score (PERMP-A) и PERMP Correct Score (PERMP-C) перед дозой и через 1,0, 2,0, 5,0, 8,0, 11,0, 14,0 и 16,0 ч после дозы и начало и динамику эффекта MPH-IR дистальных сфер по сравнению с плацебо, как измеряют посредством SKAMP (субъективная мера поведения), используя комбинированную оценку (SKAMP-C), дополнительную шкалу SKAMP-Depotment (SKAMP-D) и дополнительную шкалу SKAMP Attention (SKAMP-A) перед дозой и через 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 5,0, 7,0, 8,0, 11,0, 13,0, 14,0 и 16,0 ч после дозы.

Результаты эффекта и безопасности.

Исследование отвечало первичной конечной точке в том отношении, что субъекты, которых лечили MPH-IR дистальными сферами, имели усовершенствованное внимание по сравнению с субъектами, которые получали плацебо, как измеряют посредством среднего изменения относительно PERMP Total Scores перед дозой (фиг. 9).

Субъекты, получавшие MPH-IR дистальные сферы, демонстрировали улучшение внимания с началом действия в пределах 1,0 ч от приема активного медикаментозного лечения по сравнению с плацебо с длительностью эффекта, составляющей вплоть до и включительно 16,0 ч после дозы, на основании изменения относительно разности предела среднего перед дозой относительно плацебо PERMP Total Scores (фиг. 9).

Субъекты, получавшие MPH-IR дистальные сферы, демонстрировали улучшение поведения с началом действия в пределах 1,0 ч от приема активного медикаментозного лечения по сравнению с плацебо с длительностью эффекта, составляющей вплоть до и включительно 16,0 ч после дозы, на основании изменения разности предела среднего перед дозой относительно оценок SKAMP-C для плацебо (фиг. 10).

MPH-IR дистальные сферы представляют собой относительно безопасное и хорошо переносимое

медикаментозное лечение.

Общие заключения.

МРН-IR дистальные сферы безопасны и эффективны при лечении взрослых с ADHD, демонстрируя эффект от 1 до 16 ч после введения как в объективной, так и в субъективной мере. Субъекты демонстрировали значительное усовершенствование первичной конечной точки - объективной меры внимания (PERMP) - и вторичной конечной точки - субъективной меры поведения (SKAMP) - во время двойной слепой фазы исследования при лечении МРН-IR дистальными сферами по сравнению с лечением плацебо.

Кроме того, исследование медикаментозного лечения было хорошо переносимым, без серьезных нежелательных явлений. Пациенты сообщали об удовлетворении способностью засыпать, аппетитом за ланчем, аппетитом за обедом или общими нежелательными эффектами и без значимых различий по сравнению с плацебо в отношении качества сна.

Начало и длительность действия через 1 ч и до 16 ч после введения соответственно являются результатом фармакокинетического профиля МРН-IR дистальных сфер. Остаточная концентрация метилфенидата в плазме через 24 ч после введения ведет к увеличению первого пика метилфенидата после нескольких суток дозирования, что ведет к началу действия через один час. Кроме того, второй пик метилфенидата также возрастает после нескольких суток дозирования, обеспечивая достаточные уровни метилфенидата в плазме позже в эти сутки, что ведет к пролонгированной длительности действия, длящейся до 16 ч после введения. Фармакокинетический профиль этого состава обеспечивает комбинацию быстрого начала и пролонгированной длительности действия при введении один раз в сутки.

Пример 12. Предпочтительные составы.

На основании образцовой работы, описанной выше, составы I и J идентифицировали в качестве наиболее предпочтительных для данной покрытой сферы. В табл. 15 и 16 представлены полные описания составов для пероральной твердой фармацевтической композиции на основании составов I и J соответственно для следующей силы дозы метилфенидата HCl: 25, 30, 35, 45, 55, 70, 85 и 100 мг.

Хотя это изобретение описано со ссылкой на иллюстративные варианты осуществления и примеры, описание не предназначено для толкования в ограничивающем смысле. Таким образом, различные модификации иллюстративных вариантов осуществления, а также другие варианты осуществления изобретения будут видны специалистам в данной области при обращении к этому описанию. Следовательно, предполагают, что приложенная формула изобретения покрывает любые такие модификации или варианты осуществления.

Все публикации, патенты и патентные заявки, на которые ссылаются в настоящем документе, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме в одинаковой степени, как если бы каждая индивидуальная публикация, патент или патентная заявка была конкретно и индивидуально указана как включенная по ссылке в полном объеме.

Таблица 1

Ингредиент	Сила (заявленное значение) 20 мг				Сила (заявленное значение) 20 мг			
	Состав А - 7%		Состав В - 10%		Состав С - 16%		Состав D - 20%	
	063-001		063-001		063-002		063-002	
	DRCRIR сферы		DRCRIR сферы		DRCRIR сферы		DRCRIR сферы	
	Количество	%	Количество	%	Количество	%	Количество	%
	о на		на единицу		на единицу		на единицу	
	единицу							
Метилфенидат HCl, USP	20,0	11,25	20,0	10,88	20,0	10,19	20,0	9,79
Сахарные шарики 14/18 меш, USP/NF	107,0	60,2	107,0	58,2	107,0	54,5	106,8	52,3
Opadry Clear YS-1-7006, USP	6,4	3,6	6,4	3,5	6,5	3,3	6,4	3,1
Дисперсия аммонийно- метакрилатного сополимера, тип В, 30% дисперсия (Эудражит	9,4	5,26	13,3	7,24	21,3	10,86	26,7	13,05

