



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89177 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/22

A61K 31/4422

A61P 9/12 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ З КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ, ЩО МІСТИТЬ ЛЕРКАНІДИПІН

1

(21) a200607294
(22) 01.12.2004
(24) 11.01.2010
(86) PCT/DK2004/000836, 01.12.2004
(31) 60/553,787
(32) 16.03.2004
(33) US
(31) PA 2003 01778
(32) 01.12.2003
(33) DK
(31) PA 2004 00249
(32) 18.02.2004
(33) DK
(46) 11.01.2010, Бюл.№ 1, 2010 р.
(72) ХОЛЬМ ПЕР, ДК, НОРЛІНГ ТОМАС, ДК
(73) РЕКОРДАТІ АЙРЛЕНД ЛІМІТЕД, ІЕ
(56) US 2003/180355 A1, 25.09.2003
WO 03/014084 A, 20.02.2003
(57) 1. Фармацевтична композиція з контрольованим вивільненням, яка містить лерканідипін або його фармацевтично прийнятну сіль як активну речовину, і фармацевтично прийнятний наповнювач, при цьому активний інгредієнт: повністю розчинений у наповнювачі, формуючи твердий розчин при температурі навколишнього середовища; або частково розчинений у наповнювачі, формуючи суміш твердої дисперсії і твердого розчину при температурі навколишнього середовища.
2. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій наповнювач є змішуваним з водою полярним ліпідом, переважно вибраним з групи, що складається зі складних ефірів сорбіту, складних ефірів поліефіргліколю; вищих спиртів, таких як цетанол, стеариловий спирт, моноолеату гліцерину, заміщених і/або незаміщених моногліцеридів, заміщених і/або незаміщених дигліцеридів, і їх сумішей.
3. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій наповнювач є гідрофільним або змішуваним з водою, і вибраний з групи, що складається з поліетиленгліколів, оксидів поліоксіетилену, полоксамерів, стеаратів поліоксіетилену, полі-епсилон-карболактону і їх сумішей.
4. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій наповнювач є гідрофільним або змішуваним з водою, і

2

вибраний з групи, що складається з полівінілпіролідонів, співполімерів полівініл-полівінілацетату (PVP-PVA), полівінілового спирту (PVA), полімерів PVP, акрилових полімерів, поліметакрилових полімерів (Eudragit RS, Eudragit RL, Eudragit NE, Eudragit E), похідних целюлози, включаючи гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), гідроксипропілцелюлозу (HPC), метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію, гідроксіетилцелюлозу; пектинів, циклодекстринів, галактомананів, альгінатів, каргенатів, ксантанових смол і їх сумішей.
5. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій наповнювач є гідрофільним або змішуваним з водою, і вибраний з поліглікозілованих гліцеридів, таких як Gelucire®.
6. Фармацевтична композиція за п. 5, в якій наповнювачем є Gelucire® 44/14.
7. Фармацевтична композиція за п. 2, в якій наповнювач вибраний з монолаурату гліцерину, монокаприлату гліцерину і (моно)капрату гліцерину.
8. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій наповнювач є гідрофобним, і вибраний з групи, яка складається з насичених вуглеводнів із прямим ланцюгом, парафінів; жирів і масел, таких як олія какао, яловичого жиру, свинячого жиру; вищих жирних кислот, таких як стеаринова кислота, міристинова кислота, пальмітинова кислота; гідрогенізованого масла, заміщених і незаміщених тригліцеридів, жовтого бджолиного воску, білого бджолиного воску, карнаубського воску, рицинового воску, японського воску і їх сумішей.
9. Фармацевтична композиція за п. 1 в формі частинок, тобто в формі матеріалу, що складається з частинок.
10. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій концентрація активної речовини в наповнювачі є меншою, ніж приблизно 30 % мас./мас. від загальної маси активної речовини і наповнювача.
11. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій концентрація активної речовини в наповнювачі становить щонайменше приблизно 1 % мас./мас. від загальної маси активної речовини і наповнювача.
12. Тверда дозована форма, яка містить фармацевтичну композицію за п. 1 і одну або більше з фармацевтично прийнятних добавок.

