



УКРАЇНА

(19) UA (11) 90858 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 15/00

A61K 9/28

A61K 9/20

A61K 47/38

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ З КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ ВАРДЕНАФІЛУ

1

(21) a200613084

(22) 29.04.2005

(24) 10.06.2010

(86) PCT/EP2005/004615, 29.04.2005

(31) 10 2004 023 069.2

(32) 11.05.2004

(33) DE

(46) 10.06.2010, Бюл.№ 11, 2010 р.

(72) ЦУЛЕГЕР СЮЗАННЕ, DE, ЗЕРНО ПЕТЕР, DE,
ХАНІНГ ХЕЛЬМУТ, DE(73) БАЄР ШЕРІНГ ФАРМА АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ,
DE

(56) WO 02/060422 A, 08.08.2002

WO 00/24383 A, 04.05.2000

ROSEN R C ET AL: "PDE-5 inhibition and sexual response: pharmacological mechanisms and clinical outcomes" ANNUAL REVIEW OF SEX RESEARCH, SOCIETY FOR THE SCIENTIFIC STUDY OF SEX, MT. VERNON, IA, US, Bd. 13, 2002, Seiten 36-88, XP002973722 ISSN: 1053-2528

(57) 1. Галенова форма застосування з контрольованим вивільненням активної речовини, яка як активну речовину містить інгібітор PDE 5 варденафіл та/або його фармацевтично прийнятні солі та/або гідрати, та/або сольвати та характеризується середнім показником вивільнення від 80 % за 2 години до 80 % за 24 години в 900 мл буферного фосфатного розчину при значенні pH 6,8 та 0,1 % (м/об.) лаурилсульфат натрію в лопатевої мішалці "Apparatus 2" USP 28-NF 23 (The United States Pharmacopoeia USP 28 2005) при температурі $37 \pm 0,5$ °C та швидкості обертання 75 об./хв.

2. Галенова форма застосування за пунктом 1, середній показник вивільнення якої становить від 80 % за 3 години до 80 % за 20 годин.

3. Галенова форма застосування за пунктом 1 або 2, середній показник вивільнення якої становить від 80 % за 3 години до 80 % за 18 годин та початкове вивільнення якого становить менше 65 % активної речовини в перші 30 хвилин вивільнення.

4. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1-3, яка **відрізняється** тим, що початкове вивільнення становить від 0 до 30 %

2

активної речовини в перші 30 хвилин вивільнення.

5. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1-3, яка **відрізняється** тим, що початкове вивільнення становить від 30 до 60 % активної речовини в перші 30 хвилин вивільнення.6. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1, 2, 3 або 4, яка **відрізняється** тим, що середній показник вивільнення становить від 80 % за 4 години до 80 % за 18 годин, а початкове вивільнення становить від 0 до 25 % активної речовини в перші 30 хвилин вивільнення.7. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1, 2, 3 або 5, яка **відрізняється** тим, що середній показник вивільнення становить від 80 % за 3 години до 80 % за 16 годин, а початкове вивільнення становить від 35 до 60 % активної речовини в перші 30 хвилин вивільнення.

8. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1-7 для перорального застосування.

9. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1-8, яка **відрізняється** тим, що має ядро, яке містить активну речовину та покриті мембраною, яка контролює вивільнення активної речовини.10. Галенова форма застосування за пунктом 9, яка **відрізняється** тим, що мембрана, яка контролює вивільнення активної речовини, містить плівкоутворювальний полімер та пластифікатор.11. Галенова форма застосування за пунктом 9 або 10, яка **відрізняється** тим, що мембрана, яка контролює вивільнення активної речовини, містить плівкоутворювальний полімер та пороутворювач.12. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 9-11, яка **відрізняється** тим, що як плівкоутворювальний полімер вона містить етилцелюлозу та/або поліметакрилати.13. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 9-12, яка **відрізняється** тим, що ядро, яке містить активну речовину, містить також речовину, яка модифікує значення pH.14. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 9-13, яка **відрізняється** тим, що

(13) C2

(11) 90858

(19) UA

під речовиною, яка модифікує значення рН, мають на увазі бурштинову кислоту, лимонну кислоту, винну кислоту або гідротартрат калію.

15. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 9-14, яка **відрізняється** тим, що мембрана, яка контролює вивільнення активної речовини, містить стійкий до шлункового соку полімер.

16. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1-8, яка **відрізняється** тим, що має покритте ядро, яке містить одну або кілька здатних до набухання допоміжних речовин, які після проникнення рідини в результаті набухання і збільшення об'єму сприяють розриванню оболонки.

17. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1-8, яка **відрізняється** тим, що вона містить активну речовину в матриці, що вивільнює активну речовину дифузійно або ерозійно.

18. Галенова форма застосування за пунктом 17, яка **відрізняється** тим, що матриця включає здатний до набухання у воді полімер.

19. Галенова форма застосування за пунктом 17 або 18, яка **відрізняється** тим, що є таблеткою.

20. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 17-19, яка **відрізняється** тим, що під здатним до набухання полімером розуміють гідроксипропілметилцелюлозу або гідроксипропілцелюлозу.

21. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 17-20, яка **відрізняється** тим, що матриця містить речовину, яка модифікує значення рН.

22. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 17-21, яка **відрізняється** тим, що під речовиною, яка модифікує значення рН, розуміють бурштинову кислоту, лимонну кислоту або винну кислоту.

23. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 17-22, яка **відрізняється** тим, що матриця містить стійкий до шлункового соку полімер.

24. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1-8 або 17, яка **відрізняється** тим, що містить розплавлений екструдат активної речовини, одержаний заpresуванням активної речовини в матрицю розплавленням.

25. Галенова форма застосування за пунктом 24, яка **відрізняється** тим, що розплавлений екструдат містить термопластичний полімер.

26. Галенова форма застосування за пунктом 24 або 25, яка **відрізняється** тим, що розплавлений екструдат містить термопластичний полімер та пластифікатор.

27. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 24-26, яка **відрізняється** тим, що під термопластичним полімером мають на увазі полівінілпіролідон або гідроксипропілцелюлозу.

28. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 24-27, яка **відрізняється** тим, що розплавлений екструдат містить речовину, яка модифікує значення рН.

29. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 24-28, яка **відрізняється** тим, що розплавлений екструдат містить стійкий до шлункового соку полімер.

30. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1-8, яка **відрізняється** тим, що є осмотичною системою вивільнення лікарської речовини.

31. Галенова форма застосування за пунктом 30, яка складається із:

- ядра, яке містить активну речовину, в разі необхідності, гідрофільний полімерний агент набухання та, в разі необхідності, розчинну у воді речовину для виникнення осмосу, а також, в разі необхідності, інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, та

- оболонку, яка складається із водопроникного матеріалу, який є непроникним для компонентів ядра, що містить активну речовину, та має щонайменше один отвір, через який можуть бути вивільнені компоненти ядра.

32. Галенова форма застосування за пунктом 30 або 31, яка містить поліетиленоксиди, ксантанову смолу та/або співполімер вінілпіролідону і вінілацетату.

33. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1-32, яка містить кілька однакових або різних частинок композиції, визначених у пунктах 9-32.

34. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1-33, яка містить частину активної речовини у швидковивільнюваній формі.

35. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1-34, яка містить варденафіл та/або варденафіл у формі його солей, гідратів, сольватів, гідратів солей та сольватів солей, а також у вигляді відповідних поліморфних, кристалічних та аморфних форм.

36. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1-35, яка як активну речовину містить тригідрат HCl варденафілу.

37. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1-35, яка як активну речовину містить дигідрат варденафілу.

38. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1-35, яка як активну речовину містить варденафіл.

39. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1-38, яка додатково містить щонайменше одну іншу лікарську речовину.

40. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1-39, яка містить від 1 до 100 мг активної речовини у вигляді варденафілу.

41. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1-40, яка містить від 2 до 50 мг активної речовини у вигляді варденафілу.

42. Галенова форма застосування за щонайменше одним із пунктів 1-41, яка включає матрицю, що містить від 1 до 30 % (м/м) тригідрату гідрохлориду варденафілу, від 10 до 65 % розчинного у воді полімеру, номінальна в'язкість якого становить щонайменше 50 мПа/с, та від 10 до 50 % (м/м) органічної кислоти у перерахунку на загальну масу матриці.

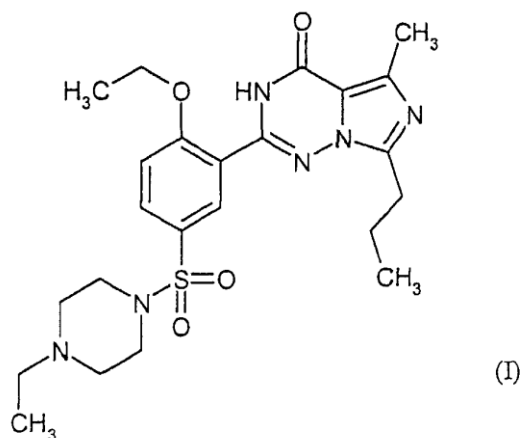
43. Галенова форма застосування за пунктом 42, яка містить від 2 до 20 % (м/м) тригідрату гідрохлориду варденафілу, від 20 до 55 % розчинного у воді полімеру, номінальна в'язкість якого становить щонайменше 50 мПа/с, та від 20 до 40 %

(м/м) органічної кислоти у перерахунку на загальну масу матриці.

44. Галенова форма застосування за пунктом 43 у формі багатошарової таблетки або таблетки типу ядро-оболонка, яка включає шар швидкого вивільнення, оболонку швидкого вивільнення або ядро швидкого вивільнення.

Даний винахід стосується нових галенових форм застосування з контрольованим вивільненням активної речовини, які як активну речовину містять інгібітор PDE 5 варденафіл та/або фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати та/або їх поліморфні форми, а також їх одержання. Крім того, винахід стосується застосування цих нових галенових форм як лікарських засобів та їх використання для одержання лікарських засобів для лікування та/або профілактики захворювань людей та тварин.

Під інгібітором PDE 5 варденафілом розуміють сполуку формули (I), яка має систематичну назву {2-етокси-5-[(4-етил-1-піперазиніл)сульфоніл]феніл}-5-метил-7-пропіл-імідазо[5,1-f]триазин-4(3H)-он:



Внутрішньоклітинний рівень cGMP контролюють, з одного боку, синтезом NO-активованою гуанілатциклазою та, з іншого боку, розщепленням фосфодіестеразами (PDEs). PDE 5 в тканині Corpus cavernosum ("печеристе тіло") пенісу контролює важливий для ерекції рівень cGMP.

Система NO/cGMP відіграє вирішальну роль в гемодинамічному процесі ерекції. Інгібування ферменту PDE 5, який розщеплює cGMP, є особливо ефективним при підвищеному рівні NO, зокрема, у випадку сексуальної стимуляції. В цій ситуації стійкий рівень плазми інгібітору PDE 5 у випадку сексуальної стимуляції може впливати на сексуальну дисфункцію. Навіть при інших захворюваннях тривала експозиція інгібітору PDE 5 може сприяти покращенню терапевтичного ефекту, зниженню флуктуації рівня плазми, зменшенню дозування та/або побічних ефектів.

Даний винахід стосується нових галенових форм застосування інгібітору PDE 5 варденафілу, його солей, гідратів, сольватів, поліморфних форм

45. Застосування інгібітора PDE 5 варденафілу та/або його фармацевтично прийнятних солей та/або гідратів, та/або сольватів, а також відповідних поліморфних, кристалічних та аморфних форм для одержання галенової форми застосування, визначеної в пунктах 1-44.

та, зокрема, тригідрату гідрохлориду, які характеризуються контрольованим вивільненням активної речовини.

Варденафіл та його одержання і застосування описані, наприклад, в WO 99/24433, WO 02/50076, WO 02/089808 та WO 03/011262.