RS30D твердый), NF								
Триэтилцитрат, USP/NF	1,4	0,80	2,0	1,10	3,3	1,67	4,1	2,00
Эмульсия глицерилмоностеарата (Plasacryl T20), HS	3,8	2,18	4,3	2,37	5,3	2,74	6,0	2,94
Диоксид кремния, (Syloid 244FP), NF	0,7	0,4	0,7	0,4	0,8	0,4	0,8	0,4
Эудражит FS30D жидкий, HS	29,0	16,32	30,0	16,32	32,0	16,32	33,3	16,32
Общая масса в капсуле (мг)	~178	~100	~184	~100	~196	~100	~204	~100
Ингредиент	Сила (заявленное значение) 30 мг			Сила (заявленное значение) 30 мг				
	Состав E - 70:30 063-002 ECCRIR сферы (70%)+DRCRIR сферы (30%)			Состав F - 80:20 063-003 DRCRIR сферы (80%)+IR сферы (20%)				
	Количество на единицу (%)			Количество на единицу (%)				
	1. IR сферы			IR сферы (0%)			IR сферы (20%)	
Метилфенидат HCl, USP	-			15,0				
Сахарные шарики 14/18 меш, USP/NF	-			80,2				
Opadry Clear YS-1-7006, USP	-			4,8				
Всего IR сфер	-			~100%				
7. CR/EC/IR сферы	ECCRIR сферы (70%)			ECCRIR сферы (0%)				
Метилфенидат HCl, USP	12,78			-				
Сахарные шарики 14/18 меш, USP/NF	62,02			-				
Opadry Clear YS-1-7006, USP	4,04			-				
Дисперсия аммонийно- метакрилатного сополимера, тип B, 30% дисперсия (Эудражит RS30D твердый), NF	5,44			-				
Дисперсия сополимера метакриловой кислоты, 30% дисперсия (Эудражит L30 D-55 твердый), USP NF	8,15			-				
Триэтилцитрат, USP/NF	2,70			-				
Тальк Ph.Eur/USP	4,87			-				
Всего CR/EC/IR сфер	~100%			~100%				
6. CR/DR сферы	DRCRIR сферы (30%)			DRCRIR сферы (80%)				

Метилфенидат HCl, USP	10,19	10,19
Сахарные шарики 14/18 меш, USP/NF	54,5	54,5
Opadry Clear YS-1-7006, USP	3,3	3,3
Дисперсия аммонийно- метакрилатного сополимера, тип B, 30% дисперсия (Эудражит RS30D твердый), NF	10,86	10,86
Триэтилцитрат, USP/NF	1,67	1,67
Эмульсия глицерилмоностеарата (Plasacryl T20), HS	2,74	2,74
Диоксид кремния, (Sylold 244FP), NF	0,4	0,4
Эудражит FS30D жидкий, HS	16,32	16,32
Всего CR/DR сфер (30%)	~100%	~100%
Общая масса в капсуле	~211 мг	~275 мг
Ингредиент	Сила (заявленное значение) 30 мг	Сила (заявленное значение) 30 мг
	Состав G - 30:55:15 063-003 ECCRIR сферы (30%)+DRCRIR сферы (55%)+IR сферы (15%)	Состав H - 35:55:10 063-003 ECCRIR сферы (35%)+DRCRIR сферы (55%)+IR сферы (10%)
	Количество на единицу (%)	Количество на единицу (%)
1. IR сферы	IR сферы (15%)	IR сферы (10%)
Метилфенидат HCl, USP	15,0	15,0
Сахарные шарики 14/18 меш, USP/NF	80,2	80,2
Opadry Clear YS-1-7006, USP	4,8	4,8
Всего IR сфер	~100%	~100%
7. CR/EC/IR сферы	ECCRIR сферы (30%)	ECCRIR сферы (35%)
Метилфенидат HCl, USP	12,78	12,78
Сахарные шарики 14/18 меш, USP/NF	62,02	62,02
Opadry Clear YS-1-7006, USP	4,04	4,04
Дисперсия аммонийно- метакрилатного сополимера, тип B, 30% дисперсия (Эудражит RS30D твердый), NF	5,44	5,44
Дисперсия сополимера метакриловой кислоты, 30% дисперсия (Эудражит L30 D-55 твердый), USP NF	8,15	8,15
Триэтилцитрат, USP/NF	2,70	2,70
Тальк Ph.Eur/USP	4,87	4,87
Всего CR/EC/IR сфер	~100%	~100%
6. CR/DR сферы	DRCRIR сферы (55%)	DRCRIR сферы (55%)
Метилфенидат HCl, USP	10,19	10,19

Сахарные шарики 14/18 меш, USP/NF	54,5		54,5
Opadry Clear YS-1-7006, USP	3,3		3,3
Дисперсия аммонийно-метакрилатного сополимера, тип В, 30% дисперсия (Эудражит RS30D твердый), NF	10,86		10,86
Триэтилцитрат, USP/NF	1,67		1,67
Эмульсия глицерилмоностеарата (Plasacryl T20), HS	2,74		2,74
Диоксид кремния, (Syloid 244FP), NF	0,4		0,4
Эудражит FS30D жидкий, HS	16,32		16,32
Всего CR/DR сфер (30%)	~100%		~100%
Общая масса в капсуле	~262 мг		~264 мг
Ингредиент	Сила (заявленное значение) 100 мг	Сила (заявленное значение) 100 мг	Сила (заявленное значение) 100 мг
	Состав F 80:20 063-003 DRCRIR сферы+IR сферы	Состав I 80:20 063-004, 063-005, 063-007 063-008 MPH IR дистальные сферы	Состав J 80:20 063-011 MPH IR дистальные сферы
	Количество на единицу (%)	Количество на единицу (%)	Количество на единицу (%)
1. IR сферы	IR сферы (20%)	IR сферы (0%)	IR сферы (0%)
Метилфенидат HCl, USP	15,0	-	-
Сахарные шарики 14/18 меш, USP/NF	80,2	-	-
Opadry Clear YS-1-7006, USP	4,8	-	-
Всего IR сфер	~100%	-	-
6. CR/DR сферы	DRCRIR сферы (80%)	DRCRIR сферы (0%)	DRCRIR сферы (0%)
Метилфенидат HCl, USP	10,19	-	-
Сахарные шарики 14/18 меш, USP/NF	54,5	-	-
Opadry Clear YS-1-7006, USP	3,3	-	-
Дисперсия аммонийно-метакрилатного сополимера, тип В, 30% дисперсия (Эудражит RS30D твердый), NF	10,86	-	-
Триэтилцитрат, USP/NF	1,67	-	-
Эмульсия глицерилмоностеарата (Plasacryl T20), HS	2,74	-	-