(13) C2

(11) 89177

(19) UA

13. Тверда дозована форма за п. 12, яка забезпечує величину AUC, в порівнянні з даною величиною для комерційно доступних таблеток Zanidip®, щонайменше приблизно 1,1 або щонайменше приблизно 1,2, або щонайменше приблизно 1,3, або щонайменше приблизно 1,4, або щонайменше приблизно 1,5, або щонайменше приблизно 1,75 або більше, або щонайменше приблизно 2,0, або щонайменше приблизно 2,5, або щонайменше приблизно 3,0, при визначенні величини AUC в схожих умовах.

14. Тверда дозована форма за п. 12, яка забезпечує величину C_{max} , в порівнянні з даною величиною для комерційно доступних таблеток Zanidip®, щонайменше приблизно 1,1 або щонайменше приблизно 1,2, або щонайменше приблизно 1,3, або щонайменше приблизно 1,4, або щонайменше приблизно 1,5, або щонайменше приблизно 1,6 або більше, або щонайменше приблизно 2,0, або щонайменше приблизно 2,5, або щонайменше приблизно 3,0, при визначенні величини C_{max} в схожих умовах.

15. Тверда дозована форма за п. 12 у формі таблеток, кульок, капсул, зерен, пілюль, грануляту, гранул, порошку, великих округлих таблеток, саше або пастилок.

16. Тверда дозована форма за п. 15, яка є таблеткою.

17. Тверда дозована форма за п. 15, яка є капсулою.

18. Тверда дозована форма за п. 12, яка є стандартною дозованою формою для перорального, букального або сублінгвального застосування.

19. Тверда дозована форма за п. 12, в якій фармацевтично прийнятна добавка вибрана з групи, що складається з філерів, дезінтегрантів, зв'язуючих речовин, розчинників, мастильних речовин і ковзних речовин.

20. Тверда дозована форма за п. 12, яка додатково містить фармацевтично прийнятну добавку, вибрану з групи, що складається з смакоароматичних добавок, барвників, засобів, що маскують смак, засобів, що регулюють pH, буферних агентів, консервантів, стабілізуючих засобів, антиоксидантів, змочувальних засобів, засобів, що регулюють вологість, поверхнево-активних речовин, суспендувальних засобів, засобів, що поліпшують абсорбцію.

21. Тверда дозована форма за п. 12, де одна або більше з фармацевтично прийнятих добавок включають щонайменше одну фармацевтично прийнятну добавку, вибрану з групи, що включає кремнієву кислоту і її похідні або їх солі, включаючи силікати, діоксид кремнію і його полімери; алюмосилікат магнію і алюмометасилікат магнію, бентоніт, каолін, трисилікат магнію, монтморилоніт і сапоніт.

22. Тверда дозована форма за п. 21, де одна або більше з фармацевтично прийнятих добавок включають кремнієву кислоту або її похідне, або їх солі.

23. Тверда дозована форма за п. 21, де одна або більше з фармацевтично прийнятих добавок включають діоксид кремнію або його полімер.

24. Тверда дозована форма за п. 21, де одна або більше з фармацевтично прийнятих добавок включають алюмосилікат магнію.

25. Тверда дозована форма за п. 12, де одна або більше з фармацевтично прийнятих добавок включають масляний матеріал.