Форми застосування з контрольованим вивільненням активної речовини загалом є відомими з рівня техніки. Однак форми застосування з контрольованим вивільненням активної речовини, які містять інгібітори cGMP PDE 5, є мало відомими, а саме в WO 00/24383 заявлені фармацевтичні композиції інгібіторів PDE 5 з контрольованим вивільненням, однак варденафіл значно відрізняється від цих інгібіторів PDE 5 своїми спеціальними фізико-хімічними та фармакологічними властивостями. Особливо критичною є, зокрема, дуже незначна абсолютна пероральна біодоступність варденафілу, який підпадає під значно сильніший ефект першого проходження, ніж інші інгібітори cGMP PDE 5, як, наприклад, силденафіл, та особливо виражена pH-залежність від розчинності варденафілу.

Відомий до цього часу рівень техніки охоплює лише застосування варденафілу як таблетки зі швидким вивільненням активної речовини для невідкладного лікування еректильної дисфункції. Застосування варденафілу в лікарських засобах з контрольованим вивільненням активної речовини є невідомим та дотепер залишається без уваги з різних причин.

З одного боку, застосовувані до цього часу лікарські форми інгібітору PDE 5 варденафілу, які характеризуються виключно швидким вивільненням, через їх швидкий початок дії та обмежену відносно коротку тривалість дії задовольняють існуючу дотепер потребу у необхідному лікуванні, без потреби призначати пацієнтам відповідну речовину на тривалий час.

З іншого боку, існують побоювання, що при більш тривалій експозиції дуже часто можуть виникати небажані побічні ефекти, такі як, наприклад, болі в спині, які часто спостерігаються при застосуванні інгібіторів PDE 5 при тривалому часі напіввиведення.

Таким чином до цього часу було неможливо застосовувати варденафіл як лікарську форму пролонгованої дії, не впливаючи на надійність та безпечність терапії лікарськими засобами.

Крім того, на основі фізико-хімічних та фармакокінетичних властивостей варденафілу, його солей, гідратів та сольватів одержання та застосування лікарської форми пролонгованої дії варденафілу здавалося неможливим. Розчинність варденафілу, його солей, гідратів та сольватів

значним чином залежить від значення pH: так, наприклад, розчинність тригідрату гідрохлориду варденафілу в 0,1N розчині соляної кислоти становить 65мг/мл (розчинний), в 0,15M фосфатного буферного розчину при значенні pH 4 становить 0,87мг/мл (дуже слабо розчинний) та в 0,15M фосфатного буферного розчину при значенні pH 7 становить 0,03мг/мл (практично нерозчинний). Ця сильна pH-залежність значно перешкоджає одержанню галенових форм застосування з контрольованим вивільненням активної речовини для перорального застосування, оскільки лікарська форма при проходженні через шлунково-кишковий (ШК)-тракт потрапляє в середовища з дуже відмінними значеннями pH від приблизно 1 до 7,5. Для досягнення достатньої біодоступності лікарської форми пролонгованої дії, абсорбція речовини повинна відбуватися, по можливості, в усьому шлунково-кишковому тракті. Однак, у випадку варденафілу слід очікувати дуже вузького діапазону абсорбції, оскільки речовина в глибоких ділянках ШК-тракту практично не розчиняється, і таким чином слід виходити з того, що активна речовина в глибоких ділянках тонкої кишки, а також в товстій кишці осаджується та не абсорбується на важливих ділянках ШК-тракту. Крім того, відомо, що варденафіл при першому проходженні розщеплюється на 85% і тому має дуже незначну абсолютну пероральну біодоступність лише 15%, яка є значно нижчою, ніж абсолютна пероральна біодоступність інших інгібіторів cGMP PDE 5. Уповільнення вивільнення активної речовини у випадку речовин, які підпадають під дуже високий ефект першого проходження, як правило, призводить до повної втрати пероральної біодоступності, оскільки через повільне проходження активної речовини концентрація в крові воротної вени залишається настільки низькою, що активність метаболізуючих ферментів печінки виявляється достатньою для повного розщеплення.

З цих причин при використанні варденафілу у формах застосування, які характеризувалися контрольованим вивільненням активної речовини у значній частині ШК-тракту, одержували вузький діапазон абсорбції та недостатню біодоступність, в результаті чого одержання такої композиції виявлялося практично неможливим.

Теоретична можливість вирішення проблеми недостатньої біодоступності речовин з вузьким діапазоном абсорбції та переважною абсорбцією у верхніх частинах ШК-тракту полягає у збільшенні часу перебування лікарської форми в верхній частині ШК-тракту. Були здійснені численні спроби одержання таких форм застосування для інших активних речовин, крім того, відомі різноманітні принципи, які повинні сприяти збільшенню часу перебування у шлунку. Так, наприклад, в US 6306439 описане застосування систем, які через набухання та збільшення об'єму повинні залишатися у шлунку, в той час як в EP 0415671 заявлені системи, які мають спеціальну форму та розміри. А у випадку описаних в WO 03/051304 композицій біоадгезійні властивості повинні бути використані для збільшення транзитного часу. Інший принцип демонструють лікарські форми, що флотуються, з

дуже незначною щільністю, описані, наприклад, в US 5626876, а композиції з високою щільністю використовують для збільшення часу перебування у шлунку, як описано, наприклад, в EP 0526862. Однак, на практиці позитивний результат при використанні таких систем може бути не досягнутий. Зокрема у випадку прийому лікарських форм натщесерце такі системи не проявляють бажаний ефект збільшення часу перебування у шлунку, оскільки лікарські форми через сильні сигнали без помітного зволікання залишають шлунок.

З цих причин існувала потреба в одержанні лікарської композиції на основі варденафілу, його солей, гідратів, сольватів та поліморфних форм, яка б вирішувала описані вище проблеми рівня техніки.

Нещодавно несподівано вдалося одержати форми застосування, які характеризуються контрольованим вивільненням активної речовини варденафілу через більш тривалий проміжок часу в усьому шлунково-кишковому тракті. Таким чином вдалося приготувати композиції лікарських засобів з певними показниками вивільнення, які дозволяють вирішити описані вище проблеми рівня техніки. При цьому вирішальним є той факт, що середній показник вивільнення становить від 80% за 2 години та 80% за 24 години.

В клінічних дослідженнях на основі численних композицій з цими спеціальними показниками вивільнення довели, що речовина при застосування таких форм застосування згідно з винаходом абсорбується навіть з глибоких ділянок ШК-тракту.

Після того як спочатку вважали, що композиція зі швидким вивільненням активної речовини при обмеженому часі експозиції є оптимальною формою застосування варденафілу для лікування еректильної дисфункції, нещодавно з'ясували, що більш тривалий час експозиції має значні переваги. Завдяки збільшенню експозиції у випадку варденафілу при застосуванні лікарського засобу з контрольованим вивільненням активної речовини вдалося значно збільшити часовий діапазон, в якому можна досягти покращення сексуальних функцій, в результаті чого можливо стає сексуальна активність протягом більш тривалого часу, наприклад, до 24 годин після застосування лікарського засобу, що містить варденафіл. Таким чином вдається досягти значного покращення гнучкості та спонтанності у сексуальному житті пацієнта та підвищити успіх лікування, а також сприяти збільшенню задоволення пацієнта.

Крім того, форми застосування з контрольованим вивільненням активної речовини інгібітору PDE 5 варденафілу є також придатними для лікування інших нових станів та проявляють значні переваги порівняно з лікарськими формами рівня техніки, які також характеризуються швидким вивільненням. Завдяки застосуванню нових лікарських форм з контрольованим вивільненням активної речовини вдається досягти більш стабільного рівня речовини в крові та уникнути піків, що, наприклад, сприяє покращенню терапевтичної ефективності та зменшенню частоти та інтенсивності небажаних побічних ефектів. Крім того, застосування таких форм дозволяє зменшити частоту

прийому і таким чином сприяє покращенню засвоєння та комплайенсу пацієнтів.

Крім того, в ході клінічних досліджень несподівано виявилось, що на відміну від більш ранніх уявлень на основі рівня техніки збільшення експозиції є можливим без збільшення побічних ефектів та без впливу на надійність та безпечність лікування.

Таким чином об'єктом даного винаходу є нові галенові форми застосування, які як активну речовину містять варденафіл та/або його фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати та/або поліморфні форми, та середній показник вивільнення яких становить від 80% за 2 години до 80% за 24 години.

Для визначення початкового вивільнення та середнього показника вивільнення відповідно до визначення винаходу вивільнення активної речовини із форм застосування згідно з винаходом досліджують в лопатній мішалці "Apparatur 2" USP 28-NF 23 (The United States Pharmacopoeia USP 28 2005). Як середовища вивільнення використовують 900мл буферного фосфатного розчину при значенні pH 6,8 та 0,1% (м/об.) лаурилсульфат натрію (одержання 1 літру цього середовища: 2,747г дигідрату гідроортофосфату динатрію, 0,475г моногідрату лимонної кислоти та 10г розчину лаурилсульфату натрію 10% (м/м) до 1000мл розчиняють у демінералізованій воді. В разі необхідності, значення pH регулюють гідроксидом натрію або ортофосфорною кислотою до 6,8±0,05). Вивільнення досліджують при температурі 37±0,5°C та швидкості обертання 75об./хв, занурюючи в середовище. Із середовища вивільнення відфільтровують проби, які повинні свідчити про те, що всі домішки були видалені, а розчинену в середовищі кількість активної речовини визначають ВЕРХ із УФ-ВИД-детектуванням. Визначену таким чином кількість активної речовини перераховують у мас. % витратної кількості. Середній показник вивільнення в рамках даного винаходу характеризують за допомогою часу досягнення 80% вивільнення активної речовини, в той час як початкове вивільнення описує вивільнення активної речовини в % через 30 хвилин.

Переважаю середній показник вивільнення активної речовини з форм застосування з контрольованим вивільненням активної речовини згідно з винаходом становить 80% в інтервалі часу від 3 до 20 годин (80% за 3 години та 80% за 20 годин).

Відповідно до особливо переважної форми виконання даного винаходу композиція лікарських засобів з контрольованим вивільненням активної речовини згідно з винаходом характеризується середнім показником вивільнення від 80% в інтервалі часу від 3 до 18 годин та початковим вивільнення максимум 65% активної речовини в перші 30 хвилин процесу вивільнення.

Форми застосування з контрольованим вивільненням активної речовини згідно з винаходом можуть бути приготовані таким чином, що відносно низьке початкове вивільнення становитиме від 0 до 30% в перші 30 хвилин або відносно високе початкове вивільнення становитиме від 30 до 60% активної речовини в перші 30 хвилин процесу ви-

вільнення активної речовини.

Відповідно до переважної форми виконання винаходу форми застосування з контрольованим вивільненням активної речовини згідно з винаходом, середній показник вивільнення яких становить 80% в інтервалі часу від 4 до 18 годин, характеризуються відносно низьким початковим вивільненням від 0 до 25% в перші 30 хвилин процесу вивільнення.

Відповідно до іншої переважної форми виконання винаходу форми застосування з контрольованим вивільненням активної речовини згідно з винаходом, середній показник вивільнення яких становить 80% в інтервалі часу від 3 до 16 годин, характеризуються відносно високим початковим вивільненням від 35 до 60% в перші 30 хвилин процесу вивільнення.

Як форми застосування з контрольованим вивільненням активної речовини згідно з винаходом використовують всі композиції, в яких вивільнення активної речовини модифіковане таким чином, що воно відбувається при меншому дозуванні, ніж у випадку лікарських форм зі швидким вивільненням активної речовини, таких як, наприклад, звичайні таблетки або капсули.

Форми застосування з контрольованим вивільненням активної речовини згідно з винаходом включають також композиції з уповільненим вивільненням, при цьому вивільнення активної речовини модифіковане таким чином, що воно починається пізніше, ніж у випадку звичайних лікарських форм зі швидким вивільненням активної речовини. Наступне вивільнення активної речовини із лікарської форми з уповільненим вивільненням також може бути контрольованим, з низьким показником вивільнення.