Диоксид кремния, (Syloid 244FP), NF	0,4	-	-	-	-
Эудражит FS30D жидкий, HS	16,32	-	-	-	-
Всего CR/DR сфер	~100%	-	-	-	-
8. CR/DR/IR сферы	MPH IR дистальные сферы	MPH IR дистальные сферы	MPH IR дистальные сферы	MPH IR дистальные сферы	MPH IR дистальные сферы
		Количество на единицу (мг)	%	Количество на единицу (мг)	%
Метилфенидат HCl, USP	-	100	12,3	100	18,4
Сахарные шарики 14/18 меш или 18/20 меш, USP/NF	-	428,5	52,7	243,1	44,7
Opadry Clear YS-1-7006, USP	-	31,7	3,9	32,2	5,9
Дисперсия аммонийно-метакрилатного сополимера, тип В, 30% дисперсия (Эудражит RS30D твердый), NF	-	85,4	10,5	55,55	10,3
Триэтилцитрат, USP/NF	-	13,0	1,6	8,61	1,6
Эмульсия глицерилмоностеарата (Plasacryl T20), HS	-	22,0	2,7	14,1	2,6
Диоксид кремния, (Syloid 244FP), NF	-	4,1	0,5	4,52	0,8
Эудражит FS30D жидкий, HS	-	128,5	15,8	84,61	15,6
Общая масса в капсуле	~1100 мг	~813 мг	~100%	~543 мг	~100%

Таблица 2

Результаты растворения

Способ растворения	% растворенного метилфенидата HCl										
	Время (часы)	Состав А	Состав В	Состав С	Состав D	Состав Е	Состав F	Состав G	Состав H	Состав I	Состав J
с мешалкой по USP, 100 об./мин, при 37°C, 900 мл имитированного желудочного сока в течение 2 часов, 900 мл фосфатного буфера pH 6,0 в течение 4 часов и затем в 7-й час 900 мл фосфатного буфера pH 7,4 USP<711> Таблица подтверждения 2	1	4	4	1	1	25	18	25	24	20	20
	4	11	10	3	4	31	22	29	28	21	21
	8	41	49	28	38	54	46	61	61	44	41
	12	68	76	44	40	64	58	71	71	83	73
	16 ¹	79	78	54	41	68	67	74	73	78	79

¹ Общее количество метилфенидата HCl снижается по мере его разложения при pH 7,4.

Таблица 3

Соотношения, 90% геометрическое СІ для не нормализованных по дозе параметров исследования 063-004

Параметр	Сравнение лечения	Соотношение	90% геометрическое С.І.	
			Нижнее	Верхнее
AUC _{0-t}	Состав I (с пищей) против IR-MPH (с пищей)	102,73%	97,69%	108,03%
	Состав I (натошак) против IR-MPH (натошак)	123,92%	117,87%	130,29%
	Состав I (с пищей) против (натошак)	98,02%	93,21%	103,07%
AUC _{0-inf}	Состав I (с пищей) против IR-MPH (с пищей)	128,07%	122,18%	134,24%
	Состав I (натошак) против IR-MPH (натошак)	147,91%	141,31%	154,83%
	Состав I (с пищей) против (натошак)	102,09%	97,41%	107,01%
C _{max}	Состав I (с пищей) против IR-MPH (с пищей)	71,17%	65,92%	76,83%
	Состав I (натошак) против IR-MPH (натошак)	87,06%	80,66%	93,96%
	Состав I (с пищей) против (натошак)	89,31%	82,73%	96,41%

Таблица 4

Сводка по фармакокинетическим результатам исследования 063-004, не нормализованным по дозе

	Состав I (100 мг, натошак)	Состав I (100 мг, с пищей)	Риталин (20 мг х 3, натошак)	Риталин (20 мг х 3, с пищей)
AUC _{0-t} (пгхч/мл)	167783,86±46487,66	161271,48±40500,38	132957,12±43955,82	155290,78±37540,22
AUC _{0-inf} (пгхч/мл)	205610,43±61472,88	202964,28±57449,88	136436,27±45902,96	159381,72±39469,43
Остаточная площадь (%)	17,62±11,06	18,63±8,51	2,42±0,96	2,45±0,92
C _{max} (пг/мл)	12875,81±4590,85	11088,11±2699,06	14105,39±3770,36	15247,79±3288,76
T _{max} (ч)	11,5	12,5	9,50	6,04
K _{el} (1/ч)	0,1173±0,0430	0,1074±0,0296	0,1968±0,0218	0,1976±0,0247
T _{1/2-α1} (ч)	6,95±3,25	7,03±2,28	3,57±0,40	3,56±0,45
AUC ₀₋₄ (пгхч/мл)	24818,34±7976,76	21160,21±6420,56	22955,21±8292,78	26886,10±7606,67
AUC ₀₋₁₂ (пгхч/мл)	36457,19±18489,84	29392,15±8453,72	41094,69±12181,51	44914,86±8753,20
AUC ₁₂₋₁₆ (пгхч/мл)	39322,95±10236,29	36653,08±11521,14	20364,91±9550,52	24467,09±9940,65
AUC ₀₋₈ (пгхч/мл)	48626,93±16709,44	47422,42±9947,71	58725,69±17067,12	70056,85±16031,58
AUC ₀₋₁₂ (пгхч/мл)	85084,12±33395,48	76814,57±16722,84	99820,38±28132,26	114971,70±23607,37
AUC ₀₋₁₆ (пгхч/мл)	124407,07 ±40902,66	113468,45±26835,93	120185,29±37077,85	139439,59±30402,02
AUC ₀₋₂₄ (пгхч/мл)	167740,82±46495,35	161217,02±40475,17	132949,12±43953,43	155281,82±37538,47
AUC ₀₋₈ (пгхч/мл)	23500,00±10293,79	25814,81±6376,73	35446,96±9454,91	42739,42±10194,06
AUC ₁₂₋₁₆ (пгхч/мл)	82699,74±21862,39	84456,90±26718,88	33136,74±16892,19	40319,08±17657,25
C _{max0-4} (пг/мл)	9365,42±3213,96	9248,95±1886,65	9206,46±3371,78	10951,60±3222,66
C _{max4-8} (пг/мл)	7927,79±4347,57	8162,71±1932,67	12684,06±3583,22	14454,13±3450,37
C _{max8-16} (пг/мл)	12413,97±4546,66	10667,64±3017,29	13650,77±3689,34	14174,43±3158,31
T _{max0-4} (ч)	1,63	3,00	2,00	2,07
T _{max4-8} (ч)	4,00	3,95	6,00	6,00
T _{max8-16} (ч)	12,5	13,5	9,52	10,0

Таблица 5

Соотношения, 90% геометрическое СІ для не нормализованных по дозе параметров исследования 063-005