26. Тверда дозована форма за п. 25, де концентрація масляного матеріалу в дозованій формі становить приблизно 5 % мас./мас. або більше, наприклад, приблизно 10 % мас./мас. або більше, приблизно 15 % мас./мас. або більше, приблизно 20 % мас./мас. або більше, приблизно 25 % мас./мас. або більше, приблизно 30 % мас./мас. або більше, приблизно 35 % мас./мас. або більше, приблизно 40 % мас./мас. або більше, приблизно 45 % мас./мас. або більше, приблизно 50 % мас./мас. або більше, приблизно 55 % мас./мас. або більше, приблизно 60 % мас./мас. або більше, приблизно 65 % мас./мас. або більше, приблизно 70 % мас./мас. або більше, приблизно 75 % мас./мас. або більше, приблизно 80 % мас./мас. або більше, приблизно 85 % мас./мас. або більше, приблизно 90 % мас./мас. або більше, приблизно 95 % мас./мас. або більше.

27. Тверда дозована форма за п. 12, яка при пероральному введенні ссавцеві, який потребує цього, вивільняє активну речовину контрольованим чином.

28. Тверда дозована форма за п. 27, яка не демонструє достовірного небажаного ефекту прийому їжі, про що свідчить значення величини (AUC_{FED}/AUC_{FASTED}) щонайменше приблизно 0,85 з нижньою 90 % довірчою межею щонайменше 0,75.

29. Тверда дозована форма за п. 28, де величина (AUC_{FED}/AUC_{FASTED}) становить максимально приблизно 3, наприклад максимально приблизно 2,5, максимально приблизно 2, максимально приблизно 1,5, максимально приблизно 1, як, наприклад, приблизно 0,9 або більше, приблизно 0,95 або більше, приблизно 0,97 або більше, приблизно 1 або більше.

30. Тверда дозована форма за п. 12, яка при пероральному введенні ссавцеві, який потребує цього, вивільняє активну речовину контрольованим чином і знижує відмінність між індивідуумами і відмінності в межах індивідуума, в порівнянні з такими для Zanidip®, введеного в тих же умовах і в дозі, яка забезпечує еквівалентний терапевтичний ефект.

31. Тверда дозована форма за п. 12, яка вивільняє щонайменше приблизно 20 % мас./мас. від загальної кількості активної речовини в межах приблизно 8 годин, в межах приблизно 6 годин, в межах приблизно 4 годин, в межах приблизно 3 годин або в межах приблизно 2 годин, при тестуванні згідно з (лопатеvim) тестом розчинення *in vitro* згідно з Фармакопеею США II з використанням 0,3 % полісорбату 80 в середовищі, що являє собою 0,1 н HCl, при 100 обертах за хвилину.

32. Тверда дозована форма за п. 12, яка вивільняє щонайменше приблизно 40 % мас./мас. від загальної кількості активної речовини в межах приблизно 10 годин, наприклад, в межах приблизно 8 годин, в межах приблизно 7 годин, в межах приблизно 6 годин, в межах приблизно 4 годин або в

межах приблизно 3 годин, при тестуванні згідно з (лопатовим) тестом розчинення *in vitro* згідно з Фармакопеєю США II з використанням 0,3 % полісорбату 80 в середовищі, що являє собою 0,1 н HCl, при 100 обертах за хвилину.

33. Тверда дозована форма за п. 12, яка вивільняє щонайменше приблизно 55 % мас./мас., наприклад, приблизно 60 % мас./мас. або більше, приблизно 65 % або більше, приблизно 70 % мас./мас. або більше, приблизно 75 % мас./мас. або більше, приблизно 80 % мас./мас. або більше, від загальної кількості активної речовини в межах приблизно 24 годин, наприклад, в межах приблизно 16 годин, в межах приблизно 12 годин, в межах приблизно 10 годин, в межах приблизно 9 годин, в межах приблизно 8 годин або в межах приблизно 6 годин, при тестуванні згідно з (лопатовим) тестом розчинення *in vitro* згідно з Фармакопеєю США II з використанням 0,3 % полісорбату 80 в середовищі, що являє собою 0,1 н HCl, при 100 обертах за хвилину.

34. Тверда дозована форма за п. 12, яка при пероральному введенні ссавцеві, який потребує цього, вивільняє контрольованим чином щонайменше приблизно 20 % мас./мас. від загальної кількості активної речовини в межах приблизно 8 годин, в межах приблизно 6 годин, в межах приблизно 4 годин, в межах приблизно 3 годин або в межах приблизно 2 годин.