Крім того, форми застосування з контрольованим вивільненням активної речовини згідно з винаходом включають композиції з періодичним вивільненням, в яких вивільнення активної речовини відбувається періодично в різні проміжки часу або в певних місцях шлунково-кишкового тракту, а також композиції, в яких комбіновані різні принципи контрольованого вивільнення активної речовини.

Крім того, форми застосування згідно з винаходом включають також композиції лікарських засобів, що містять частину активних речовин у формі швидкого вивільнення та частину активних речовин у формі контрольованого вивільнення.

Особливим аспектом даного винаходу є форми застосування з контрольованим вивільненням активної речовини, які як добавки містять кислоти, основи, буферні речовини та/або речовини, які мають pH-залежну розчинність, такі, наприклад, як стійкі до шлункового соку полімери.

Нові композиції з контрольованим вивільненням активної речовини можна застосовувати різними способами. Особливо переважним є пероральне застосування, однак можливими є і інші види застосування, наприклад, булальне, під'язичне, інгалаційне, окулярне, черешкове або ректальне введення або застосування у формі імплантату.

Можуть бути застосовані тверді, напівтверді або рідкі композиції з контрольованим вивільненням активної речовини. Переважними є тверді

форми застосування. Композиції лікарських засобів згідно з винаходом можуть містити активну речовину у розчиненій, суспендованій та/або твердій, аморфній або кристалічній формі.

Для одержання форм застосування з контрольованим вивільненням активної речовини згідно з винаходом можна використовувати активну речовину, яка має різний розмір зерна, наприклад, в непомітній, розмолотій або подрібненій формі.

Описані до цього часу форми застосування з контрольованим вивільненням активної речовини існують, наприклад, у формі частинок, що містять активні речовини, таких як гранули, грануляти, мікрокапсули, таблетки, екструдати або кристали активних речовин, покриті мембраною, що контролює дифузію. Ці системи з контрольованою дифузією є переважно багатоконпонентними, тобто вони складаються з багатьох покритих гранул, наприклад, із нейтральних гранул, на які нанесена суміш активної речовини та звичайних зв'язувальних речовин та загусників, в разі необхідності, разом зі звичайними допоміжними речовинами та носіями, як описано нижче, та які поверх цього покриті дифузійним лаком, який може містити пластифікатор та інші допоміжні речовини. Системи з контрольованою дифузією згідно з винаходом можуть також складатися із однорідних гранул, що містять активну речовину, одержаних, наприклад, грануляцією, роторною грануляцією, агломерацією у псевдозрізженому шарі, таблетуванням, вологою екструзією або екструзією у розплаві, в разі необхідності, зі сферонізацією, покритих дифузійним лаком, який може містити пластифікатор та інші допоміжні речовини. Відповідно до переважної форми виконання винаходу частинки з активною речовиною містять допоміжні речовини, такі як, наприклад, кислоти або буферні речовини, які модифікують значення рН та таким чином сприяють зменшенню залежності вивільнення активної речовини від значення рН середовища вивільнення. Відповідно до іншої переважної форми виконання винаходу мембрана з контрольованою дифузією містить допоміжні речовини, які своєю рН-залежною розчинністю впливають на здатність до проникнення мембрани при різних значеннях рН і таким чином допомагають зменшити рН-залежність вивільнення активної речовини.

Як зв'язувальні речовини та загусники при одержанні покритих нейтральних гранул (які, наприклад, складаються з сахарози, мікрокристалічної целюлози, лимонної кислоти) використовують переважно гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) та полівінілпіролідон (ПВП). Крім того, можуть бути використані інші природні, синтетичні або частково синтетичні полімери, такі як, наприклад, метилцелюлоза (МЦ), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ), інші гідроксикаліцелюлози та гідроксикалілметилцелюлози, карбоксиметилцелюлози та їх солі, поліакрилові кислоти, поліметакрилати, желатини, крохмаль або похідні крохмалю.

Для одержання гранул активної речовини, частинок, що містять активну речовину, та (міні-)таблеток грануляцією, агломерацією у псевдозрізженому шарі, вологою екструзією, таблетуванням як зв'язувальні речовини та наповнювачі викорис-

товують, наприклад, целюлозу, мікрокристалічну целюлозу, похідні целюлози, такі як, наприклад, ГПМЦ, ГПЦ та низько заміщену гідроксипропілцелюлозу (L-ГПЦ), фосфат дикальцію, лактозу, ПВП та сахарозу.

Гранули, одержані екструзією у розплаві, одержують додаванням активної речовини у термопластичні допоміжні речовини, такі як, наприклад, ГПЦ, ГПМЦ, етилцелюлоза, сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦАС), ПВП, співполімер вінілпіролідону та вінілацетату, поліетиленгліколь, поліетиленоксид, поліметакрилати, полівінілові спирти (ПВС), частково омилений полівінілацетат (ПВАц), полісахариди (наприклад, альгінова кислота, альгірати, галактоманани) воски, жири та похідні жирних кислот.

Відповідно до переважної форми виконання винаходу у гранулу, що містить активну речовину, включають речовини, які модифікують значення рН, такі як, наприклад, кислоти, основи та буферні речовини. Завдяки використанню цих речовин вдається значно зменшити рН-залежність вивільнення варденафілу та його солей, гідратів, сольватів. Як допоміжні речовини, які модифікують значення рН в гранулах, що містять активні речовини, використовують, наприклад, такі: адіпінова кислота, яблучна кислота, L-аргінин, аскорбінова, аспарагінова, бензолсульфонова, бензойна, бурштинова, лимонна, етансульфонова, 2-гідроксипропілметилцелюлоза, фумарова, глюконова, глюкуронова кислота, гідротартрат калію, малеїнова, малінова, метансульфонова, толуолсульфонова кислота, трометамол, винна кислота. Переважно використовують лимонну, бурштинову, винну кислоту, гідротартрат калію.

Для одержання дифузійного лаку особливо придатними є зокрема етилцелюлози, наприклад, як водна дисперсія, наявні у продажу під назвою Aquacoat® або Surelease®, та поліметакрилати, такі як, наприклад, Eudragit® NE, Eudragit® RS та RL. Крім того, можуть бути використані і інші матеріали, наприклад, ацетат целюлози та бутират ацетату целюлози, які плівкоутворювальні полімери, які контролюють дифузію.

Відповідно до переважної форми виконання винаходу дифузійний лак поряд з полімером, який контролює дифузію, містить також допоміжні речовини, які характеризуються рН-залежною розчинністю, такі як, наприклад, стійкі до шлункового соку полімери, такі як фталати целюлози, зокрема фталат ацетату целюлози та фталат гідроксипропілметилцелюлози, сукцинати целюлози, зокрема сукцинат ацетату целюлози та сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози, або поліметакрилати (наприклад, Eudragit® L). Завдяки використанню цих речовин вдається прискорити вивільнення варденафілу та його солей, гідратів, сольватів при високих значеннях рН (наприклад, рН 4,5 та рН 6,8) і таким чином зменшити рН-залежність вивільнення активної речовини. Ці речовини, які характеризуються рН-залежною розчинністю, додають у кількості від 0 до 60% (м/м), переважно від 10 до 50% (м/м), у перерахунку на масу плівки.

Як пластифікатори використовують, напри-

клад, похідні лимонної кислоти (наприклад, триетилцитрат, трибутилцитрат, ацетилтриетилцитрат), похідні фталевої кислоти (наприклад, диметилфталат, діетилфталат, дибутилфталат), бензойну кислоту та естери бензойної кислоти, інші естери ароматичних карбонових кислот (наприклад, естер тримелітової кислоти), естери аліфатичних дикарбонових кислот (наприклад, діалкіладипати, естери себацінової кислоти, зокрема діетилсебацат, естери винної кислоти), МОНО-, ді- або триацетат гліцерину, поліолі (наприклад, гліцерол, 1,2-пропандіол, поліетиленгліколь з різною довжиною ланцюга), жирні кислоти та їх похідні (наприклад, моностеарати гліцерину, ацетиловані гліцериди жирних кислот, касторова олія та інші олії природного походження, мігліол) та спирти жирних кислот (наприклад, цетиловий спирт, цетиластеариловий спирт). Вид та кількість пластифікатора вибирають таким чином, щоб одержати описаний вище показник вивільнення згідно з винаходом та необхідну стабільність лікарської форми. Вміст пластифікатора, як правило, становить від 0 до 50% (м/м), переважно від 0 до 35% (м/м), особливо переважно від 0 до 25% (м/м), у перерахунку на масу плівки.

Щоб запобігти склеюванню покритих частинок в процесі одержання та в готовому продукті, у лак можна додавати так звані засоби проти склеювання, такі як, наприклад, тальк, стеарат магнію, моностеарат гліцерину та аеросил. Вміст таких засобів залежить від застосовуваного полімеру та пластифікатора або вмісту пластифікатора і становить, як правило, від 0 до 50% (м/м) від загальної маси плівки.

Показник вивільнення згідно з винаходом регулюють складом лаку та товщиною шару лаку. Як добавки, які підвищують здатність до проникнення плівки, в лак або в частинці, на яку наносять покриття, можуть бути використані так звані "пороутворювачі". Як пороутворювачі використовують розчинні полімери, такі як, наприклад, поліетиленгліколи, ПВП, ПВА, ГПМЦ, ГПЦ, гідроксиетилцелюлози (ГЕЦ), МЦ, карбоксиметилцелюлози або їх солі, декстрини, мальтодекстрини, циклодекстрини, декстрини або інші розчинні речовини, такі як, наприклад, карбаміди, солі (хлорид натрію, хлорид калію, хлорид амонію і т.д.), цукри (сахароза, лактоза, глюкоза, фруктоза, мальтоза та ін.), цукрові спирти (манітол, сорбітол, ксилітол, лактитол та ін.). У перерахунку на масу дифузійної плівки використовують від 0 до 50% (м/м), переважно від 0 до 35% (м/м), особливо переважно від 0 до 20% пороутворювача.

Допоміжними речовинами з рН-залежною розчинністю, які можуть бути складовими дифузійної плівки, є, наприклад, стійкі до шлункового соку полімери, такі як фталати целюлози, зокрема фталат ацетату целюлози та фталат гідроксипропілметилцелюлози, сукцинати целюлози, зокрема сукцинат ацетату целюлози та сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози, та поліметакрилати (наприклад, Eudragit® L).

У перерахунку на їх загальну масу описані лікарські форми з контрольованою дифузією містять від 0,5 до 50% (м/м), переважно від 2 до 40% (м/м)

активної речовини (названої варденафілом), від 10 до 95% (м/м) зв'язувальних речовин/наповнювачів або термопластичних допоміжних речовин у випадку гранул, одержаних екструзією у розплаві, та від 5 до 50% (м/м), переважно від 5 до 40% (м/м), особливо переважно від 5 до 30% (м/м) дифузійного лаку та можуть містити інші добавки (речовини, що модифікують значення рН, інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини).

Дифузійний лак або дифузійний шар у перерахунку на кількість лаку містять від 40 до 100% (м/м), переважно від 50 до 100% (м/м) плівкоутворювальних речовин (плівкоутворювальних полімерів, які контролюють дифузію, та, в разі необхідності, стійких до шлункового соку полімерів), від 0 до 50% (м/м), переважно від 0 до 35% (м/м), особливо переважно від 0 до 25% пластифікатора та від 0 до 50% (м/м), переважно від 0 до 35% (м/м), особливо переважно від 0 до 20% (м/м) пороутворювачів (розчинних у воді полімерів та інших розчинних у воді речовин). Крім того, лак може містити засоби проти склеювання, як правило, у кількості від 0 до 50% (м/м) у перерахунку на масу плівки, та інші добавки (пігменти, барвники, поверхнево-активні речовини, емульгатори, інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини).