Параметр	Сравнение лечения	Соотношение	90% геометрическое С.І.	
			Нижнее	Верхнее
AUC _{0-t}	Тест (А) - Эталон (D)	98,78%	95,30%	102,40%
	Тест (В) - Эталон (D)	98,60%	95,11%	102,22%
	Тест (С) - Эталон (D)	101,08%	97,52%	104,78%
AUC _{0-inf}	Тест (А) - Эталон (D)	97,87%	94,45%	101,41%
	Тест (В) - Эталон (D)	98,45%	95,01%	102,02%
	Тест (С) - Эталон (D)	101,35%	97,82%	105,01%
C _{max}	Тест (А) - Эталон (D)	108,31%	100,05%	117,26%
	Тест (В) - Эталон (D)	100,08%	92,43%	108,37%
	Тест (С) - Эталон (D)	105,84%	97,77%	114,57%

Таблица 6

Соотношения, 90% геометрическое CI для не нормализованных по дозе параметров исследования 063-007

Параметр	Сравнение лечения	Соотношение	90% геометрическое С.И.	
			Нижнее	Верхнее
AUC ₀₋₂₄	Состав I против IR-MPH	147,61%	143,02%	152,34%
C _{max}	Состав I против IR-MPH	98,92%	92,48%	105,61%
C _{min}	Состав I против IR-MPH	456,91%	404,67%	515,90%

Таблица 7

Соотношения, параметр исследования 063-011 с 90% геометрическим CI

Параметр	Сравнение лечения	Соотношение	90% геометрическое С.И.	
			Нижнее	Верхнее
AUC _{0-t}	Состав I против состава J (с пищей)	99,15%	91,82%	107,08%
	Состав I против состава J (натощак)	99,64%	92,27%	107,61%
AUC _{0-inf}	Состав I против состава J (с пищей)	98,66%	91,67%	106,20%
	Состав I против состава J (натощак)	98,76%	91,75%	106,29%
C _{max}	Состав I против состава J (с пищей)	98,34%	83,67%	115,60%
	Состав I против состава J (натощак)	90,87%	77,31%	106,81%

Таблица 8

Время (часы)	% растворенного метилфенидата HCl
1	NLT 15%
4	18-38%
8	35-55%
12	68-98
16	NLT 68

Таблица 9

Получение сфер метилфенидата с незамедлительным высвобождением (IR)

Параметр процесса	Рекомендованный параметр		
Покрывание сахарных шариков раствором метилфенидата	Предварительный нагрев	Нанесение покрытия в псевдооживленном слое	
Объем выпускаемого воздуха, см ³ (подлежит корректировке по мере необходимости)	800±300	1100±200	
Температура выпускаемого воздуха, °C	56±5	65±10	
Давление воздуха при атомизации, бар	1±0,2	3±1	
Точка росы на впуске, °C	8±4	8±4	
Температура продукта, °C	35±2	37, 5±3, 5	
Расход при распылении, г/мин (подлежит корректировке по мере необходимости)	нет данных		150-400
Промывание очищенной водой	Промывание	Сушка	Охлаждение
Количество используемой воды (кг)	1	нет данных	нет данных
Объем оживающего воздуха, см ³ (подлежит корректировке по мере необходимости)	1100±200	1000±200	1000±300
Температура выпускаемого воздуха, °C (подлежит корректировке по мере необходимости)	65±10	60±6	Минимум
Давление воздуха при атомизации, бар	3±1	1±0,2	1±0,2
Точка росы на впуске, °C	8±4	8±4	8±4
Температура продукта, °C	36±3	41±4	30±1
Расход при распылении, г/мин (подлежит корректировке по мере необходимости)	150-350	нет данных	нет данных
Время, мин	нет данных	~3	нет данных

Таблица 10

Получение сфер метилфенидата с контролируемым высвобождением (CRIR)

Параметр процесса	Рекомендованный параметр		
	Предварительный нагрев	CR	Промывание
Покрытие IR сферы с использованием дисперсии покрытия с контролируемым высвобождением	льняной	покрытие	
Количество используемой очищенной воды (кг)	нет данных	нет данных	1
Объем впускаемого воздуха, см ³ (подлежит корректировке по мере необходимости)	1000±250	1250±350	1250±250
Температура впускаемого воздуха, °C	45±5	45±15	45±15
Давление воздуха при атомизации, бар	1±0,2	2,8±0,5	2,8±0,5
Точка росы на впуске, °C	8±4	8±4	8±4
Температура продукта, °C	25±3	25±5	25±5
Расход при распылении, г/мин (подлежит корректировке по мере необходимости)	нет данных	100-400	100-350

Таблица 11

Получение дистальных сфер метилфенидата (DRCRIR), отвержденных

Параметр процесса	Рекомендованный параметр			
	DR покрытие	Промывание	Отверждение	Охлаждение
Покрытие CRIR сфер с использованием дисперсии покрытия с дистальным высвобождением	DR покрытие		Отверждение	Охлаждение
Количество используемой очищенной воды (кг)	нет данных	1	нет данных	нет данных
Объем впускаемого воздуха, см ³ (подлежит корректировке по мере необходимости)	1400±400	1400±400	800±400	800±100
Температура впускаемого воздуха, °C	45±15	45±15	Подлежит корректировке	15±10
Давление воздуха при атомизации, бар	2,8±0,5	2,8±0,5	1±0,2	1±0,2
Точка росы на впуске, °C	8±4	8±4	8±4	8±4
Температура продукта, °C	25±3	25±3	40±2	25±3
Расход при распылении, г/мин (подлежит корректировке по мере необходимости)	150-400	150-350	нет данных	нет данных
Время, мин.	нет данных	нет данных	60	нет данных

Таблица 12

Получение дистальных сфер метилфенидата IR (MPH IR дистальные)

