



MD 4451 C1 2017.07.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4451** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *A61K 31/485* (2006.01)
A61K 9/02 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2015 0057 (22) Data depozit: 2013.11.18</p> <p>(31) Nr.: 2012150118 (32) Data: 2012.11.23 (33) Țara: RU (41) Data publicării cererii: 2015.09.30, BOPI nr. 9/2015</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2016.12.31, BOPI nr. 12/2016</p> <p>(85) 2015.06.18 (86) PCT/RU2013/001031, 2013.11.18 (87) WO 2014/081343 A2, 2014.05.30</p>
<p>(71) Solicitant: OBSHCHESTVO S OGRANICENNOY OTVETSTVENNOSTYU "NPK TRIFARMA", RU</p> <p>(72) Inventatori: LYAPUNOV Nicolay, UA; ZUPANETS Igor, UA; STOLPER Yuriy, UA; SHEBEKO Sergey, UA</p> <p>(73) Titular: OBSHCHESTVO S OGRANICENNOY OTVETSTVENNOSTYU "NPK TRIFARMA", RU</p> <p>(74) Mandatar autorizat: ANDRIEȘ Ludmila</p>	

(54) **Compoziție farmaceutică cu conținut de hidroclorură de nalbufină, utilizarea ei pentru tratamentul sindromului algic de intensitate medie și înaltă și procedeu de obținere a compoziției farmaceutice**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la domeniul medicinei și industriei chimico-farmaceutice, mai concret la crearea, producerea și utilizarea unui medicament pentru tratamentul (jugularea) sindromului algic de intensitate medie și înaltă în diferite domenii ale medicinei, în particular în oncologie.

Conform invenției, se revendică utilizarea sării de nalbufină în formă de supozitoare pe o bază de emulsie hidrofilă pentru tratamentul sindromului algic de intensitate medie și înaltă. Compoziția farmaceutică pentru tratamentul

2
sindromului algic de intensitate medie și înaltă în formă de supozitoare conține în calitate de substanță activă hidroclorură de nalbufină și o bază de emulsie hidrofilă. Procedeu de obținere a unei compoziții farmaceutice, în care hidroclorura de nalbufină se dizolvă în propilenglicol, soluția se amestecă cu baza de emulsie hidrofilă topită și se omogenizează; masa de supozitor în stare lichidă se dozează în ambalaje celulare de contur și se răcește.

Revendicări: 8

MD 4451 C1 2017.07.31

(54) Pharmaceutical composition containing nalbuphine hydrochloride, use thereof to treat moderate to severe pain and method for producing said pharmaceutical composition

(57) Abstract:

1
The invention relates to the field of medicine and the chemical-pharmaceutical industry, and more particularly to the creation, production and use of a drug for the treatment (relief) of moderate to severe pain in different branches of medicine, particularly oncology.

According to the invention, claimed is the use of nalbuphine salt in the form of suppositories on a hydrophilic emulsion base to treat moderate to severe pain. The pharmaceutical composition in suppository

2
form for treating moderate to severe pain contains nalbuphine hydrochloride as active principle and a hydrophilic emulsion base. Method for producing a pharmaceutical composition, wherein the nalbuphine hydrochloride is dissolved in propylene glycol, the solution is mixed with melted hydrophilic emulsion base and is homogenized; the suppository mass in liquid state is dosed in contour cellular packages and is cooled.

Claims: 8

(54) Фармацевтическая композиция с содержанием налбуфина гидрохлорид, её использование для лечения болевого синдрома средней и высокой интенсивности и способ получения фармацевтической композиции

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к области медицины и химико-фармацевтической промышленности, конкретно к созданию, производству и применению лекарственного средства для лечения (купирования) болевого синдрома средней и высокой интенсивности в разных областях медицины, в частности в онкологии.

Согласно изобретению, заявляется применение соли налбуфина в виде супозиторий на гидрофильной эмульсионной основе для лечения болевого синдрома средней и высокой интенсивности. Фармацевтическая

2
композиция для лечения болевого синдрома средней и высокой интенсивности в виде супозиторий содержит в качестве действующего вещества налбуфина гидрохлорид и гидрофильную эмульсионную основу. Способ получения фармацевтической композиции, по которому налбуфина гидрохлорид растворяют в пропиленгликоле, раствор смешивают с расплавленной гидрофильной эмульсионной основой и гомогенизируют; супозиторную массу в жидком состоянии дозируют в контурные ячейковые упаковки и охлаждают.

П. формулы: 8

Descriere:

Invenția se referă la domeniul medicinei și industriei chimico-farmaceutice, mai concret la crearea, producerea și utilizarea unui medicament pentru tratamentul (jugularea) sindromului algic de intensitate medie și înaltă în diferite domenii ale medicinei, în particular în oncologie.