Іншим аспектом даного винаходу є покриті форми застосування, що містять одну або кілька здатних до набухання допоміжних речовин, які при проникненні рідини через мембрану сильно набухають та в результаті набухання і збільшення об'єму сприяють розриванню оболонки. В результаті розривання оболонки стає можливим вивільнення лікарської речовини із форми застосування, яке, як правило, відбувається, в періодичній формі. Як здатні до набухання допоміжні речовини ці композиції можуть містити, наприклад, полівінілпіролідони, кросповідони, зшити карбоксиметилцелюлозу натрію, зшитий карбоксиметилкрохмаль натрію, поліетиленоксиди, поліметакрилати, низько заміщену гідроксипропілметилцелюлозу (L-ГПЦ). Як лакувальні матеріали придатними є, наприклад, ацетат целюлози, етилцелюлоза та поліметакрилати.

Описані композиції з контрольованою дифузією або з періодичним вивільненням можуть бути безпосередньо та без змін застосовані як лікарська форма. Крім того, в разі необхідності, шляхом додавання допоміжних речовин вони можуть бути перетворені на кінцеву форму застосування (наприклад, капсули, таблетки, саше). Для досягнення необхідного показника вивільнення в одній лікарській формі можна комбінувати різні композиції та при введенні початкової дози можна використовувати, наприклад, комбінацію частинок композицій зі швидким вивільненням активної речовини, наприклад, непокритих гранул, гранулятів або порошку.

Згідно з іншою формою виконання винаходу застосовують композиції, які містять активну речовину в матриці. Ці так звані матричні композиції вивільнюють активну речовину дифузією та/або ерозією.

Переважно ці композиції існують у формі таблеток або у формі кількох таблеток, які можуть

бути інкапсульовані. Таблетки можуть бути покриті оболонкою або лаком.

Такі матричні композиції одержують, наприклад, змішуванням компонентів та прямим таблетуванням або сухою чи вологою грануляцією з подальшим таблетуванням.

Масове співвідношення активної речовини та загальної маси матричної композиції в цих нових композиціях становить від 1:1 до 1:200, переважно від 1:2 до 1:40.

Вміст агента, що утворює матрицю, становить переважно від 10 до 70% (м/м) від маси композиції.

Як агент, що утворює матрицю, можуть бути використані розчинні у воді, здатні до набухання у воді або нерозчинні у воді речовини. Переважно нові композиції містять один або кілька здатних до набухання полімерів.

Крім того, переважними в рамках даного винаходу є композиції лікарських засобів, які містять розчинні у воді полімери, які утворюють гідрогель, причому ці полімери мають номінальну в'язкість щонайменше 15мПа/с, переважно щонайменше 50мПа/с (як 2%-ний розчин при 20°C).

Як розчинні у воді або здатні до набухання полімери, що утворюють матрицю, використовують переважно гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), гідроксипропілцелюлози (ГПЦ), гідроксипропілцелюлози (МЦ), етилцелюлози, інші алкілцелюлози, гідроксиалкілцелюлози та гідроксиалкілметилцелюлози, карбоксиметилцелюлози натрію (NaКМЦ), альгірати, галактоманани, такі як, наприклад, гуар та камедь плодів рожкового дерева, ксантани, поліетиленоксиди, поліакрилові кислоти, поліметакрилові кислоти, похідні поліметакрилових кислот, полівінілові спирти (ПВС), частково омилені полівінілацетат (ПВАц), полівінілпіролідон (ПВП), агар, пектин, гумі-арабік, трагант, желатини, крохмаль або похідні крохмалю та суміші цих речовин.

Особливо переважно використовують ГПМЦ.

При цьому матричні композиції згідно з винаходом повинні містити переважно щонайменше 10% речовини типу гідроксипропілметилцелюлоза, номінальна в'язкість якої (визначена як 2%-ний розчин при 20°C) становить щонайменше 15мПа/с, переважно щонайменше 50мПа/с. Переважно використовують речовини типу ГПМЦ, ступінь заміщення метоксигруп в яких становить від 16,5 до 30%, особливо переважно від 19 до 30%, а ступінь заміщення гідроксипропоксигруп становить від 4 до 32%, особливо переважно від 4 до 12%.

Крім того, в матричних композиціях також можуть бути використані нерозчинні у воді речовини як агенти, що утворюють скелет, наприклад, ненасичені або насичені/гідровані жирні кислоти, а також їх солі, естери або аміді, моно-, ди- або тригліцериди жирних кислот, воски, кераміди, похідні холестеролу та суміші цих речовин.

Композиції даного винаходу можуть містити звичайні допоміжні речовини для таблетування, такі як, наприклад, високодисперсний діоксид кремнію (Aerosil®), стеарат магнію, тальк, ПВП, лактозу або мікрокристалічну целюлозу. У випадку

лактози та мікрокристалічної целюлози їх кількість становить, як правило, від 10 до 50%, у випадку стеарату Mg - від 0,5 до 3% та у випадку високодисперсного діоксиду кремнію - від 0,1 до 2% у перерахунку на масу таблетки.

Відповідно до особливо переважної форми виконання даного винаходу в матрицю вводять речовини, які контролюють значення рН матриці. Завдяки застосуванню таких допоміжних речовин, які модифікують значення рН, та/або завдяки застосуванню речовин, які при збільшенні значення рН розпадаються або виділяються з матриці і таким чином підвищують пористість або здатність до проникнення матриці та/або сприяють ерозії матриці, вдається при застосуванні цих переважних форм даного винаходу досягти майже рН-незалежного вивільнення.

Як допоміжні речовини, які можуть бути застосовані у матричних композиціях згідно з винаходом для досягнення якомога більш рН-незалежного вивільнення, використовують, наприклад, такі речовини, як: яблучна кислота, L-аргінин, аскорбінова, аспарагінова, бензолсульфонова, бензойна, бурштинова кислота, фталати целюлози, зокрема фталат ацетату целюлози та фталат гідроксипропілметилцелюлози, сукцинати целюлози, зокрема сукцинат ацетату целюлози та ГПМЦАС, лимонну, етансульфонову, 2-гідроксиетансульфонову, фумарому, глюконову, глюкуронову, глутамінову кислоту, гідротартрат калію, малеїнову, малонову, метансульфонову кислоту, поліметакрилати (наприклад, типів Eudragit®), толуолсульфонову кислоту, трометамол, винну кислоту. Переважно використовують лимонну, бурштинову, винну кислоту, ГПМЦАС та поліметакрилати (наприклад, Eudragit® L). Якщо ці речовини входять до складу матричних композицій згідно з винаходом, то їх вміст становить, як правило, від 10 до 50% (м/м) у перерахунку на загальну масу матриці.

Матриця, що містить активну речовину, може також існувати у спеціальних геометричних формах, особлива форма та поверхня матриці яких впливають на вивільнення активної речовини. Поверхню матриці можна контролювати, наприклад, пресуванням до певних форм (наприклад, круглих таблеток) та/або нанесенням лакового покриття на поверхню або нанесенням захисних шарів за допомогою багатошарового пресу.

Композиції з різними показниками вивільнення можуть бути об'єднані в одну лікарську форму, наприклад, в багатошарових таблетках або в таблетках типу оболонка-ядро. Таким чином за допомогою багатошарових таблеток, які мають шар швидкого вивільнення, або за допомогою таблеток типу оболонка-ядро, оболонка яких характеризується швидким вивільненням, вдається досягти контрольованого вивільнення згідно з винаходом з високим показником початкового вивільнення активної речовини, а за допомогою таблеток типу оболонка-ядро, ядро яких характеризується швидким вивільненням, вдається досягти прискореного кінцевого вивільнення активної речовини (пізній спалах).

Інший вид форм застосування з контрольова-

ним вивільненням активної речовини згідно з винаходом характеризується тим, що активну речовину шляхом розплавлення вводять у матрицю, яка складається з однієї або кількох фізіологічно прийнятних допоміжних речовин. Вивільнення активної речовини з цих так званих розплавлених екструдатів відбувається шляхом дифузії та/або ерозії. Переважно ці композиції існують у формі гранулятів, гранул або таблеток. Форми, одержані екструзією у розплаві, зокрема гранули та грануляти, можуть бути перетворені на інші лікарські форми, наприклад, інкапсулюванням або таблетуванням, в разі необхідності, при додаванні фармацевтично прийнятних допоміжних речовин. Крім того, розплавлені екструдати згідно з винаходом можуть бути подрібнені та після цього у цій подрібненій формі використані для одержання інших форм застосування, таких як, наприклад, матричні таблетки. Подальша переробка включає також комбінування композицій з різним вивільненням лікарських речовин, наприклад, частинок з пролонгованим та швидким вивільненням, в одну форму застосування. Розплавлені екструдати та/або одержувані з них лікарські форми можуть бути покриті оболонкою або лаком.

Одержання розплавлених екструдатів здійснюють змішуванням активної речовини із щонайменше однією здатною до розплавлення фізіологічно прийнятною допоміжною речовиною (носієм) та, в разі необхідності, іншими звичайними фармацевтичними добавками, розплавленням при температурі від 50 до 250°C, переважно від 60 до 200°C, литтям під тиском або екструзією та формуванням. При цьому змішування компонентів можна здійснювати як перед розплавленням, так і в процесі розплавлення, або розплавляти частину компонентів, а іншу частину примішувати у цей розплав. Суміш носія, активної речовини та, в разі необхідності, існуючих добавок після розплавлення стає здатною до термопластичного формування та може бути піддана екструзії. Формування суміші можна здійснювати численними методами, наприклад, гарячим гранулюванням, холодним гранулюванням, каландруванням двома формувальними валками, екструзією та формуванням пластичного штрангу, наприклад, між двома стрічками або валками або наданням круглої форми, наприклад, перетворення на фракцію гранулювання в атмосфері повітря після розрізання штрангу.

Масове співвідношення активної речовини та загальної маси розплавленого екструдату в цих нових композиціях становить від 1:3 до 1:200, переважно від 1:4 до 1:100.

Як термопластичні носії, здатні до набухання або розчинення в фізіологічних середовищах, застосовують, наприклад: (ПВП), співполімери N-вінілпіролідону (N-ВП) та вінілових естерів, зокрема вінілацетат, співполімери вінілацетату та кротонової кислоти, частково омилений полівінілацетат, полівініловий спирт, естери целюлози, етери целюлози, зокрема метилцелюлоза та етилцелюлоза, гідроксикалкілцеллози, зокрема гідроксипропілцелюлоза, гідроксикалкілметилцелюлози, зокрема гідроксипропілметилцелюлоза та гідроксиетилметилцелюлоза, карбоксиметилце-

люлози, фталати целюлози, зокрема фталат ацетату целюлози та фталат гідроксипропілметилцелюлози, сукцинати целюлози, зокрема сукцинат ацетату целюлози та сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози, полігідроксикалкілакрилати, полігідроксикалкілметакрилати, поліакрилати та поліметакрилати (типів Eudragit®), співполімери метилметакрилату та акрилової кислоти, полілактиди, поліетиленгліколі, поліетиленоксиди та полісахариди, такі як галактоманани та альгінова кислота, а також солі лужних металів та амонію.

Переважними термопластичними допоміжними речовинами для одержання форм застосування з контрольованим вивільненням активної речовини згідно з винаходом є ГПЦ, ПВП, співполімери вінілпіролідону та вінілацетату, поліметакрилати, зокрема Eudragit® L, ГПМЦАС, поліетиленгліколі, поліетиленоксиди та їх суміші.

Як пом'якшувальні добавки (пластифікатори) для зниження температури переходу суміші в склоподібний стан можуть бути використані, наприклад, пропіленгліколь, гліцерин, триетиленгліколь, бутандіолі, пентаноли, такі як пентаеритрит, гексаноли, довго ланцюгові спирти, поліетиленгліколі, поліпропіленгліколі, поліетиленпропіленгліколі, силікони, похідні фталевої кислоти (наприклад, диметилфталат, діетилфталат, дибутилфталат), бензойна кислота та естери бензойної кислоти, інші естери ароматичних карбонових кислот (наприклад, естер тримелітової кислоти), похідні лимонної кислоти (наприклад, триетилцитрат, трибутилцитрат, ацетилтриетилцитрат), естери аліфатичних дикарбонових кислот (наприклад, діалкіладипати, естери себацінової кислоти, зокрема діетилсебацат, естери винної кислоти), моно-, ді- або триацетат гліцерину, жирні кислоти та їх похідні (наприклад, моностеарат гліцерину, ацетильовані гліцериди жирних кислот, касторова олія та інші олії природного походження, мігліол), спирти жирних кислот (наприклад, цетиловий спирт, цетилстеариловий спирт), цукор, цукрові спирти та похідні цукру (наприклад, еритритол, ізомальт, лактитол, манітол, мальтитол, мальтодекстрин, ксилітол). Концентрація пом'якшувальних речовин становить, як правило, від 0 до 35% (м/м), переважно від 0 до 20% (м/м), у перерахунку на загальну масу розплавленого екструдату.