Параметр процесса	Рекомендованный параметр				
	Предварительный нагрев	IR покрытие	Промывание	Сушка	Охлаждение
Покрытие DRCRIR сфер слоем с незамедлительным высвобождением	Предварительный нагрев	IR покрытие	Промывание	Сушка	Охлаждение
Количество используемой очищенной воды (кг)	нет данных	нет данных	1	нет данных	нет данных
Объем впускаемого воздуха, см ³ (подлежит корректировке по мере необходимости)	1100±400	1400±400	1400±400	1100±400	1100±400
Температура впускаемого воздуха, °C	56±15	56±15	56±15	Подлежит корректировке	20±10
Давление воздуха при атомизации, бар	3±0,5	3±0,5	3±0,5	1±0,2	1±0,2
Точка росы на впуске, °C	8±4	8±4	8±4	8±4	8±4
Температура продукта, °C	36±3	37,5±3,5	37,5±3,5	41±4	30±1
Расход при распылении, г/мин (подлежит корректировке по мере необходимости)	нет данных	150-400	150-350	нет данных	нет данных
Время, мин.	5-10	нет данных	нет данных	5	нет данных

Таблица 13

Получение сфер метилфенидата IR (MPH IR дистальные), покрытых альгинатом натрия

Параметр процесса	Рекомендованный параметр			
	Предварительный нагрев	Покрытие альгинатом натрия	Сушка	Охлаждение
Количество используемой очищенной воды (кг)	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
Объем впускаемого воздуха, см ³ (подлежит корректировке по мере необходимости)	1100±400	1400±400	1100± 400	1100± 400
Температура впускаемого воздуха, °С	70±15	70±15	Подлежит корректировке	20±10
Давление воздуха при атомизации, бар	3±0,5	3±0,5	1±0,2	1±0,2
Точка росы на впуске, °С	8±4	8±4	8±4	8±4
Температура продукта, °С	52±5	52±5	41±4	30±1
Расход при распылении, г/мин (подлежит корректировке по мере необходимости)	нет данных	50-300	нет данных	нет данных
Время, мин.	5-10	нет данных	5	нет данных

Таблица 14

Параметр растворения (пример 10)

Оборудование	Условия
Аппарат с барабаном, USP	аппарат 1
Скорость	100 об./мин
Ванна	температура: 37°С
Среда для растворения 900 мл	0%, 5%, 20%, 35% или 40% этанол об./об. в 0,1 N HCl
Моменты времени получения образцов	15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 минут

Таблица 15

Композиция дистальной дозированной формы (состав I 80:20) MPH IR:

Ингредиент	Количество на капсулу (мг) на силу (заявленное значение) прибл.:								
	25 мг	30 мг	35 мг	45 мг	55 мг	70 мг	85 мг	100 мг	%
Метилфенидат HCl, USP	25	30	35	45	55	70	85	100	12,3
Сахарные шарики 14/18 меш, USP/NF	107,1	128,5	150,0	192,8	235,7	299,9	364,2	428,5	52,7
Opadry Clear YS-1-7006	7,9	9,5	11,1	14,3	17,4	22,2	27,0	31,7	3,9
Дисперсия аммонийно-метакрилатного сополимера, тип В, 30% дисперсия (Эудражит RS30D твердый), NF	21,3	25,6	29,9	38,4	47,0	59,8	72,6	85,4	10,5
Триэтилцитрат, USP/NF	3,3	3,9	4,6	5,9	7,2	9,1	11,1	13,0	1,6
Эмульсия глицерилмоностеарата (Plasacryl T20), HS, тверд.	5,5	6,6	7,7	9,9	12,1	15,4	18,7	22,0	2,7
Диоксид кремния, (Syloid 244FP), NF	1,0	1,2	1,4	1,8	2,2	2,8	3,5	4,1	0,5
Эудражит FS30D, HS, тверд.	32,1	38,5	45,0	57,8	70,7	89,9	109,2	128,5	15,8
ВСЕГО (приблизительно)	203	244	285	366	447	569	691	813	100

Таблица 16

Композиция дистальной дозированной формы (состав J 80:20) МРН IR

Ингредиент	Количество на капсулу (мг) на силу (заявленное значение) пригл.:								
	25 мг	30 мг	35 мг	45 мг	55 мг	70 мг	85 мг	100 мг	%
Метилфенидат HCl, USP	25	30	35	45	55	70	85	100	18,4
Сахарные шарики 14/18 меш, USP/NF	60,8	72,9	84,9	109,5	133,7	169,9	206,5	243,1	44,7
Opadry Clear YS-1-7006	8,0	9,6	11,2	14,5	17,6	22,4	27,3	32,2	5,9
Дисперсия аммонийно-метакрилатного сополимера, тип В, 30% дисперсия (Эудражит RS30D твердый), NF	14,0	16,8	19,6	25,2	30,8	39,1	47,6	55,55	10,3
Триэтилцитрат, USP/NF	2,2	2,6	3,0	3,9	4,8	6,1	7,4	8,61	1,6
Эмульсия глицерилмоностеарата (Plasacyl T20), HS, тверд.	3,5	4,3	4,9	6,4	7,8	9,9	12,0	14,1	2,6
Диоксид кремния, (Syloid 244FP), NF	1,1	1,3	1,5	2,0	2,4	3,0	3,7	4,52	0,8
Эудражит FS30D, HS, тверд.	21,2	25,4	29,6	38,2	46,6	59,3	72,1	84,61	15,6
ВСЕГО (приблизительно)	136	163	190	245	299	380	462	543	100

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Покрытая сфера, которая содержит:

(a) гранулу;

(b) первый слой, нанесенный поверх гранулы, первый слой содержит первое количество активного фармацевтического ингредиента, который содержит стимулятор центральной нервной системы; и

(c) второй слой, нанесенный поверх первого слоя, где второй слой содержит внутреннее покрытие с контролируемым высвобождением и внешнее покрытие с отсроченным высвобождением, второй слой присутствует в количестве, достаточном для того, чтобы задерживать высвобождение первого количества активного фармацевтического ингредиента в первом слое до тех пор, пока покрытая сфера не достигнет дистальной части кишечника субъекта, которому вводят покрытую сферу, при этом дистальная часть кишечника имеет pH выше 6,0; и

(d) третий слой, нанесенный поверх второго слоя, третий слой содержит второе количество активного фармацевтического ингредиента, третий слой выполнен с возможностью допускать незамедлительное высвобождение активного фармацевтического ингредиента, содержащегося в нем.