Durerea este o funcție integrativă a multiplelor sisteme ale organismului pentru protecția de un factor nociv. Ele includ conștiința, perceperea, memoria, motivarea, mecanismele vegetative, reacțiile comportamentale și emoțiile. La bolnavii oncologici acest fenomen se manifestă de obicei sub formă de sindrom algic cronic. Durerea, care agravează viața unui bolnav oncologic, prezintă o problemă medicală și socială foarte importantă. Este imposibilă estimarea calității vieții și rezultatelor oricărui tratament în oncologie fără a lua în considerare dinamica sindromului algic cronic. Conform datelor OMS, în lume anual sunt depistați 7 mln de bolnavi oncologici, 5 mln decedând din cauza progresării tumorii. În Rusia sunt înregistrați anual peste 450 mii bolnavi cu neoformațiuni maligne. În marile orașe circa 14% decedează în termen până la 1 lună, iar 40% – timp de 1 an după confirmarea diagnosticului din cauza severității bolii. Peste 70% din bolnavii în perioada terminală consideră durerea drept simptom principal al tumorii. Este foarte dificilă organizarea unor studii statistice ale durerii la bolnavii oncologici (caracterul, frecvența, localizarea, intensitatea în funcție de stadiu).

Sunt cunoscute medicamente cu efect sistemic, care conțin analgezice opioide (buprenorfină, tramadol, nalbufină), pentru tratamentul (jugularea) durerii de o intensitate medie sau înaltă. Buprenorfină se produce și se utilizează în formă de soluții pentru injecții și sisteme transdermale terapeutice, tramadolul – în formă de soluții pentru injecții, picături pentru administrare internă, capsule, tablete și supozitoare. Nalbufina se produce și se utilizează numai în formă de soluții pentru injecții, care prezintă anumite dezavantaje: traumatizarea bolnavului la administrarea preparatului, necesitatea prezenței unei seringi sterile și a personalului medical, riscul contaminării bolnavului cu infecții, care au legătură cu acordarea asistenței medicale, în special în cazul lezării învelișurilor pielii etc.

Hidroclorura de nalbufină reprezintă o hidroclorură de $(5\alpha,6\alpha)$ -17-(ciclobutilmetil)-4,5-epoxi-morfinan-3,6,14-triol și este un agonist-antagonist al receptorilor opiați. Nalbufina a fost sintetizată pe baza unui analgezic puternic – osimorfon, și a antagonistului naloxon. Posedă un efect analgezic puternic, determinat de influența agonistă asupra receptorilor κ . Concomitent preparatul este un antagonist al receptorilor μ , din care cauză nu exercită o euforie, manifestă și dependență medicamentoasă. După caracterul general al acțiunii nalbufina este apropiată de pentazocină, dar exercită un efect analgezic mai puternic cu efecte secundare mai minore și o capacitate redusă de dezvoltare a toleranței și dependenței fizice [1].

La administrare intramusculară nalbufina este comparabilă, după activitatea analgezică, cu morfina. Spre deosebire de morfina și fentanil, nalbufina nu exercită influență semnificativă asupra presiunii în ducturile biliare și nu inhibă motorica tractului gastro-intestinal. Nalbufina este un analgezic nenarcotic și are un grad foarte redus de dezvoltare a deprinderii.

Se cunoaște o formă medicamentoasă a hidroclorurii de nalbufină în formă de soluție pentru injecții în fiole cu conținut de 10 și 20 mg de preparat în 1 ml [2].

În injecții nalbufina se administrează intravenos și intramuscular. La administrare intravenoasă efectul durează circa 3...4 ore, la administrare intravenoasă în bolus – circa 1,5...2 ore. Au fost încercări de a crea forme medicamentoase de nalbufină pentru administrare orală. La administrarea orală însă, biodisponibilitatea nalbufinei s-a dovedit a fi foarte redusă (16,4...17,7%) [3], ceea ce se explică de către autorii studiului prin premetabolismul ei sistemic puternic și circulația intrahepatică. Anterior s-a relatat că nalbufina se absoarbe în fluxul sistemic la administrare rectală, însă în acest caz nu s-a constatat amplificarea eficienței sau prolongarea efectului analgezic [4].

În același timp, supozitoarele rectale, ca formă medicamentoasă, prezintă anumite avantaje: biodisponibilitatea relativ înaltă a substanței medicamentoase, ceea ce determină eficiența efectului farmacoterapeutic, comparabilă cu eficiența la administrare în injecții; simplitatea și posibilitatea administrării în condiții de ambulatoriu, absența influenței

sucului gastric asupra substanței active, posibilitatea administrării de către bolnavii cu reflex vomitiv, absența traumatizării la administrare.

5 Astfel, este necesar un medicament analgezic cu efect sistemic, care ar poseda o activitate analgezică puternică, utilizarea căruia ar fi simplă în condiții de ambulatoriu și nu ar fi limitată la pacienții cu reflex vomitiv și distrofie musculară.