Здатна до екструзії суміш поряд з активною речовиною, носієм та, в разі необхідності, пластифікатором може містити і інші фармацевтично прийнятні добавки, наприклад внутрішні змазки та розділювальні засоби, зовнішні змазки, елюенти, наповнювачі та адсорбенти, стабілізатори, акцептори вільних радикалів, комплексоутворювачі, антиоксиданти, фотостабілізатори, пороутворювачі, поверхнево-активні речовини, консерванти, барвники, підсолоджувачі та смакові речовини.

Критеріями оцінки придатності субстанції як допоміжної речовини є достатня термостійкість та фізіологічна сумісність.

Вміст добавок може становити до 60% (м/м) від загальної маси екструдату.

Внутрішніми змазками та розділювальними засобами можуть бути, наприклад, стеаринова кислота та стеарати, зокрема стеарат алюмінію,

кальцію та мангію, бегенат кальцію, стеарилфумарат натрію, тальк, силікони, воски, а також моно-, ди- та тригліцериди, такі як, наприклад, моностеарат гліцерину, дистеарат гліцерину, дибегенат гліцерину, моноолеат гліцерину, пальмітостеарат гліцерилу, у кількості від 0 до 10% (м/м), переважно від 0,5 до 5% (м/м), у перерахунку на загальну масу розплавленого екструдату.

Як елюенти використовують, наприклад, жири тваринного та рослинного походження, переважно у гідратованій формі, температура розплавлення яких становить щонайменше 50°C, воски (наприклад, карнаубський воск), моно-, ди- та тригліцериди (наприклад, моностеарат гліцерину, дистеарат гліцерину, дибегенат гліцерину, моноолеат гліцерину, пальмітостеарат гліцерилу), фосфатиди, зокрема лецитин, у загальній кількості від 0 до 30% (м/м), переважно від 0 до 10% (м/м), у перерахунку на загальну масу розплавленого екструдату.

Як наповнювачі застосовують такі речовини, як, наприклад, діоксид титану, оксид алюмінію, оксид магнію, кремнієва кислота та силікати, стеаринова кислота та стеарати, похідні целюлози (наприклад, метилцелюлоза), крохмаль та похідні крохмалю, цукор, цукрові спирти та похідні цукру, як правило, у кількості від 0 до 30% (м/м), переважно від 0 до 20% (м/м), у перерахунку на загальну масу розплавленого екструдату.

Переважаючим видом форм застосування з контролем вивільненням активної речовини згідно з винаходом є розплавлені екструдати, які містять допоміжні речовини, що модифікують значення рН та/або характеризуються рН-залежною розчинністю. Завдяки цим речовинам (наприклад, неодноразово описаним вище кислотам, основа, буферним речовинам та стійким до шлункового соку полімерам) вдається мінімізувати рН-залежність вивільнення варденафілу та його солей, гідратів, сольватів.

При одержання розплавлених екструдатів можуть бути одержані так звані "тверді розчини", в яких активна речовина включена в матрицю в молекулярно-дисперсній формі.

Іншим видом форм застосування з контролем вивільненням активної речовини згідно з винаходом є осмотичні системи вивільнення лікарських речовин. Загалом такі осмотичні системи відомі з рівня техніки. При цьому рушійною силою при вивільненні лікарських речовин з лікарської форми є осмотичний тиск. Докладний опис осмотичних систем наведений наприклад, в Verma R. K. et al. "Osmotic pumps in drug delivery", *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 21 (2004) 477-520 та Santus G. et al. "Osmotic drug delivery: review of the patent literature", *Journal of Controlled Release* 35 (1995) 1-21.

Осмотична система як форма виконання даного винаходу складається переважно із:

- ядра, яке містить активну речовину, в разі необхідності, гідрофільний полімерний агент набухання та, в разі необхідності, розчинну у воді речовину для виникнення осмосу, а також, в разі необхідності, інші фармацевтично прийнятні до-

поміжні речовини,

- та оболонку, яка складається із водонепроникливого матеріалу, який є непроникливим для компонентів ядра, що містить активну речовину, та має щонайменше один отвір, через який можуть бути вивільнені компоненти ядра.

Матеріал, з якого утворюється оболонка цих форм застосування з контрольованим вивільненням активної речовини згідно з винаходом, є напівпроникливим, тобто пропускає воду, водну середу та біологічні рідини та не пропускає або практично не пропускає компоненти ядра, крім того, він є придатним для плівкоутворення. Селективний напівпроникливий матеріал оболонки не розчиняється в рідинах, що містяться в організмі, не піддається ерозії, не руйнується в ШКТ-тракті та виділяється, не змінюючись, або наприкінці вивільнення характеризується біоерозією. Типові матеріали для одержання оболонок відомі з літературних джерел та описані, наприклад, в патентах US 3916899, US 3977404 та EP 0277092. Прикладами можуть бути ацетильовані похідні целюлози (естери целюлози), заміщені від одного до трьох разів ацетильними групами або заміщені від одного до двох разів ацетильними групами та ще одним відмінним від ацетилю ацетильним залишком, наприклад, ацетат целюлози, триацетат целюлози, етилкарбамат ацетату целюлози, фталат ацетату целюлози, метилкарбамат ацетату целюлози, сукцинат ацетату целюлози, диметиламіноацетат ацетату целюлози, діетиламіноацетат ацетату целюлози, етилкарбонат ацетату целюлози, хлорацетат ацетату целюлози, етилоксалат ацетату целюлози, ацетатметилсульфонат ацетату целюлози, бутилсульфонат ацетату целюлози, пропіонат ацетату целюлози, октат ацетату целюлози, лаурат ацетату целюлози, п-толуолсульфонат ацетату целюлози, бутират ацетату целюлози та інші похідні ацетату целюлози, а також ацетат агару та ацетат амілози. Як напівпроникливі матеріали мембрани придатними є також етилцелюлоза, співполімери алкіленоксиду та алкілгліцидилового етеру, полімерні епоксиди, полігліколи та похідні полімолочної кислоти. Крім того, можуть бути застосовані нерозчинні у воді акрилати, наприклад, співполімер етилового етеру акрилової кислоти та метилового етеру метакрилової кислоти. В разі необхідності, оболонка може містити також пластифікатор, наприклад, описані вище пом'якшувальні речовини, та інші добавки, наприклад, пороутворювачі. В разі необхідності, на напівпроникливу оболонку може бути нанесене світлозахисне лакове покриття, яке, наприклад, складається з ГПМЦ або ГПЦ, та придатного пластифікатора (наприклад, поліетиленгліколя) та пігментів (наприклад, діоксиду титану, оксидів заліза). Для одержання початкового дозування активної речовини, осмотична система може бути також покрита оболонкою, яка містить активну речовину, з якої активна речовина швидко вивільняється при контакті з середовищем вивільнення до початку осмотичного контрольованого вивільнення активної речовини з ядра.

Придатними здатними до набухання у воді полімерами, які можуть входити до складу ядра, є,

наприклад, поліетиленокси́ди, молекулярна вага яких становить від 100 000 до 8 000 000 (наприклад, Polyox®), ксантанова смола, співполімери вінілпіролідону та вінілацетату, полівінілпіролідони, кросповідони, зшита карбоксиметилцелюлоза натрію, зшитий карбоксиметилкрохмаль натрію, низько заміщена гідроксипропілметилцелюлоза (L-ГПЦ), полі(гідроксиалкілметакрилат) та галактомани, а також інші описані в патентах US 3865108, US 4002173, US 4207893, EP 0052917, EP 0277092 та WO 96/40080 гідрофільні полімерні агенти набування та їх суміші.

Як осмотично активні речовини, які можна додавати в ядро для індукування осмосу, придатними є практично всі розчинні у воді, фізіологічно прийнятні речовини, такі як, наприклад, вказані у фармакопеях та в "Remingtons Pharmaceutical Science" розчинні у воді речовини. Зокрема слід назвати розчинні у воді солі неорганічних та органічних кислот або неіонні органічні речовини з високою розчинністю у воді, такі як, наприклад, вуглеводи, зокрема цукор, або амінокислоти. Як приклади слід назвати деякі речовини, які включають в ядро окремо або як суміші для індукування осмосу: солі, такі як хлориди, сульфати, сульфіти, карбонати, бікарбонати, фосфати, гідрофосфати та дигідрофосфати лужних та лужноземельних металів, таких як, наприклад, натрій, літій, калій, кальцій або магній, органічні кислоти, такі як адіпінова, аскорбінова, бурштинова, лимонна, фумарова, малеїнова, винна, бензойна кислота, а також їх солі з лужними або лужноземельними металами, ацетати, пентози, такі як, наприклад, арабіноза, рибоза або ксилоза, гексази, такі як глюкоза, фруктоза, галактоза або мано́за, дисахариди, такі як сахароза, мальтоза або лактоза, трисахариди, такі як рафіноза, цукрові спирти, такі як манітол, сорбітол, мальтітол, ксилітол або інозітол, та карбаміди.

Особливо переважно застосовують хлорид натрію та карбонат натрію.

Крім того, осмотична система може містити інші фармацевтично прийнятні добавки, такі як, наприклад, внутрішні змазки та розділювальні засоби, зовнішні змазки, зв'язувальні речовини, барвники, загусники, захисні колоїди, стерилізатори та поверхнево-активні речовини.

Одержання осмотичної системи вивільнення активних речовин згідно з винаходом здійснюють стандартними методами, такими як вологе гранулювання або сухе компактування ущільнення та таблетування для одержання ядра, що містить активну речовину, та наступне органічне лакування.

Оболонка осмотичної системи має щонайменше один вихідний отвір, через який вивільнюється активна речовина, в разі необхідності, разом з іншими компонентами ядра. Отвір може бути зроблений у оболонці різними способами, наприклад, штампуванням, механічним свердлінням або лазерним свердлінням. Під "отвором" мають на увазі також матеріали, здатні до біоерозії, які виділяються із оболонки при використанні цієї форми застосування згідно з винаходом і таким чином сприяють утворенню вихідних отворів *in situ*.

Структура та одержання отворів відомі з рівня техніки та описані, наприклад, в патентах US3485770, US 3916899, US 4063064 та US 4088864.

Показник вивільнення згідно з винаходом, в першу чергу, залежить від складу та товщини напівпроникливої оболонки, виду та кількості застосовуваного, в разі необхідності, полімерного агента набування та від виду та кількості, наявної, в разі необхідності, осмотичної активної речовини, яка індукує осмос.

В іншому аспекті винаходу мова може йти про композицію, активна речовина в якій представлені у вигляді іонообмінного комплексу.

В одній формі застосування разом можуть бути використані частинки різних зазначених вище композицій (наприклад, капсули, заповнені кількома матрицями, що містять активні речовини). Крім того, в одній лікарській формі можуть бути комбіновані кілька різних форм застосування (наприклад, гранули, покриті дифузійним лаком, та матричні таблетки).

Об'єктом даного винаходу є також комбінація композицій з різними показниками вивільнення, наприклад, зі швидким та пролонгованим вивільненням, в одній лікарській формі.

Лікарські форми згідно з винаходом можуть бути покриті оболонкою та лаком, наприклад, для захисту від світла, маскуванню запаху або контролювання місця або часу початку вивільнення активної речовини.