2. Покрытая сфера, которая содержит:

(a) гранулу, содержащую первое количество активного фармацевтического ингредиента, который содержит стимулятор центральной нервной системы;

(b) первый слой, нанесенный поверх гранулы, где первый слой содержит внутреннее покрытие с контролируемым высвобождением и внешнее покрытие с отсроченным высвобождением, первый слой присутствует в количестве, достаточном для того, чтобы задерживать высвобождение первого количества активного фармацевтического ингредиента до тех пор, пока покрытая сфера не достигнет дистальной части кишечника субъекта, которому вводят покрытую сферу, при этом дистальная часть кишечника имеет pH выше 6,0; и

(c) второй слой, нанесенный поверх первого слоя, где второй слой содержит второе количество активного фармацевтического ингредиента, второй слой выполнен с возможностью допускать незамедлительное высвобождение активного фармацевтического ингредиента, содержащегося в нем.

3. Покрытая сфера, как определено в п.1 или 2, в которой внутреннее покрытие с контролируемым высвобождением выбирают из группы, состоящей из полимера этилцеллюлозы, простого эфира целлюлозы, полиэтиленоксида, производного поливинилового спирта, сополимера метакриловой кислоты, полиэтиленгликоля, полигликолевой кислоты, полимолочной кислоты, поликапролактона, поли(п-гидроксипирролидона), полиаминокислот, поли(амид-енамина), сложных полиэфиров, этиленвинилацетата (EVA), поливинилпирролидона (PVP), поли(акриловой кислоты) (PAA), поли(метакриловой кислоты) (PMAA) и смесей каких-либо двух или больше из них.

4. Покрытая сфера, как определено в п.1 или 2, в которой внутренний полимер с контролируемым высвобождением присутствует в количестве приблизительно от 3 до приблизительно 16% по массе на основании массы покрытой сферы.

5. Покрытая сфера, как определено в п.1 или 2, в которой внешнее покрытие с отсроченным высвобождением выбирают из группы, состоящей из гуаровой камеди, пектина, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетатфталата целлюлозы, ацетаттримеллитата целлюлозы, биоразрушаемого полисахарида, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:2, сополимера метакриловой кислоты и метилметакрилата 1:1, поливинилацетатфталата, метакрилоилоксиазобензола, 2-гидрокси-

этилметакрилата (НЭМА), декстрановых гидрогелей и смесей каких-либо двух или больше из них.

6. Покрытая сфера, как определено в п.1 или 2, в которой внешнее покрытие с отсроченным высвобождением содержит анионный сополимер на основе метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, присутствующих в соотношении 7:3:1 соответственно.

7. Покрытая сфера, как определено в п.1 или 2, в которой внешнее покрытие с отсроченным высвобождением присутствует в количестве приблизительно от 3 до приблизительно 20% по массе на основании массы покрытой сферы.

8. Покрытая сфера, как определено в п.1 или 2, которая дополнительно содержит четвертый слой, нанесенный поверх третьего слоя, четвертый слой содержит по меньшей мере одну соль альгиновой кислоты с вязкостью от 30 до 720 сП 1% водного раствора.

9. Покрытая сфера, как определено в п.8, в которой по меньшей мере одну соль альгиновой кислоты выбирают из группы, состоящей из альгината натрия, альгината калия, альгината магния, альгината лития или альгината аммония и смесей каких-либо двух или больше из них.

10. Покрытая сфера, как определено в п.1 или 2, в которой активный фармацевтический ингредиент выбирают из группы, состоящей из амфетамина, декстроамфетамина, активных изомеров амфетаминов и солей амфетаминов, включая соли декстроамфетамина, метилфенидат и его активные соли, или их сочетания, все их можно использовать в качестве рацемических смесей или чистых изомеров, таких как d-треометилфенидат, или пролекарственного средства или фармацевтической соли или смешанных фармацевтических солей любых из них отдельно или в комбинации.

11. Покрытая сфера, как определено в п.1 или 2, в которой активный фармацевтический ингредиент представляет собой метилфенидат или его фармацевтически приемлемую соль.

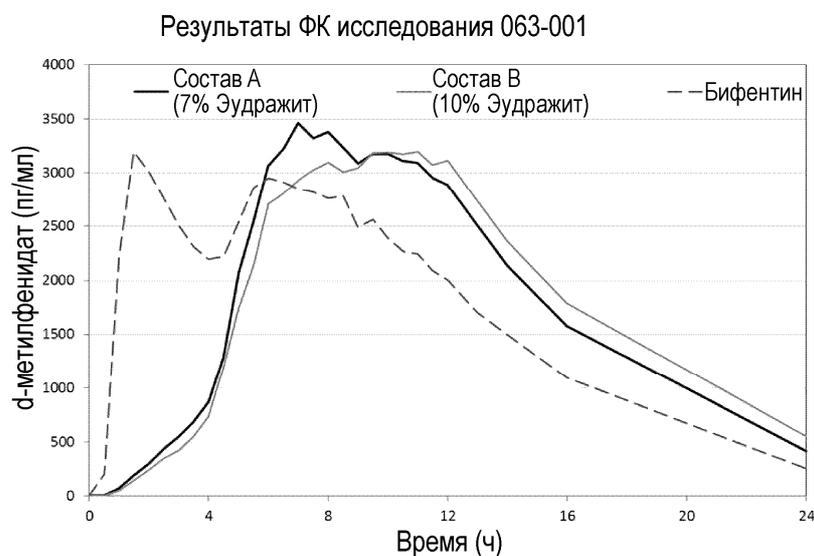
12. Покрытая сфера, как определено в п.1 или 2, в которой первое количество содержит приблизительно от 70 до приблизительно 99% по массе от общего количества активного фармацевтического ингредиента.