35. Тверда дозована форма за п. 12, яка при пероральному введенні ссавцеві, який потребує цього, вивільняє щонайменше приблизно 40 % мас./мас. від загальної кількості активної речовини в межах приблизно 16 годин, наприклад, в межах приблизно 12 годин, в межах приблизно 10 годин, в межах приблизно 8 годин, в межах приблизно 7 годин, в межах приблизно 6 годин, в межах приблизно 4 годин або в межах приблизно 3 годин.

36. Тверда дозована форма за п. 12, яка при пероральному введенні ссавцеві, який потребує цього, вивільняє щонайменше приблизно 55 % мас./мас., наприклад, приблизно 60 % мас./мас. або більше, приблизно 65 % мас./мас. або більше, приблизно 70 % мас./мас. або більше, приблизно 75 % мас./мас. або більше або приблизно 80 % мас./мас. або більше від загальної кількості активної речовини в межах приблизно 24 годин, наприклад, в межах приблизно 16 годин, в межах приблизно 12 годин, в межах 10 годин, в межах 9 годин, в межах 8 годин або в межах приблизно 6 годин.

37. Тверда дозована форма за п. 12, в якій концентрація фармацевтичної композиції знаходиться в інтервалі приблизно від 5 % до приблизно 100 % мас./мас., наприклад, приблизно від 10 % до приблизно 90 % мас./мас., приблизно від 15 % до приблизно 85 % мас./мас., приблизно від 20 % до приблизно 80 % мас./мас., приблизно від 25 % до приблизно 80 % мас./мас., приблизно від 30 % до приблизно 80 %, приблизно від 35 % до приблизно

80 % мас./мас., приблизно від 40 % до приблизно 75 % мас./мас., приблизно від 45 % до приблизно 75 % мас./мас. або приблизно від 50 % до приблизно 70 % мас./мас. від маси дозованої форми.

38. Тверда дозована форма за п. 37, в якій концентрація фармацевтичної композиції в формі частинок становить приблизно 50 % мас./мас. або більше від маси дозованої форми.

39. Тверда дозована форма за п. 12, яка при пероральному введенні ссавцеві, який потребує цього, вивільняє лерканідипін контрольованим чином, і тверда дозована форма є по суті біеквівалентною Zandip® або схожим комерційно доступним продуктом, що містять лерканідипін.

40. Тверда дозована форма за п. 39, де дозована форма застосовується в дозі, яка становить максимум приблизно 85 % мас./мас. від дози лерканідипіну, використаної в формі Zandip® або в схожих комерційно доступних продуктах, що містять лерканідипін.

41. Спосіб виробництва твердої пероральної дозованої форми за п. 12, який включає наступні етапи:

i) забезпечення наповнювача в рідкій формі для одержання рідкого наповнювача,

ii) підтримування рідкого наповнювача при температурі нижче точки плавлення активної речовини,

iii) розчинення бажаної кількості активної речовини в наповнювачі згідно з етапом i),

iv) розпилення результуючого розчину на твердий носій, що має температуру нижче точки плавлення наповнювача, для одержання композиції,

v) механічну обробку результуючої композиції для одержання частинок, тобто матеріалу, що складається з частинок, i

vi) здійснення загальноприйнятих методів приготування твердих дозованих форм з використанням матеріалу, що складається з частинок.

42. Спосіб виробництва твердої пероральної дозованої форми за п. 12, який включає наступні етапи:

i) забезпечення наповнювача в рідкій формі для одержання рідкого наповнювача,

ii) суспендування бажаної кількості активної речовини в наповнювачі згідно з етапом i),

iii) розпилення результуючої суспензії або дисперсії на твердий носій, що має температуру нижче точки плавлення наповнювача, для одержання композиції,

iv) механічну обробку результуючої композиції для одержання частинок, тобто матеріалу, що складається з частинок, i

v) здійснення загальноприйнятих методів приготування твердих дозованих форм з використанням матеріалу, що складається з частинок.