Формою застосування з контрольованим вивільненням активної речовини згідно з винаходом є переважно композиція, в якій максимальний рівень в крові (C_{max}) після застосування порівняно з лікарською формою швидкого вивільнення при однаковому дозуванні є значно меншим, а середній час перебування (Mean residence time, MRT) лікарської речовини в тілі порівняно з лікарською формою швидкого вивільнення при є значно більшим.

Визначення фармакокінетичних параметрів AUC, t_{max} , C_{max} та MRT здійснюють, як описано в Gibaldi M., Perrier D. "Pharmacokinetics", 2nd edition. Marcel Dekker, New York, 1982 та в Rowland M., Tozer T. N. "Clinical Pharmacokinetics and Applications", Lea & Febiger, Philadelphia, 1980.

Даний винахід включає також застосування нових галенових форм застосування для одержання лікарських засобів, призначених для лікування та/або запобігання захворювань людей та тварин.

Загалом при пероральному застосуванні на людини переважним виявилось дозування від приблизно 1 до 100мг, переважно від приблизно 2 до 50мг. Дозування нових форм застосування може поступово зростати, тобто прогресивно збільшуватися через певний проміжок часу (наприклад, 2-10 днів). Застосування нової композиції можна також здійснювати протягом кількох днів, наприклад, щоденно або у іншому чітко визначеному часовому ритмі.

Нові форми застосування згідно з винаходом є придатними для профілактики та/або лікування захворювань, при яких ефективним є збільшення

концентрації cGMP, тобто захворювань, пов'язаних з регульованими cGMP процесами (які англійською мовою часто називають як 'cGMP-related diseases').

Нові форми застосування інгібітору PDE 5 варденафілу з контрольованим вивільненням можуть бути використані в лікарських засобах для лікування серцево-судинних захворювань, наприклад, для лікування та/або профілактики артеріальної гіпертонії, неврональної гіпертонії, стабільної та нестабільної стенокардії, периферійної та серцевої ангіопатії, аритмії, для лікування тромбоемболічних захворювань та ішемії, таких як інфаркт міокарда, церебральні ішемії, періодичні ішемічні напади, стенокардія, первинна легенева гіпертензія, вторинна легенева гіпертензія, легенева артеріальна гіпертензія, портолегенева гіпертензія, гепатолегеневий синдром, пульмональна гіпертонія, викликана медикаментами, такими як амфетаміни, "інтерстиціальний легеневий процес", пульмональна гіпертензія, пов'язана з ВІЛ, тромбоемболічна легенева гіпертензія, легенева гіпертензія у дітей та немовлят, легенева гіпертензія, викликана кисневим голодуванням (висотна хвороба), COPD, емфізема, хронічна астма, легенева гіпертонія, обумовлена муковісцидозом, недостатність правого шлуночку серця, недостатність лівого шлуночку серця та повна недостатність, периферійні порушення місцевого кровообігу, для запобігання рестенозам після тромболітичної терапії, чреزشкірної трансліюмінальної ангіопластики (РТА), чреزشкірної трансліюмінальної коронарної ангіопластики (РТСА), шунтування, для лікування церебрально-васкулярних захворювань, для лікування та/або профілактики захворювань сечостатевої системи, таких як гіпертрофія передміхурової залози, нетримання, а також зокрема для лікування та/або профілактики еректильної дисфункції, передчасної еякуляції, доброякісної гіперплазії передміхурової залози, сексуальної дисфункції у жінок та порушення сексуального збудження у жінок.

Крім того, інша форма виконання винаходу стосується застосування нової форми застосування інгібітору PDE 5 варденафілу з контрольованим вивільненням активної речовини для одержання лікарського засобу для лікування та/або профілактики порушень сприйняття, здатності концентрування, вивчення та/або запам'ятовування, зокрема при виникненні порушення внаслідок слабоумства. Нові композиції згідно з винаходом є особливо придатними для покращення сприйняття, здатності концентрування, вивчення та/або запам'ятовування внаслідок когнітивних порушень, які, наприклад, виникають зокрема при ситуаціях/захворюваннях/синдромах, таких як "Mild cognitive impairment" (легке погіршення пізнавальної здатності), порушенні здатності вивчення та запам'ятовування у людей похилого віку, втраті пам'яті у людей похилого віку, васкулярному слабоумстві, черепно-мозковій травмі, серцевому нападі, слабоумстві, яке виникає внаслідок апоплексичного удару ("post stroke dementia"), посттравматичній черепно-мозковій травмі, загальних порушеннях здатності концентрування, порушенні

здатності концентрування у дітей з проблемами вивчення та запам'ятовування, хворобі Альцгеймера, слабоумстві з тільцями Льюїса, слабоумстві та дегенерації фронтальної долі, включаючи синдром Піка, хворобі Паркінсона, прогресивному паралічі, слабоумстві та кортикобазальній дегенерації, аміотрофному латеральному склерозі (ALS), хворобі Хантінгтона, розсіяному склерозі, таламічній дегенерації, слабоумстві Кройцфельда-Якоба, при слабоумстві внаслідок ВІЛ, шизофренії, шизофренії та слабоумстві або психозі Корсакова.

Нові форми застосування інгібітору PDE 5 варденафілу також можуть бути застосовані для лікування та/або профілактики псоріазу, раку, захворюваннях сечового міхура, здатності до перенесення нітратів, прееклампсії, облісіння, болів, погіршення слуху, вушного шуму або ниркового синдрому.

Нові композиції інгібітору PDE 5 варденафілу також можуть бути застосовані для лікування та/або профілактики захворювань очей, таких як глаукома, центральна ретинальна або задня окклюдія артерії, центральна ретинальна окклюдія вени, оптична невропатія, така як передня ішемічна оптична невропатія та глаукоматозна оптична невропатія, а також плямистої дегенерації.

Нові композиції інгібітору PDE 5 варденафілу також можуть бути застосовані для одержання лікарських засобів для лікування та/або профілактики серцево-судинних захворювань, діабету, інсулінової залежності, гіперглікемії, панкреатиту, діабетичного парезу шлунку, діабетичної нефропатії, діабетичної невропатії, діабетичної ретинопатії, діабетичної гангрені, діабетичного гломерулосклерозу, діабетичної дерматопатії, діабетичної артропатії, діабетичної катаракти, для лікування порушень перистальтики шлунку та стравоходу, остеопорозу, безпліддя у жінок, передчасних полохів, цирозу печінки, гострої та хронічної ниркової недостатності, кістозного фіброзу, бронхіту та алергійного риніту.

Нові композиції інгібітору PDE 5 варденафілу також можуть бути застосовані для лікування та/або профілактики серцевої ішемії, для досягнення або покращення ефекту "передпідготовки", для лікування інфаркту міокарду та порушень реперфузії, особливо після інфаркту міокарду, для лікування безпліддя у чоловіків, синдрому Рейно, кульгавості, хвороби Пейроні, для лікування фіброзних захворювань, артеріосклерозу, для покращення рухомості сперми, для лікування депресії, лейкемії (наприклад, хронічної лімфоцитарної лейкемії), для лікування приапізму, для лікування злипання та накопичення тромбоцитів при нирковій ішемії, для підтримки та сприяння регенерації печінки після хірургічної резекції або у випадку раку печінки, для уповільнення скорочення мускулатури стравоходу (наприклад, при спазмах стравоходу), для лікування ахалазії, безпліддя у жінок та порушення менструального циклу, для лікування захворювань печінки, таких як цироз печінки, для лікування вовчанки, гіпертензивної систематичної червоної вовчанки, склеродермії, для лікування розсіяного склерозу, ревматоїдного артриту, алергії, аутоімунних захворювань, остеопорозу, кахек-

сії, полікістозного синдрому, запалень кишечника, наприклад, Morbus Crohn та Colitis ulcerosa, гіперліпідемії та дисліпідемії, для сприяння росту та підвищення здатності до виживання овоцитів, зиготи, ембріону або плоду, для підвищення ваги у недоношених дітей, для покращення вироблення молока у ссавців, особливо людей, для лікування мігрені, нетримання, гострої та хронічної ниркової недостатності, гломерулярних захворювань, нефриту, тубулярних захворювань, гломерулопатії, облісіння, амнезії, втрати свідомості, аутизму, дефектів мовлення, синдрому Леннокса та епілепсії.

Крім того, застосування нових композицій згідно з винаходом підсилює дію речовин, таких як, наприклад, EDRF (Endothelium derived relaxing factor - ендотеліальний релаксуючий фактор), ANP (atrial natriuretic peptide - атріальний натрійуретичний пептид), нітрозозодилатори та всіх інших речовин, які іншим чином підвищують концентрацію cGMP, ніж інгібітори фосфодіестерази.

Нові форми застосування інгібітору PDE 5 варденафілу також можуть бути застосовані у комбінації з іншими активними речовинами лікарських засобів. Переважними при цьому є, наприклад, інгібітори редуктази HMG-CoA (наприклад, симва-статин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин, правастатин, ітавастатин), інгібітори CETP (наприклад, торцетрапіб, JTT-705), інгібітори ACE (наприклад, еналаприл, каптоприл, беназеприл, кілазаприл, фосиноприл, квінаприл, лісинаприл, раміприл), PPARα-агоністи (наприклад, фенофібрат, безафібрат, GW 590735), PPARγ-агоністи (наприклад, росиглітазон), інгібітори редуктази альдозо, езетимибі, інгібітори накопичення тромбоцитів (наприклад, аспірин, клопідогрель, тиклопідин, дипіридамо), інгібітори тромбіну (наприклад, ксимелатран, мелагатран, бівалірудин, клексан), бета-блокатори (наприклад, пропранолол, атенолол), діуретики (наприклад, фуросемід), інсулін та похідні інсуліну, а також перорально ефективні гіпоглікемічні активні речовини. Інсулін та похідні інсуліну включають також інсулін тваринного, людського або біотехнологічного походження, а також його суміші. Крім того, нові форми застосування інгібітору PDE 5 варденафілу також можуть бути застосовані у комбінації з сульфонілкарба-мидами (наприклад, толбутамідом, глібенкламідом, глімепіридом, гліпізидом або гліклазидом), похідними бігуаніду (наприклад, метформіном), інгібіторами альфа-глюкозидази (наприклад, міглітолом або акарбозою), меглітинідами (наприклад, репа-глінідом, натеглінідом), активними речовинами проти загального ожиріння (наприклад, орліста-том, сибутраміном), GPCR-антагоністами (на-приклад, тірофібаном, абциксимабом), фактором Ха-інгібіторів (наприклад, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, BAY 597939), антагоністами кальцію (напри-клад, ніфедипіном, амлодипіном, верапамілом, дилтіаземом), антагоністами альфа 1-рецепторів, AII-антагоністами ангіотензину (наприклад, канде-сартаном, ласартаном, валсартаном, телмісартаном), іншими інгібіторами PDE 5 (наприклад, сил-денафілом, тадалафілом) або іншими активними речовинами для лікування еректильної дисфункції (наприклад, апоморфіном).

Для одержання нових композицій Зінгібітору PDE 5 варденафілу поряд з тригідратом гідрохло-риду та його поліморфними, кристалічними та аморфними формами можуть бути використані інші фізіологічно прийнятні солі варденафілу, а також сам варденафіл. Фізіологічно прийнятними солями можуть бути солі варденафілу та неоргані-чних або органічних кислот. Переважними є солі неорганічних кислот, таких як, наприклад, соляна, бромводнева, фосфорна або сірчана кислота, або солі органічних карбонових або сульфонових кис-лот, таких як, наприклад, оцтова, малеїнова, фу-марова, яблучна, лимонна, винна, молочна, бен-зойна або метансульфонова кислота, етансульфонова, фенілсульфонова, толуолсуль-фонова або нафталіндисульфонові кислоти. За-стосування цих солей та їх поліморфних, кристалі-чних та аморфних форм, а також застосування поліморфних, кристалічних та аморфних форм варденафілу для одержання нових форм застосу-вання з контрольованим вивільненням активної речовини також є об'єктом даного винаходу.