13. Покрытая сфера, как определено в п.1 или 2, в которой покрытая сфера имеет следующие свойства растворения активного фармацевтического ингредиента *in vitro*:

Время (часы)	% растворенного метилфенидата
	HCl
1	NLT 15%
4	18-38%
8	35-55%
12	68-98
16	NLT 68

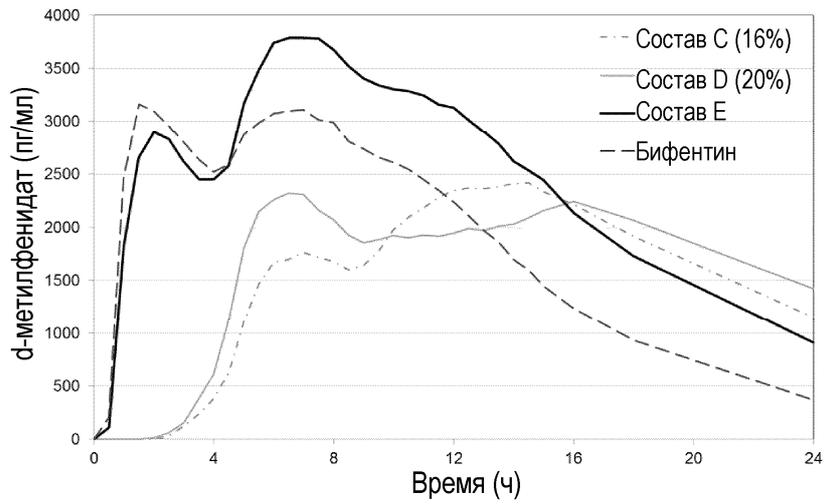
при тестировании с использованием способа с мешалкой USP на 100 об/мин при 37°C:

- (i) в 900 мл имитированного желудочного сока в течение 2 ч;
- (ii) в 900 мл фосфатного буфера pH 6,0 в течение 4 ч и
- (iii) последующего 7-го часа в 900 мл фосфатного буфера pH 7,4.



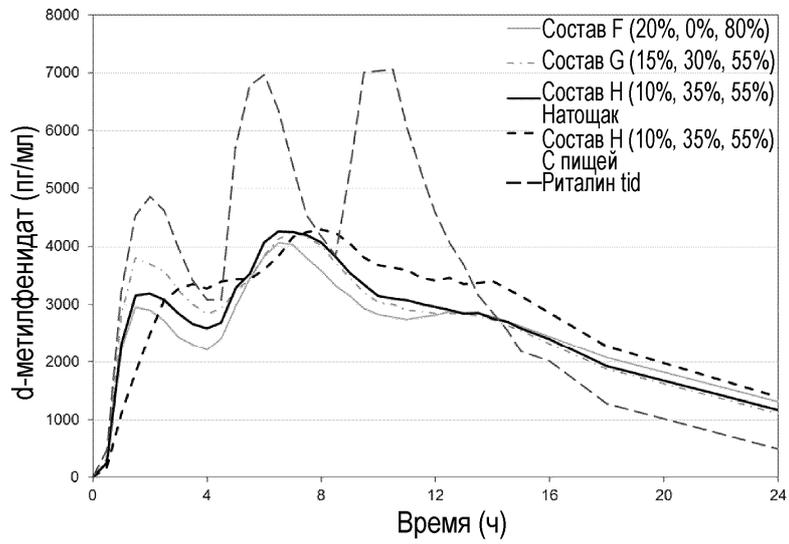
Фиг. 1

Результаты ФК исследования 063-002



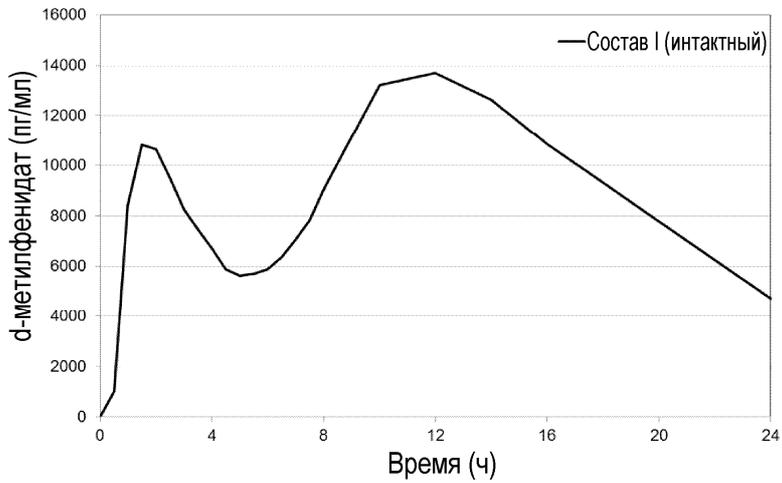
Фиг. 2

Результаты ФК исследования 063-003



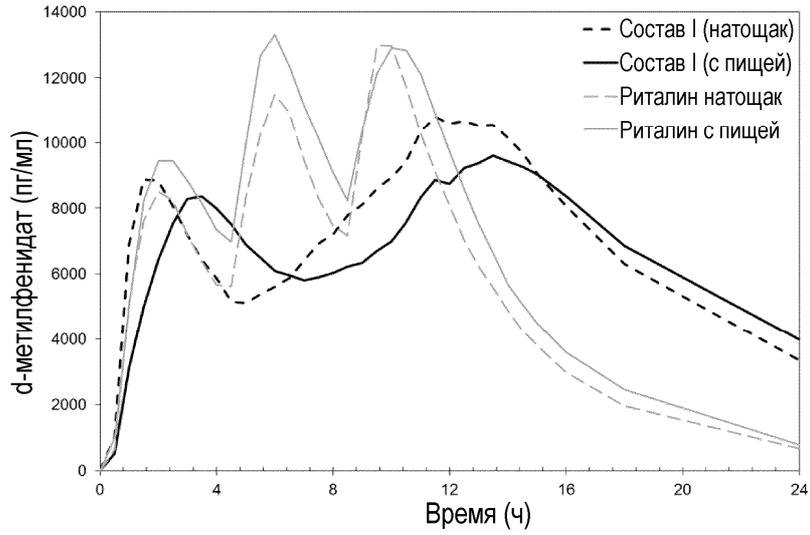
Фиг. 3

Результаты ФК исследования 063-005 состава I (100 мг)



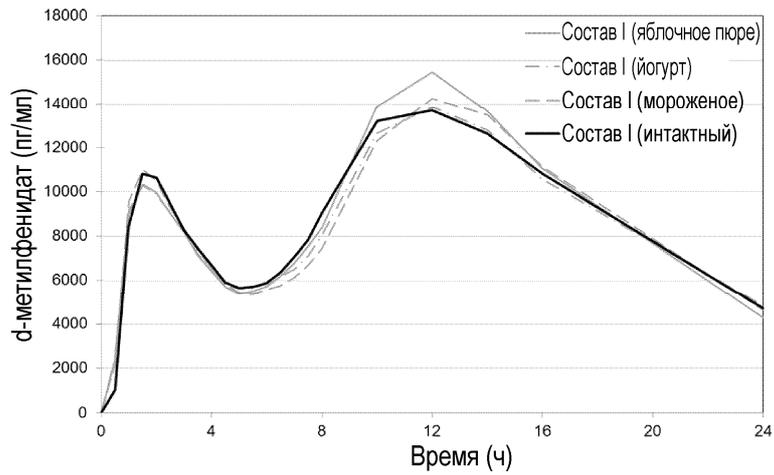
Фиг. 4

Результаты ФК исследования 063-004 (Состав I (100 мг)
в сравнении с риталином 60 мг)