43. Застосування композиції за п. 1 для підвищення пероральної біодоступності лерканідипіну або його фармацевтично прийнятної солі.

44. Застосування композиції за п. 1 для приготування твердої пероральної дозованої форми з відстроченим вивільненням, переважно, таблеток або капсул.

Даний винахід належить до композицій, зокрема фармацевтичних композицій з контрольованим вивільненням, які забезпечують повільне вивільнення лерканідипіну протягом тривалого проміжку часу, достатню біодоступність при пероральному прийомі один раз на день, достовірно знижують впливи прийому їжі і підвищують біодоступність в порівнянні з комерційно доступними продуктами, що містять лерканідипін. Більш того, для композицій за винаходом очікується зниження побічних ефектів, пов'язаних з піком концентрації.

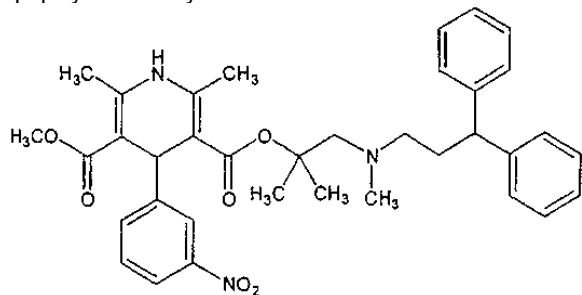
Зокрема, винахід належить до твердих фармацевтичних композицій, що містять лерканідипін, розчинений або диспергований в твердому носії, сформульованих для перорального застосування з контрольованим вивільненням лерканідипіну.

Лерканідипін являє собою дигідропіридиновий антагоніст кальцію. Як і інші антагоністи кальцевих каналів, він знижує кров'яний тиск шляхом розслаблення гладких м'язів артерій, за допомогою чого знижується периферичний судинний опір. Лерканідипін не створює негативного інотропного ефекту і викликає лише помірну рефлекторну тахікардію. Він має високу спорідненість і є конкурентним антагоністом дигідропіридинової субодиниці кальцевого каналу L-типу.

Антагоністи кальцевого каналу вважаються безпечними і мають доведену ефективність при всіх видах гіпертензії. Лерканідипін є антагоністом кальцію нового типу класу дигідропіридину, який демонструє значний гіпотензивний ефект і значну тривалість дії в доклінічних дослідженнях. Лерканідипін добре переноситься в дозах до 30 мг і викликає дозозалежне зниження кров'яного тиску.

Антагоністи кальцію розглядають як засоби, що мають протективну дію відносно нирок через їх антигіпертензивну дію. Така можливість була продемонстрована при нирковій недостатності і інтоксикації, зумовленій хіміотерапією раку, радіоконтрастними речовинами, циклоспорином і аміноглікозидними антибіотиками. Антагоністи кальцію можуть також мати протективну дію у донорів нирок при трансплантації нирок.

Лерканідипін (метил 1,1-N-триметил-N-(3,3-дифенілпропіл)-2-аміоетил-1,4-дигідро-2,6-диметил-4-(3-нітрофеніл)піридин-3,5-дикарбоксилат) є високоліпофільним дигідропіридиновим антагоністом кальцію із значною тривалістю дії і високою судинною вибірністю. Структурна формула є наступною



і молекулярна маса становить приблизно 512.

Лерканідипін звичайно застосовують в дозі від 10 до 20 мг один раз на день, максимальна доза становить приблизно 30 мг на добу. Лерканідипін

застосовують для лікування гіпертензії, від помірного до середнього ступеня тяжкості. Початкова рекомендована доза лерканідипіну дається перорально в кількості 10 мг один раз на день перед їжею, при необхідності, збільшуючи дозу до 20 мг на добу, після як мінімум 2-х тижнів. Лерканідипін швидко всмоктується після перорального застосування, і пік рівня в плазмі досягається через 1,5-3 години після прийому, але зазнає суттєвого насичуваного метаболізму першого проходження. Абсорбція суттєво залежить від надходження їжі, наприклад, одночасний прийом їжі значно збільшує величину абсорбції (3-4 рази).