Pentru aceasta în calitate de soluție tehnică pot fi propuse compoziții farmaceutice în formă de supozitoare rectale.

10 Supozitoarele rectale – formă medicamentoasă solidă cu conținut de o singură doză, care după formă, volum și consistență trebuie să fie potrivită pentru o administrare rectală. Supozitoarele au o consistență solidă la temperatura camerei și se topesc la temperatura corpului [5]. Supozitoarele se prepară pe bază lipofilă sau hidrofilă. În majoritatea cazurilor în calitate de bază lipofilă se utilizează o grăsime solidă, iar în calitate de baze hidrofile se utilizează amestecuri de polietilenoxizi (PEO) cu mase moleculare diferite. Ultimii având un dezavantaj semnificativ, determinat de activitatea lor osmotică înaltă, care cauzează o influență dehidratantă asupra mucoasei rectului cu manifestarea unui efect laxativ pronunțat până la diaree, ceea ce face imposibilă absorbția medicamentelor în fluxul sistemic.

20 Supozitoarele se prepară prin presare sau turnare, care este metoda principală de obținere a supozitoarelor într-o producere la scară industrială. Metoda prevede așa etape, cum ar fi: 1) prepararea bazei de supozitor la temperatură înaltă, care asigură consistența lui lichidă; 2) introducerea în bază a substanțelor medicamentoase și omogenizarea; 3) dozarea masei de supozitor obținută în ambalaje celulare de contur și răcirea; 4) ambalarea și marcarea produselor finite.

25 Substanțele medicamentoase pot fi introduse în baza de supozitor în formă de suspensie sau în formă de soluție.

30 Sunt cunoscute supozitoare rectale cu tramadol, conținând hidroclorură de tramadol (100 mg) și în calitate de substanță auxiliară o grăsime solidă, în care se suspendă tramadol, precum și glicerol (mono-, di-, tri-)alcanoat. Ele sunt destinate pentru administrare în sindromul algic acut și cronic de un grad moderat (perioadele pre- și postoperatorii, tumori maligne, traume, nevralgii). Însă eficiența tramadolului este limitată de toxicitatea acestuia și de reacțiile adverse pronunțate ale acestuia. Doza maximă zilnică – 400 mg. În plus, tramadolul este eficient doar în durerile moderate [6].

35 Cea mai apropiată de esența prezentei invenții este o compoziție farmaceutică, care conține o cantitate eficientă de un analgezic opioid, în asociere cu un polimer, cu formarea unei matrice. În calitate de una din variantele analgezicului opioid este menționată nalbufina și în calitate de una din formele medicamentoase posibile – supozitoarele. Însă în acest brevet lipsește caracteristica bazei de supozitor la utilizarea nalbufinei sub formă de supozitor, precum și despre abilitatea analgezică și efectele adverse ale acestor supozitoare [7].

40 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este crearea unor compoziții farmaceutice noi sub formă de supozitoare rectale cu conținut de nalbufină sau de o sare a acesteia pe diferite baze de supozitor, destinate pentru tratamentul (jugularea) acceselor de durere de intensitate medie și înaltă, precum și elaborarea unor metode de obținere a acestor compoziții.

45 Pentru rezolvarea problemei trasate se propune utilizarea sării de nalbufină sub formă de supozitoare pe o bază de emulsie hidrofilă pentru tratamentul sindromului algic de intensitate medie și înaltă.

50 Pentru rezolvarea problemei trasate se mai propune, de asemenea, o compoziție farmaceutică pentru tratamentul sindromului algic de intensitate medie și înaltă sub formă de supozitoare, care conține în calitate de substanță activă hidroclorură de nalbufină și o bază de emulsie hidrofilă în raportul următor al componentelor, g/100 g de compoziție:

hidroclorură de nalbufină	0,0125...5,00
bază de emulsie hidrofilă	până la 100 g

În plus, baza de emulsie hidrofilă de preferință include formatori, poloxamer, umplutură, emulgator, propilenglicol și polietilenoxid 400 în calitate de solvent, în raportul următor al componentelor, g/100 g de compoziție:

formatori	30,0...90,0
poloxamer	1,0...61,0
umplutură	0,5...8,5

emulgator complex	1,0...10,0
propilenglicol	2,0...25,0
polietilenoxid 400	5,0...28,0

Totodată în calitate de formatori compoziția de preferință conține polietilenoxid 4000 și polietilenoxid 1500, iar poloxamerul reprezintă poloxamer 188, în raportul următor al componentelor, g/100 g de compoziție:

PEO 4000	1,0...61,0
PEO 1500	29...89
poloxamer 188	1,0...61,0

Totodată, în calitate de umplutură compoziția de preferință conține o grăsime solidă.