Нова композиція згідно з винаходом може мі-стити варденафіл та його солі і гідрати. В рамках винаходу під гідратами розуміють такі сполуки, які у кристалі містять воду. Такі сполуки можуть мі-стити один або кілька, як правило, від одного до шести еквівалентів води. Гідрати можуть бути одержані, наприклад, кристалізацією відповідної сполуки з води або розчинника, що містить воду.

Нова композиція даного винаходу може місти-ти варденафіл та його солі і сольватами. В рамках винаходу під сольватами розуміють такі сполуки, які у кристалі містять фізіологічно прийнятний роз-чинник.

Наведені нижче приклади унаочнюють вина-хід, не обмежуючи обсяг його охорони:

Приклад 1: Дифузійні гранули

а) Одержання покритих активною речовиною гранул

Застосовувані речовини	Вміст в мг/20мг
Варденафілу гідрохлориду	
тригідрат подрібнений (вар-денафілу HCl тригідрат под-рібнений) ^a	23,7
Гідротартрат калію	40,0
Нейтральні гранули ^b	29,3
ГПМЦ 15мПа/с	7,0
(вода) ^c	(200)

^a Кількість активної речовини на 20мг варде-нафілу

^b Таблетки сахарози

^c Допоміжну речовину в процесі видалають; кі-лькість залежить від загальної кількості композиції

Нейтральні гранули покривають дисперсією, що складається із подрібненої активної речовини, ГПМЦ, гідротартрату калію та води, в грануляторі з псевдозрідженим шаром за допомогою млина Вурстера.

б) Нанесення лакового покриття на гранули

Застосовувані речовини	Вміст в мг/20мг
Гранули активної речовини	100,0
Етилцелюлоза ^a	6,0
ГПМЦAS ^b	4,0
Триетилцитрат	2,0

(вода)^c (88,0)
^a Суха речовина Aquacoat ECD 30
^b Сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози Aqoat AS-LF
^c Допоміжну речовину в процесі видаляють; кількість залежить від загальної кількості композиції
 Нанесення лакового покриття на гранули, що містять активну речовину, здійснюють розбризку-

ванням дисперсії, що складається із дисперсії етилцелюлози, ГПМЦАС, ТЕС та води, в грануляторі з псевдозрідженим шаром (за допомогою млина Вурстера). Після цього покриті гранули відпалюють при температурі від 40 до 90°C для підвищення стабільності при зберіганні композиції, після чого гранули інкапсулюють.

Приклади 2-19: Одношарові матричні таблетки

Застосовувані речовини	Приклад 2 Кількість в мг	Приклад 3 Кількість в мг	Приклад 4 Кількість в мг
Варденафілу HCl тригідрат подрібнений ^a	23,7	23,7	23,7
ГПМЦ 100	150	-	-
ГПМЦ 400	-	150	-
Гідроксипропілцелюлоза ^b	-	-	150
Мікрокристалічна целюлоза	63,8	63,8	63,8
Стеарат магнію	2,5	2,5	2,5

^a Кількість активної речовини на 20мг варденафілу

^b Тип М

Застосовувані речовини	Приклад 5 Кількість в мг	Приклад 6 Кількість в мг	Приклад 7 Кількість в мг
Варденафілу HCl тригідрат подрібнений ^a	23,7	23,7	23,7
ГПМЦ 4000	100	-	-
ГПМЦ 15000	-	90	-
ГПЦМ 100000	-	-	80
Мікрокристалічна целюлоза	59,5	-	-
Лактоза ^b	-	84,3	-
Високодисперсний діоксид кремнію	2,0	-	-
Стеарат магнію	4,8	2,0	2,0

^a Кількість активної речовини на 20мг варденафілу

^b Таблетоза 100

Приклад одержання 2-7:

Складові одношарових матричних таблеток змішують, за винятком стеарату магнію та, в разі необхідності, діоксиду кремнію. Потім примішують стеарат магнію та, в разі необхідності, діоксид

кремнію. Після цього порошкову суміш таблетують (форма: кругла 8мм). Одержані таблетки можуть бути покриті лаком або оболонкою, наприклад, для захисту від світла або для уповільнення вивільнення активної речовини.

Застосовувані речовини	Приклад 8 Кількість в мг	Приклад 9 Кількість в мг	Приклад 10 Кількість в мг
Варденафілу HCl тригідрат подрібнений ^a	23,7	23,7	23,7
Співполімер метакрилової кислоти Тип С ^b	100	-	-
ГПМЦАС ^c	-	100	-
Фталат ацетату целюлози (CAP)	-	-	100
ГПМЦ 1500	123,3	123,3	123,3
Мікрокристалічна целюлоза	50,0	50,0	50,0
Стеарат магнію	3,0	3,0	3,0

^a Кількість активної речовини на 20мг варденафілу

^b Eudragit® L 100-55

^c Сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози, Aqoat AS-LF

Застосовувані речовини	Приклад 11 Кількість в мг	Приклад 12 Кількість в мг	Приклад 13 Кількість в мг
Варденафілу HCl тригідрат подрібнений ^a	23,7	23,7	23,7
Лимонна кислота	100	-	-
Бурштинова кислота	-	100	-
Винна кислота	-	-	100
ГПМЦ 4000	130	130	130
Мікрокристалічна целюлоза	59,5	59,5	59,5
Високодисперсний діоксид кремнію	2,0	2,0	2,0
Стеарат магнію	4,8	4,8	4,8

^a Кількість активної речовини на 20мг варденафілу

Застосовувані речовини	Приклад 14 Кількість в мг	Приклад 15 Кількість в мг	Приклад 16 Кількість в мг
Варденафіл подрібнений	20,0	-	-
Варденафілу дигідрат подрібнений ^a	-	21,5	-
Варденафілу димезилат моногідрат подрібнений ^a	-	-	28,6
ГПЦМ 4000	110	110	115
Винна кислота	100	100	100
Авіцел	63,0	63,0	79,9
Високодисперсний діоксид кремнію	2,0	1,0	2,0
Стеарат магнію	5,0	4,5	4,5

^a Кількість активної речовини на 20мг варденафілу

Застосовувані речовини	Приклад 17 Кількість в мг	Приклад 18 Кількість в мг	Приклад 19 Кількість в мг
Варденафілу HCl тригідрат подрібнений ^a	11,85 ^a	35,6 ^b	47,4 ^c
Винна кислота	70	150	150
ГПМЦ 4000	100	120	120
Мікрокристалічна целюлоза	43,15	86,4	74,6
Високодисперсний діоксид кремнію	1,5	2,0	2,0
Стеарат магнію	3,5	6,0	6,0

^a Кількість активної речовини на 10мг варденафілу

^b Кількість активної речовини на 20мг варденафілу

^c Кількість активної речовини на 30мг варденафілу

Приклад одержання 8-19

Складові одношарових матричних таблеток змішують, за винятком стеарату магнію, та, в разі необхідності, діоксиду кремнію. Потім суху суміш гранулюють, ущільнюючи валками, та після при-

мішування стеарат магнію і, в разі необхідності, діоксид кремнію таблетують. Одержані таблетки можуть бути покриті лаком або оболонкою, наприклад, для захисту від світла або для уповільнення вивільнення активної речовини.

Приклади 20-25: Двошарові таблетки

Застосовувані речовини	Приклад 20 Кількість в мг	Приклад 21 Кількість в мг	Приклад 22 Кількість в мг
Шар швидкого вивільнення Варденафілу HCl тригідрат подрібнений ^a	11,85	11,85	11,85
Мікрокристалічна целюлоза	105	105	105
Кросповідон	6,25	6,25	6,25
Високодисперсний діоксид кремнію	0,63	0,63	0,63
Стеарат магнію	1,25	1,25	1,25
Шар уповільненого вивільнення Варденафілу HCl тригідрат подрібнений ^b	23,7	23,7	23,7
Винна кислота	100	100	100
ГПМЦ 50	30	-	-
ГПМЦ 4000	30	85	130,0
Мікрокристалічна целюлоза	109,8	84,8	59,5
Високодисперсний діоксид кремнію	2,0	2,0	2,0
Стеарат магнію	4,5	4,5	4,8

^a Кількість активної речовини на 10мг варденафілу^b Кількість активної речовини на 20мг варденафілу

Застосовувані речовини	Приклад 23 Кількість в мг	Приклад 24 Кількість в мг	Приклад 25 Кількість в мг
Шар швидкого вивільнення Варденафілу HCl тригідрат подрібнений ^a	5,93	5,93	5,93
Мікрокристалічна целюлоза	68,87	59,52	59,52
Кросповідон	4,0	3,5	3,5
Високодисперсний діоксид кремнію	0,4	0,35	0,35
Стеарат магнію	0,8	0,7	0,7
Шар уповільненого вивільнення Варденафілу HCl тригідрат подрібнений ^b	11,85	11,85	11,85
Винна кислота	50	70	90
ГПМЦ 4000	100	100	-
ГПМЦ 15000	-	-	100
Мікрокристалічна целюлоза	43,15	43,15	43,15
Високодисперсний діоксид кремнію	1,5	2,0	2,0
Стеарат магнію	3,5	4,5	4,8

^a Кількість активної речовини на 5мг варденафілу^b Кількість активної речовини на 10мг варденафілу

Компоненти шару швидкого вивільнення змішують, за винятком додаткової суміші, яку примішують пізніше (діоксид кремнію, мікрокристалічна целюлоза (приблизно 15% від загальної кількості), а також стеарат магнію) та гранулюють, ущільнюючи валками. Так само змішують і компоненти шару уповільненого вивільнення, за винятком додаткової суміші, яку примішують пізніше (діоксид

кремнію та стеарат магнію) та ущільнюють. Обидва грануляти після примішування додаткової суміші таблетують на двошаровому таблетувальному пресі (форма: кругла 10мм - приклади 20-22 та кругла 9мм - приклади 23-25). Двошарові таблетки можуть бути покриті лаком або оболонкою, наприклад, для захисту від світла.

Приклади 26-31: Розплавлені екструдати

Застосовувані речовини	Приклад 26 Кількість в мг	Приклад 27 Кількість в мг	Приклад 28 Кількість в мг
Варденафіл подрібнений	20	20	20
Гідроксипропілцелюлоза	180	180	320
Співполімер метакрилової кислоти Тип С ^a	140	140	-
Малтітол	40	-	-
Ксилітол	-	40	40
Стеарат магнію	20	20	20

^a Eudragit® L 100-55

Застосовувані речовини	Приклад 29 Кількість в мг	Приклад 30 Кількість в мг	Приклад 31 Кількість в мг
Варденафіл подрібнений	20	20	20
Гідроксипропілцелюлоза	180	80	70
ГПМЦАС ^a	160	70	-
Співполімер метакрилату амонію Тип В ^b	-	-	70
Малтітол	40	-	-
Ксилітол	-	20	-
Стеарат магнію	20	10	10
Бензойна кислота	-	-	30

^a Aqoat AS-LF^b Eudragit® RS PO

Для одержання екструдату активну речовину змішують з допоміжними речовинами. Цю суміш екструдують в екструдері при відповідній температурі (наприклад, 120-190°C). Штранги ріжуть на шматочки відповідної довжини (приблизно 2-3мм) і таким чином одержують гранули. Потім цим екструзійним гранулам, в разі необхідності, надають круглу форму. Для запобігання склеювання гра-

нул, наприклад, в процесі вивільнення, їх можна покривати дисперсією, які складається із дисперсії співполімеру етилакрилату та метилметакрилату, ГПМЦ, полісорбату, стеарату магнію та води, в грануляторі з псевдозрідженим шаром за допомогою млина Вурстера. Після цього екструдати можуть бути інкапсульовані.