Лерканідипін швидко і широко розподіляється. Більше 98% зв'язується з білками плазми. Лерканідипін екстенсивно метаболізується до неактивних метаболітів і приблизно 50% пероральної дози екскретується із сечею. Остаточне виведення $t_{1/2}$ складає приблизно 2-5 годин. Лерканідипін є субстратом для CYP3A4 і метаболізується печінкою за допомогою CYP3A4 до декількох неактивних метаболітів, які виводяться через нирки. Виведення здійснюється у високій мірі через печінку.

Завдяки властивості високої ліпофільності і високому мембранному коефіцієнту, вважається, що лерканідипін об'єднує короткий період напівжиття в плазмі з довготривалою дією. Так, розподіл ліків в мембранах гладком'язових клітин приводить до контрольованої мембранами фармакокінетики, що характеризується пролонгованим фармакологічним ефектом. У порівнянні з іншими антагоністами кальцію, лерканідипін характеризується повільним початком і більш довготривалою дією, незважаючи на зниження його рівня в плазмі.

Як згадувалося вище, лерканідипін застосовується перорально і тому абсорбується в шлунково-кишковому тракті. Було помічено, що на абсорбцію впливає синхронне всмоктування їжі. Так, ступінь абсорбції лерканідипіну (AUC) був найбільшим, коли він приймався разом з їжею. Це спостереження вказує на те, що абсорбція не є повною після рекомендованого режиму дозування, в якому лерканідипін приймається без їжі. Відповідно, існує необхідність збільшення біодоступності пероральних дозованих форм, що містять лерканідипін, таким чином, щоб абсорбція у разі голодування була рівною або близькою до абсорбції, описаної для стану прийому їжі. Даний тип композицій разом із застосуванням один раз на день (композиції з контрольованим вивільненням) повинні бути високо оцінені, оскільки вони повинні достовірно підвищити міру згоди пацієнтів з лікуванням, що проводиться.

Загалом відомо, що абсорбція і біодоступність терапевтично активних речовин при пероральному застосуванні може бути порушена різноманітними факторами. Такі фактори включають прийом ліків разом з їжею, в цьому випадку абсорбція може бути як зменшена, так і збільшена. У випадку лерканідипіну абсорбована кількість при прийомі разом з їжею є в 3-4 рази більшою, ніж якщо б він приймався без їжі. Це робить абсорбцію нерегулярною. Рекомендований режим дозування вимагає, щоб продукт приймався перед їжею, що дозволить

уникнути високих піків рівня з супутньою гіпотензією і/або головним болем. Якщо цей ефект прийому їжі знижується або нівелюється, доза може бути знижена і рівень в плазмі може стати більш відтворюваним. Передбачається, що композиція лерканідипіну за винаходом, яка приймається один раз на день, може прийматися в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі і забезпечить 24 годинний відтворюваний рівень лерканідипіну в плазмі.

Лерканідипін є субстратом цитоплазматичного ізоферменту P450 3A4 (CYP3A4). Багато лікарських речовин є субстратами ізоферменту P450 3A4 (CYP3A4) і Р-глікопротеїну, і значно метаболізуються ізоферментом CYP3A4 в кишкової стінці і печінці. Отже, абсорбція і подальша елімінація лікарських речовин, що системно абсорбуються, які є такими субстратами (наприклад лерканідипін і так далі), може знаходитися під впливом інших лікарських речовин, які діють на цей ізофермент. Інгібітори CYP3A4 можуть знижувати метаболізм, наприклад, лерканідипіну, і підвищувати рівні ліків, в той час як індуктори CYP3A4 можуть збільшувати метаболізм і знижувати рівні ліків. Відповідно, лікарські речовини, подібні, наприклад, лерканідипіну, можуть призначатися разом з одним або більше інгібіторами CYP3A4, подібними, наприклад, грейпфрутовому соку, для того, щоб поліпшити абсолютну біодоступність.