- 5 În plus, în calitate de emulgator compoziția de preferință conține un emulgator complex, care reprezintă un amestec de emulgator de tip 1 și emulgator de tip 2.

Intr-un caz particular în calitate de emulgator de tip 1 compoziția conține eter cetostearilic de macrogol 20, iar în calitate de emulgator de tip 2 – alcool cetostearilic într-un raport de masă de la 0,5:5,5 până la 2,0:4,0.

- 10 Pentru rezolvarea problemei trasate se propune, de asemenea, un procedeu de obținere a compoziției farmaceutice descrise, în care hidroclorura de nalbufină se dizolvă în propilenglicol, soluția se amestecă cu baza de supozitor de emulsie hidrofilă topită și se omogenizează; masa de supozitor în stare lichidă se dozează în ambalaje celulare de contur și se răcește.

- 15 Rezultatul tehnic al acestui grup de invenții constă în asigurarea unui efect analgezic eficient și prolongat al supozitoarelor rectale în lipsa unui efect laxativ.

Raportul revendicat de nalbufină și substanțe auxiliare (aditivi speciali) în varianta compoziției farmaceutice cu o bază de supozitor multicomponent a fost determinat experimental, fiind unul optimal.

- 20 Amestecul de polietilenoxizi (PEO) cu masă moleculară diferită și poloxamerul se utilizează în calitate de formator (factor de consistență). Poloxamerul realizează, de asemenea, rolul de umectant și contribuie la o răspândire eficientă a masei de supozitor topită pe mucoasa rectului. Este preferată utilizarea amestecului de PEO 1500 și PEO 4000, precum și a poloxamerului 188 cu o masă moleculară de 7680...9510, în care masa moleculară a catenelor de oxietil constituie 79,9...83,7%.

- 25 Raportul preferat de PEO 1500, PEO 4000 și poloxamer 188 constituie, g/100 g de compoziție:

PEO 4000	1,0...61,0
PEO 1500	29...89
Poloxamer 188	1,0...61,0

- 30 Polietilenoxidul 400 (PEO 400) și propilenglicolul se utilizează ca solvenți neapoși hidrofilii. În propilenglicol la temperatura de 25°C se dizolvă 12,7% de hidroclorură de nalbufină. La creșterea concentrației de propilenglicol depășind 25% rezistența supozitoarelor la strivire devine insuficientă. În amestec de propilenglicol și PEO 400 de 6 g :4 g la temperatura de 25°C se dizolvă 12,8% de hidroclorură de nalbufină. La depășirea concentrației sumare de solvenți de 30% rezistența supozitoarelor la strivire devine insuficientă; ținând cont de concentrația minimă de propilenglicol de 2,0%, concentrația maximă de PEO 400 nu trebuie să depășească 28,0%. În prezența propilenglicolului și PEO 400 hidroclorura de nalbufină se află în compoziție sub formă de soluție și nu de suspensie.

- 35 În calitate de umplutură se folosește grăsime solidă, care nu posedă activitate osmotică. Drept consecință grăsimea solidă reduce doza de componente hidrofile și activitatea osmotică a masei de supozitor. Când concentrația de grăsime solidă depășește 8,5 g/100 g rezistența supozitoarelor la strivire devine insuficientă. Pentru emulsionarea grăsimii solide se folosește un emulgator complex în concentrație până la 10,0 g/100 g. De preferință el trebuie să conțină un emulgator neionic de tip 1 (de exemplu, eter cetostearilic de macrogol 20) și un emulgator de tip 2 (de exemplu, alcool cetostearilic) într-un raport de masă de la 0,5:5,5 până la 2,0:4,0 și un conținut total de la 1,0% până la 10,0%. În alte rapoarte 45 grăsimia solidă nu se emulsionează suficient și supozitorul devine fragil. La o concentrație a emulgatorului complex depășind 10%, rezistența supozitoarelor la zdrobire scade. Emulgatorul complex reduce gradul și viteza de absorbție a apei din masa de supozitor și, astfel, reduce efectul de deshidratare pe mucoasă și elimină efectul laxativ.

În continuare sunt prezentate exemple concrete de realizare a invenției.