Приклади 32-34: Осмотичні системи (двошарові)

Застосовувані речовини	Приклад 32 Кількість в мг	Приклад 33 Кількість в мг	Приклад 34 Кількість в мг
Шар активних речовин			
Варденафіл подрібнений	22,0	-	-
Варденафілу дигідрат подрібнений ^a	-	23,7	-
Варденафілу HCl тригідрат подрібнений ^a	-	-	26,1
ГПМЦ 5	5	5	5
Поліетиленоксид	101,5	99,8	97,4
Вискодисперсний діоксид кремнію	1,0	1,0	1,0
Стеарат магнію	0,5	0,5	0,5
Осмотичний шар			
ГПМЦ 5	4	4	4
Хлорид натрію	25	25	25
Поліетиленоксид	55	55	55
Оксид заліза червоний	0,8	0,8	0,8
Стеарат магнію	0,2	0,2	0,2
Осмотична мембрана			
Ацетат целюлози	28,5	28,5	28,5
Поліетиленгліколь 3350	1,5	1,5	1,5

^a Кількість активної речовини на 22мг варденафілу; вкл. 10% надлишку, який після повного вивільнення залишається в лікарському засобі

Із компонентів шару активних речовин та осмотичного шару сухою грануляцією та таблетуванням одержують двошарові таблетки (форма: кругла 8мм). Ці таблетки покривають сумішшю ацетату целюлози та поліетиленгліколю в ацето-

новому розчині. Таблетки відповідним чином центрують. Після цього на таблетки можна ще раз нанести покриття, наприклад, світлозахисним лаком.

Приклади 35-37: Осмотичні системи (одношарові)

Застосовувані речовини	Приклад 35 Кількість в мг	Приклад 36 Кількість в мг	Приклад 37 Кількість в мг
Таблетка			
Варденафіл подрібнений	24,0	-	-
Варденафілу дигідрат подрібнений ^a	-	25,8	-
Варденафілу HCl тригідрат подрібнений ^a	-	-	28,4
Коповідон	40	40	40
Ксантанова смола	60	60	60
Натрійкарбоксиметилкрохмаль тип А	15	15	15
Хлорид натрію	38,5	36,7	34,1
Бікарбонат натрію	15	15	15
ГПМЦ 5	5	5	5
Лаурилсульфат натрію	0,5	0,5	0,5
Вискодисперсний діоксид кремнію	1,0	1,0	1,0
Стеарат магнію	1,0	1,0	1,0
Осмотична мембрана			
Ацетат целюлози	13,3	13,3	13,7
Поліетиленгліколь 3350	0,7	0,7	1,7

^a Кількість активної речовини на 22мг варденафілу; вкл. 20% надлишку, який після повного вивільнення залишається в лікарському засобі

Ксантанову смолу, хлорид натрію, бікарбонат натрію, натрійкарбоксиметилкрохмаль та коповідон змішують, після чого гранулюють водною дисперсією активної речовини, ГПМЦ та лаурилсульфату натрію. Гранулят змішують зі стеаратом магнію та колоїдним діоксидом кремнію та таблетують (фарма: кругла 8мм). Ці таблетки покривають сумішшю ацетату целюлозу та поліетиленгліколю в ацетоновому розчині. Таблетки відповідним чином центрують. Після цього на таблетки можна ще раз нанести покриття, наприклад, світлозахисним лаком.

Приклад 38: Дослідження вивільнення

Вивільнення активних речовин з двох композицій згідно з винаходом (приклад 5 та приклад 13) досліджують в лопатній мішалці "Apparatur 2" USP 28-NF 23 (The United States Pharmacopoeia USP 28 2005) при температурі $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ та швидкості обертання 75об./хв, занурюючи в середовища з різними значеннями рН. Як середовища вивільнення використовують 900мл 0,1М соляної кислоти (рН приблизно 1,1), буферний ацетатний розчин при значенні рН 4,5 відповідно до USP (одержання 1 літру цього буферного розчину: 2,99г тригідрату ацетату натрію та 14мл 2N оцтової кислоти до 1000мл розчиняють у демінералізованій воді. В разі необхідності, значення рН регулюють гідроксидом натрію або 2N оцтовою кислотою до $4,5 \pm 0,05$) та фосфатним буферним розчином при значенні рН 6,8 та 0,1%

(м/об.) лаурилсульфатом натрію (одержання 1 літру цього буферного розчину: 2,747г дигідрату гідроортофосфату динатрію, 0,475г моногідрату лимонної кислоти та 10г розчину лаурилсульфату натрію 10% (м/м) до 1000мл розчиняють у демінералізованій воді. Значення рН регулюють гідроксидом натрію або ортофосфорною кислотою до $6,8 \pm 0,05$). Із середовища вивільнення відфільтровують проби, які повинні свідчити про те, що всі домішки були видалені, а розчинену в середовищі кількість активної речовини визначають ВЕРХ із УФ-ВІД-детектуванням. Визначену таким чином кількість активної речовини перераховують у мас. % витратної кількості.

Вивільнення активної речовини в % через певний час показано на фіг. 1 (композиція з прикладу 5) та фіг. 2 (композиція з прикладу 13).

Фігури показують, що у випадку двох композицій мова йде про форми застосування з контрольованим вивільненням активної речовини, в яких було досягнуто описане вище вивільнення активної речовини згідно з винаходом. Композиція з прикладу 13, вивільнення активної речовини з якої показано на фіг. 2, представляє собою переважну форму виконання винаходу, оскільки у випадку цієї форми застосування шляхом використання кислоти вдається значно зменшити залежність від рН порівняно з композицією прикладу 5 без використання добавок, які модифікують значення рН, вивільнення яких показано на фіг. 1.

Порівняльні приклади А та В:

Застосовувані речовини	Порівняльний приклад 1 Кількість в мг	Порівняльний приклад 2 Кількість в мг
Варденафілу НСІ тригідрат подрібнений ^a	23,7	23,7
Гідроксипропілцелюлоза ^b	25	-
ГПМЦ 100000	-	150
Винна кислота	100	-
Мікрокристалічна целюлоза	65,8	40,8
Високодисперсний діоксид кремнію	2,0	2,0
Стеарат магнію	3,5	3,5

^a Кількість активної речовини на 20мг варденафілу^b Тип L

Одержання сполук з порівняльних прикладів 1 та 2:

Компоненти матричних таблеток змішують, за винятком діоксиду кремнію та стеарату магнію. Діоксид кремнію та стеарат магнію примішують як додаткову суміш. Потім порошкову суміш таблетують (форма: кругла 8мм).

У випадку порівняльних прикладів 1 та 2 йдеться про композиції, середній показник вивільнення яких становить 80% за менш ніж 2 години (порівняльний приклад 1) або середній показник вивільнення становить 80% за менш ніж 24 години (порівняльний приклад 2). Ці композиції, не заявлені у винаході, на відміну від форм застосування згідно з винаходом, середній показник вивільнення

яких становить від 80% за 2 години до 80% за 24 години, виявилися непридатними для вирішення проблем рівня техніки. Так, наприклад, через надто високий середній показник вивільнення сполуки з порівняльного прикладу 1 не вдається значно подовжити експозицію та тривалість дії у порівнянні з композиціями рівня техніки. Крім того, при застосуванні цієї композиції (порівняльний приклад 1) не вдається також досягти незмінного рівня речовин в крові та уникнути піків. Навпаки, надто низький середній показник вивільнення сполуки з порівняльного прикладу 2 призводить до зниження біодоступності, в результаті чого неможливо досягти рівня в крові, достатнього для досягнення бажаних клінічних ефектів.

Порівняльний приклад 3 та 4: Фармакокінетичні параметри варденафілу після перорального застосування таблетки швидкого вивільнення згідно з рівнем техніки

Параметри	Порівняльний приклад 3 Дозування 10мг	Порівняльний приклад 4 Дозування 20мг
AUC [мкг·год/л]	28,8	70,0
C _{max} [мкг/д]	7,03	18,5
t _{max} [год]	0,88	0,99
Середній час утримування	5,00	4,69

Приклад 39-41: Фармакокінетичні параметри варденафілу після перорального застосування композиції згідно з винаходом з контрольованим вивільненням та низьким початковим вивільненням (дозув. 20мг)

Параметри	Приклад 39	Приклад 40	Приклад 41
AUC [мкг·год/л]	78,8	64,4	64,5
C _{max} [мкг/д]	7,93	5,05	4,30
t _{max} [год]	4,00	6,0	6,00
Середній час утримування	8,68	11,6	12,4

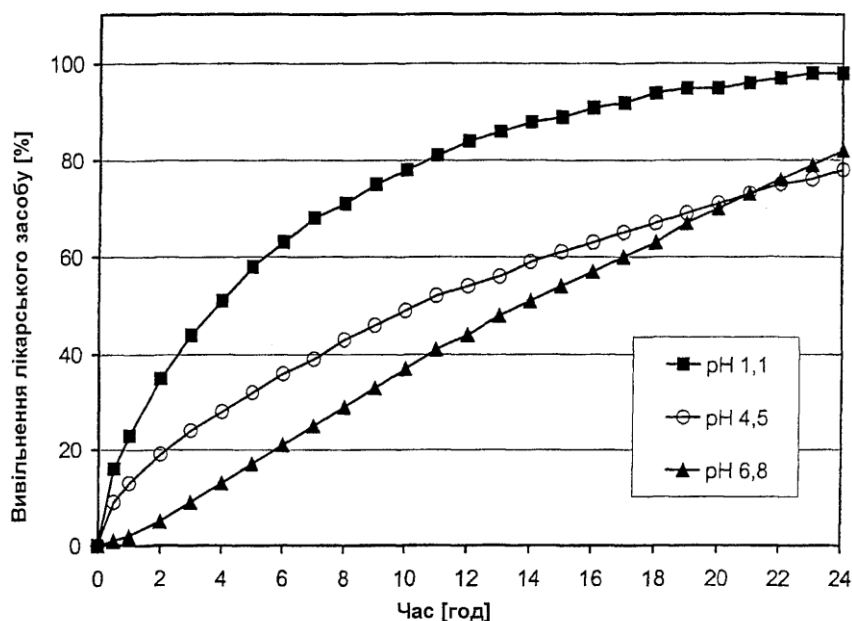
Приклад 42-44: Фармакокінетичні параметри варденафілу після перорального застосування композиції згідно з винаходом з контрольованим вивільненням та високим початковим вивільненням (дозув. 30мг)

Параметри	Приклад 42	Приклад 43	Приклад 44
AUC [мкг·год/л]	119	105	108
C _{max} [мкг/д]	15,6	12,7	11,6
t _{max} [год]	1,5	1,0	1,0
Середній час утримування	7,7	9,4	9,9

Приклади показують, що за допомогою форм застосування з контрольованим вивільненням активної речовини згідно з винаходом можна значно збільшити час перебування варденафілу в тілі порівняно з часом перебування, який одержують в результаті застосування відомих з рівня техніки композицій з швидким вивільненням активної речовини (порівняльні приклади 3 та 4). Вказані в прикладах 39-41 кінетичні параметри варденафілу після застосування композицій лікарських засобів згідно з винаходом з відносно низьким початковим вивільненням показують, що завдяки застосуванню таких композицій вдається не лише збільшити MRT, але й значно зменшити c_{\max} порівняно із застосуванням відомих з рівня техніки композицій з швидким вивільненням активної речовини (порівняльні приклади 3 та 4). Ці зміни фармакокінетичних показників MRT та c_{\max} досягають без значного

зменшення AUC, тобто біодоступність композицій з контрольованим вивільненням активної речовини та відносно незначним початковим вивільненням майже не змінюється порівняно з композицією зі швидким вивільненням активної речовини. Приклади 42-44 відображають фармакокінетичні показники після застосування композицій згідно з винаходом, які характеризують відносно високим початковим вивільненням. За допомогою цих композицій можна швидко досягти бажаного рівня в крові та додатково збільшити середній час перебування лікарської речовини в тілі порівняно з композиціями рівня техніки (порівняльні приклади 3 та 4). Справедливим для цих композицій є також той факт, що зміну фармакокінетичного показника можна здійснити при практично незмінному (нормованому дозуванням) AUC (= біодоступності).

Fig. 1



Фіг. 2