Для перорального застосування, лерканідипін в цей час формулюється і постачається на ринок в таблетках, що містять 10мг під торговим найменуванням Zanidip® в деяких європейських країнах. Лерканідипін комерційно доступний від Recordati S.p.A. (Milan, Італія) і може бути приготований як описано в EP 153016 і US 4705797 (обидва видані Recordati S.p.A.).

У US-A1-2003/0180355 описаний спосіб лікування гіпертензії у пацієнтів, який включає введення активних речовин - лерканідипіну і еналаприлу, а також - комбіновані композиції, що містять лерканідипін і еналаприл.

Залишається потреба в нових фармацевтичних композиціях, що містять лерканідипін і вивільняють лерканідипін контрольованим чином, щоб продовжити терапевтичний ефект після одичної дози, досягаючи кращого терапевтичного ефекту протягом дня і ночі. Крім того, існує потреба в нових композиціях лерканідипіну, що забезпечують достатню або збільшену біодоступність активного компонента і/або знижений або нівельований ефект прийому їжі. Зокрема, бажано одержати більш високе поглинання активного компонента, і це може, в свою чергу, забезпечити зниження дози, що приймається, і/або дозування, що, в свою чергу, сприяє згоді пацієнтів з лікуванням, що проводиться. Відтоді, як для лерканідипіну були показані несприятливі побічні ефекти, останнє також є важливою задачею. Далі, фармацевтичні композиції, що містять лерканідипін і забезпечують більш високу біодоступність цієї сполуки, можуть дати можливість зменшити дозу або одиницю дозування, що приймається пацієнтом, наприклад, до прийому один раз на день або менш часто, а також - знизити або усунути необхідність прийому

їжі в інший ніж прийом дозованої форми час, таким чином, надаючи пацієнтам більше свободи під час прийому ліків.

Більш того передбачається, що коливання піка концентрації в плазмі по відношенню до профілю часу може бути зменшене через значне скорочення пікової концентрації в плазмі, в той час як концентрація в плазмі підтримується на терапевтичному рівні протягом тривалого періоду часу.

Винахідники створили препаративні форми і фармацевтичні композиції, що містять лерканідипін або його аналог, або фармацевтично прийнятну сіль, які несподівано продемонстрували збільшену біодоступність, зокрема препаративні форми з контрольованим вивільненням.

Таким чином, в першому аспекті даний винахід належить до фармацевтичних композицій, що містять як активну субстанцію лерканідипін або його аналог, або фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний наповнювач, при цьому композиція при пероральному введенні ссавцеві, який потребує цього, вивільняє активну речовину контрольованим чином. Лерканідипін може бути повністю розчинений в наповнювачі до формування твердого розчину при температурі навколишнього середовища, або може бути розчинений в наповнювачі до формування суміші з твердої дисперсії і твердого розчину при кімнатній температурі, або може бути диспергований або суспендований в наповнювачі до формування рідкої суспензії або твердої дисперсії при кімнатній температурі.

У другому аспекті, винахід належить до твердих дозованих форм, що містять фармацевтичну композицію лерканідипіну і одну або більше фармацевтично прийнятних добавок і, необов'язково, фармацевтично прийнятні добавки. Тверда дозована форма за винаходом забезпечує величину AUC відносно даної величини в комерційно доступних таблетках Zanidip® або щонайменше приблизно 1,1, або щонайменше приблизно 1,2, або щонайменше приблизно 1,3, або щонайменше приблизно 1,4, або щонайменше приблизно 1,5, або щонайменше приблизно 1,75 або більше, або щонайменше приблизно 2,0, або щонайменше приблизно 2,5, або щонайменше приблизно 3,0 величини AUC визначаються подібними умовами; і забезпечують C_{max} величину, порівнянну з даною величиною в комерційно доступних таблетках Zanidip®, або щонайменше приблизно 1,1, або щонайменше приблизно 1,2, або щонайменше приблизно 1,3, або щонайменше приблизно 1,4, або щонайменше приблизно 1,5, або щонайменше приблизно 1,6 або більше, або щонайменше приблизно 2,0, або щонайменше приблизно 2,5, або щонайменше приблизно 3,0 величини C_{max} визначаються подібними умовами.