Exemplul 1

Intr-un reactor-omogenizator cu vid se încarcă grăsime solidă cântărită și topită în prealabil, apoi hidroclorură de nalbufină, care se suspendă și se omogenizează în baza hidrofobă topită. Masa de supozitor în stare lichidă se dozează în ambalaje celulare de contur și se răcește. Se efectuează termosudarea părții superioare a benzii cu ambalajele celulare, se taie marginea superioară a benzii și se taie banda. Medicamentul obținut are raportul următor al componentelor, g/100 g de compoziție:

hidroclorură de nalbufină	0,10
grăsime solidă	până la 100 g

Exemplul 2

Intr-un reactor-omogenizator cu vid se încarcă polietilenoxid 1500, cântărit și topit în prealabil, iar apoi polietilenoxid 400, se amestecă și se încarcă hidroclorură de nalbufină, care se suspendă și se omogenizează în baza hidrofilă topită. Masa de supozitor în stare lichidă se dozează în ambalaje celulare de contur și se răcește. Se efectuează termosudarea părții superioare a benzii cu ambalajele celulare, se taie marginea superioară a benzii și se taie banda. Medicamentul obținut are raportul următor al componentelor, g/100 g de compoziție:

hidroclorură de nalbufină	0,10
polietilenoxid 400	20,0
polietilenoxid 1500	până la 100 g

Exemplul 3

În propilenglicol la încălzire și cu agitare se dizolvă hidroclorură de nalbufină. Intr-un reactor-omogenizator cu vid se încarcă succesiv grăsime solidă, alcool cetostearilic, eter cetostearilic de macrogol 20, poloxamer 188, PEO 4000, PEO 1500 și PEO 400 cântărite în prealabil. Masa în reactor se amestecă cu încălzire până la topirea tuturor componentelor și se omogenizează pentru emulsionarea grăsimii solide. Masa de supozitor se răcește sub vid cu agitare până la temperatura de 40..45°C, după care se amestecă cu soluție de hidroclorură de nalbufină în propilenglicol și se omogenizează. Masa de supozitor în stare lichidă se dozează în ambalaje celulare de contur și se răcește. Se efectuează termosudarea părții superioare a benzii cu ambalajele celulare, se taie marginea superioară a benzii și se taie banda. Medicamentul obținut are raportul următor al componentelor, g/100 g de compoziție:

hidroclorură de nalbufină	0,10
polietilenoxid 4000	11,00
polietilenoxid 1500	37,00
poloxamer 188	17,90
grăsime solidă	4,50
eter cetostearilic de macrogol 20	1,10
alcool cetostearilic	5,50
propilenglicol	14,00
polietilenoxid 400	8,90

Au fost realizate studii ale activității analgezice a hidroclorurii de nalbufină la administrare rectală în supozitoare pe model de hiperalgezie inflamatoare (edem cauzat cu caragenan) la șobolani. La toți șobolanii în prealabil au fost determinați toți indicatorii inițiali ai pragului de sensibilitate la durere (PSD) cu analgezimetru Ugo Basile 37215, stimulând reacția la durere pe laba posterioară dreaptă.

După aceasta, cel puțin peste 30 de minute, la toți șobolanii s-a reproduș inflamația exudativă aseptică pe laba posterioară dreaptă prin administrarea subplantară a 0,1 ml de soluție de 1% de caragenan. Peste o oră după reproducerea patologiei în 3 grupe de șobolani cu o sondă o singură dată rectal s-a administrat hidroclorură de nalbufină în doze corespunzătoare sub formă de mase de supozitor cu trei baze diferite, conținând 0,10 mg/g de substanță activă. În grupa a 4-a de șobolani hidroclorura de nalbufină sub formă de soluție pentru injecții s-a administrat intramuscular în mușchiul femural al labei posterioare stangi.

Peste 0,5, 1, 2, 3 și 4 ore după administrarea nalbufinei la toți șobolanii s-a determinat pragul de sensibilitate la durere (PSD) și s-a calculat activitatea analgezică (AA) după nivelul de reducere a gradului de hiperalgezie, comparativ cu animalele de control, exprimând AA în procente:

$$AA = \frac{\Delta PSDc - \Delta PSDs}{\Delta PSDc} \times 100\%, \quad \text{in care}$$

$\Delta PSDs$ – procentul de modificare a nivelului de sensibilitate la durere in grupul de studiu până la și după reproducerea hiperalgeziei inflamatorii și administrarea medicamentului studiat;

5 $\Delta PSDc$ – procentul de modificare a nivelului de sensibilitate la durere in grupul animalelor de control până la și după reproducerea hiperalgeziei inflamatorii.

Tabelul 1

Activitatea analgezică (AA) a hidroclorurii de nalbufină în supozitoare pe diferite tipuri de baze, comparativ cu AA la administrarea intramusculară a soluției pentru injecții

Obiectul	AA (%) după administrarea preparatului peste				
	0,5 oră	1 oră	2 ore	3 ore	4 ore
Nalbufină sub formă de suspensie pe bază de grăsime solidă rectal în doză de 1,0 mg/kg (Exemplul 1)	30,1±3,4	58,2±4,5	17,8±2,2	0	0
Nalbufină sub formă de suspensie pe bază de PEO rectal în doză de 1,0 mg/kg (Exemplul 2)	21,6±3,2	34,5±6,5	23,4±3,5	0	0
Nalbufină sub formă de suspensie pe bază de emulsie hidrofilă rectal în doză de 1,0 mg/kg (Exemplul 3)	50,8±2,6	128,4±3,1	122,2±1,9	70,6±3,2	31,3±2,8
Nalbufină sub formă de soluție intramuscular în doză de 1,0 mg/kg	109,6±6,4	136,6±4,8	67,0±4,4	33,3±2,2	0