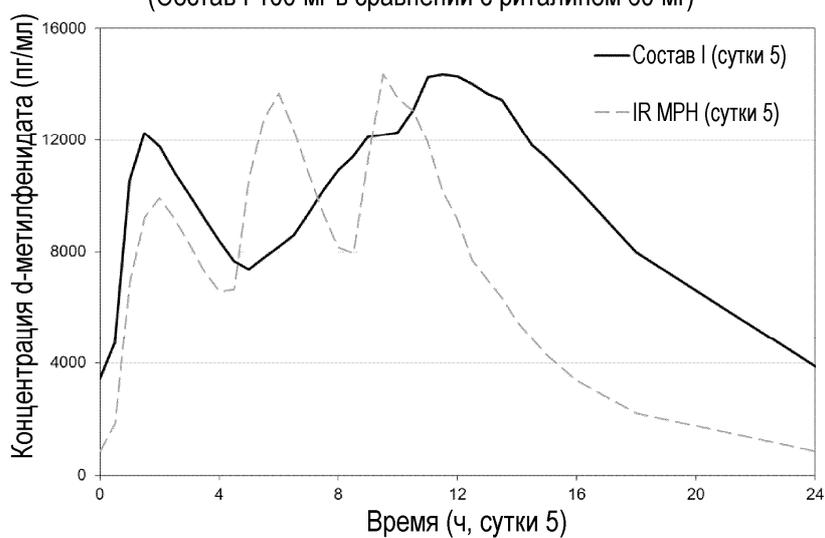
Фиг. 5

Результаты ФК исследования 063-005 сравнения состава I 100 мг
при разбрызгивании



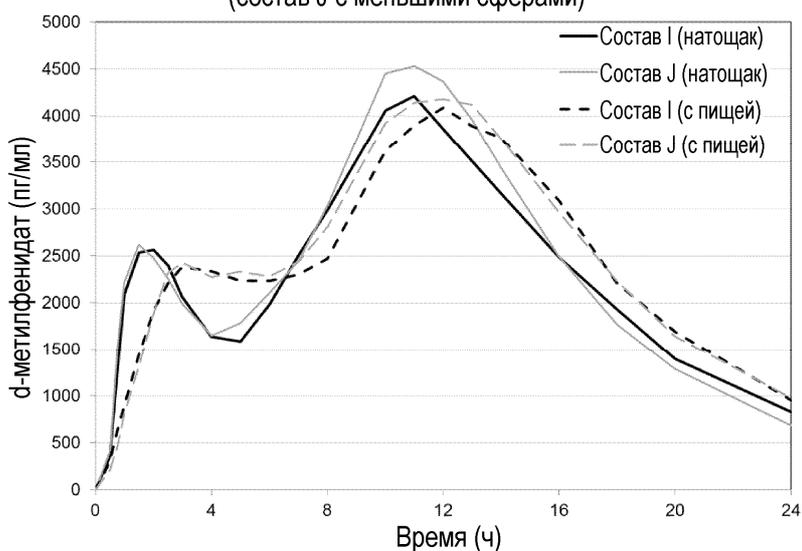
Фиг. 6

Результаты ФК исследования 063-007
(Состав I 100 мг в сравнении с риталином 60 мг)

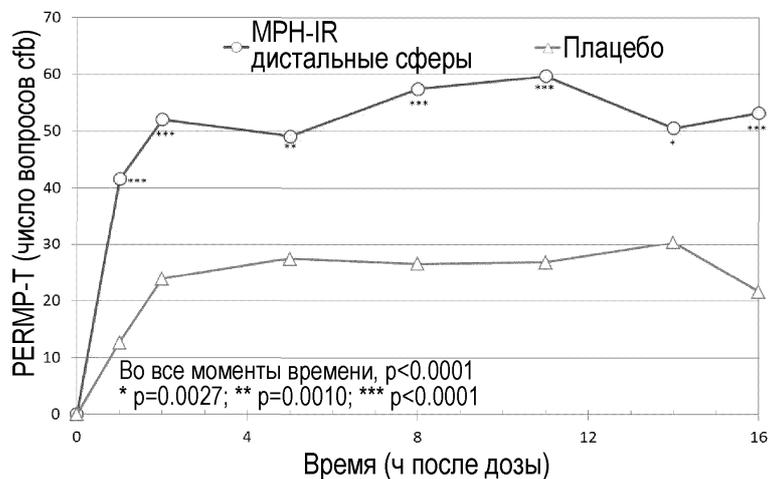


Фиг. 7

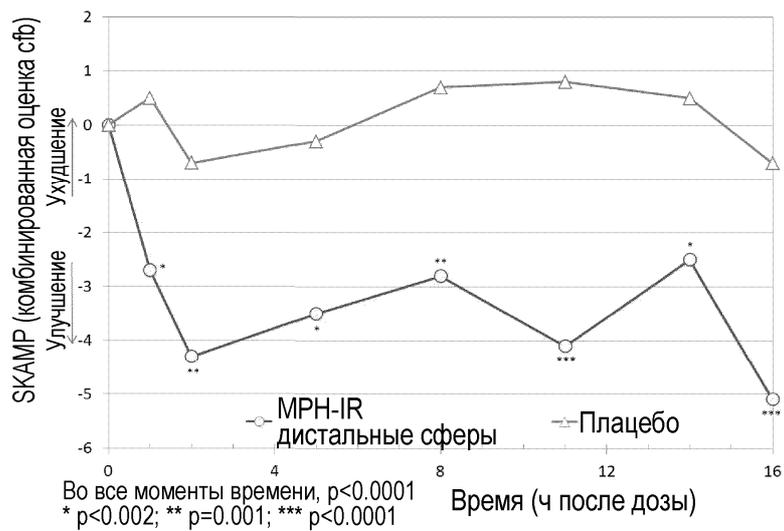
Результаты ФК исследования 063-011
(состав J с меньшими сферами)



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