10 La șobolani hidroclorura de nalbufină exercită un efect analgezic la administrare rectală sub formă de supozitoare cu toate cele trei tipuri de baze: grăsime solidă (baza hidrofobă), pe bază de polietilenoxid (baza hidrosolubilă hidrofilă) și pe bază de emulsie hidrofilă (tabelul 1). După eficiența și durata acțiunii, însă, supozitoarele pe bază de grăsime solidă și pe bază de PEO, în care hidroclorura de nalbufină a fost introdusă sub formă de suspensie, erau depășite de efectul hidroclorurii de nalbufină la administrare intramusculară ca soluție pentru injecții (tabelul 1).

15 Surprinzător s-a constatat că hidroclorura de nalbufină exercită o influență mai eficientă și îndelungată la administrare rectală pe bază de emulsie hidrofilă, în care hidroclorura de nalbufină a fost introdusă sub formă de soluție (tabelul 1). În componența bazei de emulsie hidrofilă hidroclorura de nalbufină nu numai că a manifestat cel mai înalt nivel de activitate, comparativ cu toate tipurile de baze, dar și în totalitatea observărilor a depășit nivelul de activitate al formei injectabile. Totodată, peste o oră după administrare nivelul de activitate al hidroclorurii de nalbufină în componența bazei de emulsie hidrofilă se apropia de indicatorul înregistrat la administrarea intramusculară și ulterior peste 2, 3 și 4 ore depășea acest indicator de circa 2 ori. De asemenea este necesar de remarcat o durată mai mare a activității analgezice, nivel statistic concludent observat timp de 4 ore (tabelul 1).

20 Reieșind din rezultatele obținute, pentru determinarea activității analgezice a hidroclorurii de nalbufină la administrare rectală în diferite doze s-a utilizat baza de emulsie hidrofilă. Rezultatele înregistrate ale cercetărilor sunt prezentate în tabelul 2.

30

35

40

Tabelul 2

Activitatea analgezică (AA) a diferitor doze de hidroclorură de nalbufină la administrare rectală în supozitoare pe bază de emulsie hidrofilă, cu conținut de concentrații diferite de aceasta, comparativ cu AA la administrare intramusculară a soluției pentru injecții

Obiectul mg/kg de masă vie	Durata observării după administrarea preparatului				
	0,5 oră	1 oră	2 ore	3 ore	4 ore
Nalbufină rectal în doză de 0,125 mg/kg	0	18,0±2,1	10,8±1,7	0	0
Nalbufină rectal în doză de 0,25 mg/kg	11,0±1,9	25,7±2,8	20,6±2,3	0	0
Nalbufină rectal în doză de 0,5 mg/kg	19,7±2,5	44,8±1,6	33,4±1,7	10,4±2,1	0
Nalbufină rectal în doză de 1,0 mg/kg	50,8±2,6	128,4±3,1	122,2±1,9	70,6±3,2	31,3±2,8
Nalbufină rectal în doză de 1,5 mg/kg	81,1±5,2	135,1±2,9	148,0±3,4	89,3±3,3	42,5±2,4
Nalbufină intramuscular în doză de 1,0 mg/kg	109,6±6,4	136,6±4,8	67,0±4,4	33,3±2,2	0

5

Hidroclorura de nalbufină exercită la șobolani efect analgezic la administrare rectală sub formă de supozitoare pe bază de emulsie hidrofilă în doze de 0,125 mg/kg și mai mult (tabelul 2). Cel mai înalt nivel de activitate analgezică a fost înregistrat peste 1...2 ore după administrarea rectală a masei de supozitor cu conținut de hidroclorură de nalbufină. Ulterior activitatea preparatului sau dispărea (doze de 0,125...0,25 mg/kg), sau se reducea treptat (doze de 0,50...1,50 mg/kg) (Tabelul 2). În doze de 1,00...1,50 mg/kg activitatea analgezică se menține timp de 4 ore, în timp ce la administrare intramusculară a soluției pentru injecții AA se menține doar timp de 3 ore cu un maximum al AA în prima oră. În perioada de la 2 până la 4 ore după administrare rectală activitatea analgezică a hidroclorurii de nalbufină în doze de 1,00...1,50 mg/kg depășește semnificativ AA la administrarea intramusculară a soluției pentru injecții în doză de 1,00 mg/kg.

Compoziția elaborată pentru administrare rectală a permis suficient de îndelungat de a menține la șobolani un nivel înalt al activității analgezice (cu 1 oră mai mult, decât la administrarea intramusculară a soluției pentru injecții), ceea ce, posibil, la administrarea la oameni va permite de a atinge un interval mai mare între administrările preparatului și un efect analgezic mai pronunțat.

În experiențele *in vitro* prin metoda de dializă printr-o membrană de celofan semipermeabilă a fost studiată cinetica absorbției apei de către supozitoarele pe baze diferite (Tabelul 3). Cu cât este mai mare masa de apă absorbită în primele ore de experiment, cu atât mai pronunțat va fi efectul deshidratant al supozitoarelor asupra mucoasei rectului și cu atât mai probabilă va fi apariția efectului laxativ sau a diareii.

Tabelul 3

Masa (m) de apă (în procente către masa de supozitor) absorbită în funcție de timp de masele de supozitor topite la temperatura de 37°C în experiențele *in vitro* prin metoda de dializă printr-o membrană de celofan semipermeabilă

Exemple	m (%) peste							
	0,5 oră	1 oră	2 ore	3 ore	4 ore	5 ore	6 ore	24 ore
Baza de PEO	116,0	203,0	260,0	280,0	298,0	323,0	348,0	505,0
BEH	38,5	67,3	83,0	106,9	134,3	164,0	181,8	355,0
$k = m_2 : m_3$: 3,0	: 3,0	: 3,1	: 2,6	: 2,2	: 2,0	: 1,9	: 1,4

Supozitoarele pe bază de PEO în primele 2 ore de experiment absorb o cantitate semnificativă de apă, până la 260%, ceea ce poate conduce cu probabilitate înaltă la apariția diareii. Supozitoarele pe bază de emulsie hidrofilă (BEH), datorită selectării optimale a

35

substanțelor auxiliare, în primele 2 ore absorb de 3 ori mai puțină apă, ceea ce practic exclude apariția diareii (tabelul 3).

5 Astfel, investigațiile preclinice au confirmat că compozițiile farmaceutice, conform prezentei invenții, la administrare rectală exercită efecte analgezice diferite după eficiență, iar la utilizarea bazei de emulsie hidrofilă manifestă o activitate analgezică îndelungată în lipsa condițiilor de apariție a efectului deshidratant și diareii. Eficiența diferită și duratele diferite ale efectului analgezic oferă posibilitate de a selecta doza și baza de supozitor optimă pentru administrare în diferite situații clinice. Administrarea rectală a medicamentelor este atraumatică, este simplă în condiții de ambulatoriu și nu este limitată la pacienții cu reflex vomitiv și distrofie musculară.

10 Compozițiile obținute cu conținut de hidroclorură de nalbufină în diferite baze de supozitoare sunt conforme cerințelor normativelor cu privire la verificările farmaco-tehnologice ale supozitoarelor și omogenitatea conținutului de substanță activă și au un termen de păstrare de peste 2 ani. Sunt argumentate procedeele de obținere a acestor compoziții.

15 Toate cele menționate confirmă rezolvarea problemei trasate – de creare a unor compoziții farmaceutice noi în formă de supozitoare rectale cu conținut de nalbufină sau de sare a acesteia pe baze diferite de supozitor, destinate pentru tratamentul (jugularea) acceselor de durere de intensitate medie până la intensitate înaltă, manifestând efect analgezic eficient și de lungă durată în lipsa efectului laxativ, precum și de elaborare a procedeele de obținere a acestor compoziții.

(56) Referințe bibliografice citate in descriere:

1. Лебедева Р.Н., Никода В.В., Сандриков В.А. Оценка эффективности и безопасности применения налбуфина гидрохлорида у больных в раннем послеоперационном периоде. Анестезиология и реаниматология, 1994, №2, с. 31-34
2. Налбуфина гидрохлорид раствор для инъекций - 10 мг/мл, 20 мг/мл № 10, инструкция по применению, [regăsit la 2012.11.19]. Regăsit pe <<http://rlsm.ru/ls/7538/10087>>
3. Lo M.W., Schary W.L., Whitney C.C. Jr., The disposition and bioavailability of intravenous and oral nalbuphine in healthy volunteers, at J. Clin. Pharmacol. 1987 Nov; 27(11), p. 866-873
4. Bessard G., Alibeu J.P., Cartal M., Nicolle E., Serre Debeauvais F., Devillier P. Pharmacokinetics of intrarectal nalbuphine in children undergoing general anaesthesia, at Fundam Clin Pharmacol. 1997; 11(2), p. 133-137
5. Приложение 1 к Отраслевому стандарту ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения»
6. Медицинская энциклопедия VIDAL, [regăsit la 2012.11.20]. Regăsit pe <http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/tramadol~19014.htm>
7. US 7201920 B2 2007.04.10

(57) Revendicări:

1. Utilizare a sării de nalbufină sub formă de supozitoare pe bază de emulsie hidrofilă pentru tratamentul sindromului algic de intensitate medie și înaltă.

2. Compoziție farmaceutică pentru tratamentul sindromului algic de intensitate medie și înaltă sub formă de supozitoare, care conțin în calitate de substanță activă hidroclorură de nalbufină și o bază de emulsie hidrofilă în următorul raport al componentelor, g/100 g de compoziție:

hidroclorură de nalbufină	0,0125...5,00
bază de emulsie hidrofilă	până la 100 g

3. Compoziție, conform revendicării 2, **caracterizată prin aceea că** baza de emulsie hidrofilă include formatori, poloxamer, umplutură, emulgator, propilenglicol și polietilenoxid 400 în calitate de solvent în următorul raport al componentelor, g/100 g de compoziție:

formatori	30,0...90,0
poloxamer	1,0...61,0
umplutură	0,5...8,5
emulgator complex	1,0...10,0
propilenglicol	2,0...25,0
polietilenoxid 400	5,0...28,0

4. Compoziție, conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că** în calitate de formatori conține polietilenoxid 4000 și polietilenoxid 1500, iar poloxamerul reprezintă poloxamer 188, în următorul raport al componentelor, g/100 g de compoziție:

PEO 4000	1,0...61,0
PEO 1500	29...89
poloxamer 188	1,0...61,0

5. Compoziție, conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că** în calitate de umplutură conține grăsime solidă.

6. Compoziție, conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că** în calitate de emulgator conține un emulgator complex, care reprezintă un amestec de emulgator de tip 1 și emulgator de tip 2.

7. Compoziție, conform revendicării 6, **caracterizată prin aceea că** în calitate de emulgator de tip 1 conține eter cetostearilic, iar în calitate de emulgator de tip 2 – alcool cetostearilic cu raportul maselor acestora de la 0,5 : 5,5 până la 2,0 : 4,0.

8. Procedeu de obținere a compoziției farmaceutice, conform oricăreia din revendicările 2-6, în care hidroclorura de nalbufină se dizolvă în propilenglicol, soluția se amestecă cu baza de emulsie hidrofilă topită și se omogenizează, masa de supozitor în stare lichidă se dozează în ambalaje celulare de contur și se răcește.

Șef Direcție Brevete:

IUSTIN Viorel

Șef Secție Examinare:

LEVIȚCHI Svetlana

Examinator:

GHIȚU Irina

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2015 0057 (32) Data de prioritate recunoscută: 2012.11.23
 (22) Data depozit: 2013.11.18 Raport de documentare internațională: da
 (67) Numărul cererii transformate și data transformării:
 (71) Solicitant: **OBSHCHESTVO S OGRANICENNOY OTVETSTVENNOSTYU "NPK TRIFARMA", RU**
 (54) **Titlul: Compoziție farmaceutică cu conținut de hidroclorură de nalbufină, utilizarea ei pentru tratamentul sindromului algic de intensitate medie și înaltă și procedeu de obținere a compoziției farmaceutice**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *A61K 31/485* (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 9/02 (2006.01) *A61K 47/44* (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) *A61K 47/30* (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):

"Worldwide" (Espacenet):

EA, CIS (Eapatis):

SU (nonpublic):

Alte BD –

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

--

V. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D	Лебедева Р.Н., Никода В.В., Сандриков В.А. Оценка эффективности и безопасности применения налбуфина гидрохлорида у больных в раннем послеоперационном периоде. «Анестезиология и реаниматология», 1994, №2, с. 31-34	1-8
A, D	Налбуфина гидрохлорид раствор для инъекций - 10 мг/мл, 20 мг/мл № 10, инструкция по применению, [regăsit la 2012.11.19]. Regăsit pe < http://rlsm.ru/ls/7538/10087 >	1-8
A, D	Lo MW, Schary WL, Whitney CC Jr, The disposition and bioavailability of intravenous and oral nalbuphine in healthy volunteers., at J. Clin. Pharmacol. 1987 Nov; 27(11), p. 866-873	1-8
A, D	Bessard G, Alibeu JP, Cartal M, Nicolle E, Serre Debeauvais F, Devillier P. Pharmacokinetics of intrarectal nalbuphine in children undergoing general anaesthesia., at Fundam Clin Pharmacol. 1997;11(2): p. 133-137	1-8
A, D	Приложение 1 к Отраслевому стандарту ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения»	1-8
A, D	Медицинская энциклопедия VIDAL, [regăsit la 2012.11.20]. Regăsit pe < http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/tramadol~19014.htm >	1-8
A, D, C	US 7201920 B2 2007.04.10	1-8

* categoriile speciale ale documentelor citate:	
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete

P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării	
Examinator GHIȚU Irina jr.	