У наступному аспекті, даний винахід належить до способу виробництва твердих пероральних дозованих форм за п.13 формули, який включає наступні кроки:

i) забезпечення наповнювача в рідкій формі для одержання рідкого наповнювача,

ii) підтримування рідкого наповнювача при температурі нижче точки плавлення активної речовини,

iii) розчинення або суспендування бажаної кількості активної речовини в наповнювачі з i),

iv) розпилення результуючого розчину на твердий носій, що має температуру нижче точки плавлення наповнювача, для одержання композиції,

v) механічна обробка результуючої композиції для одержання частинок, тобто матеріалу, що складається з частинок, і

vi) необов'язкове здійснення загальноприйнятих методів приготування твердих дозованих форм з використанням матеріалу, що складається з частинок.

Таким чином, даний винахід задовольняє існуючу потребу в фармацевтичних композиціях, що містять лерканідипін, зокрема для перорального застосування, що приводить до поліпшення лікування патологічних станів лерканідипіном. Композиція з контрольованим вивільненням за винаходом демонструє поліпшену біодоступність, яка приводить до поліпшення лікування, тому що буде можливо одержати схожу терапевтичну відповідь з одиничною дозою лерканідипіну один раз на день, можливо з більш низькою добовою дозою (в порівнянні з комерційно доступними таблетками Zanidip®). Це, в свою чергу, може привести до зменшення дозозалежних побічних ефектів. Крім того, мається на увазі, що композиція з контрольованим вивільненням за винаходом знижує пікові значення кривих концентрації в плазмі, і підтримує мінімальний рівень протягом 24 годин вище терапевтичної концентрації в плазмі.

Як використовується в даному описі, терміни "активна речовина", "активний інгредієнт" або "активний фармацевтичний інгредієнт" означають будь-який компонент, який призначається для реалізації фармацевтичної активності або одержання іншого прямого ефекту в діагностиці, веденні, пом'якшенні, лікуванні або профілактиці захворювання, або пошкодження структури, або порушення функції тіла людини або тварин. Термін включає компоненти, які можуть зазнавати хімічних змін при виготовленні лікарського продукту, і присутні в лікарському продукті в модифікованій формі, призначеній для одержання специфічної активності або ефекту.

У даному контексті, термін "лерканідипін" означає будь-яке значуще похідне або аналог лерканідипіну, включаючи, коли доречно, його фармацевтично прийнятні солі, сольвати, комплекси і проліки. Термін також включає будь-яку його стереоізомерну, енантіомерну, ізомерну форму, так само як лерканідипін в будь-якій кристалічній, аморфній або полімерній формі. Композиція за винаходом може також містити одну або більше додаткових терапевтично, профілактично і/або діагностично активних речовин.

У даному контексті, термін "гідрофільний" означає щось "схоже на воду", тобто, гідрофільна молекула або частина молекули є такою, яка типowo електрично поляризується і здатна формувати водневі зв'язки з молекулами води, здатними його розчиняти більш вільно у воді ніж у олії або інших "неполярних" розчинниках.

У даному контексті, термін "амфифільний" означає молекулу (як поверхнево-активну речови-

ну), що має полярну водорозчинну групу, прикріплену до вуглеводневого ланцюга, нерозчинного у воді. Так, один кінець молекули є гідрофільним (полярним), а інший є гідрофобним (неполярним).

У даному контексті, термін "гідрофобний" означає сполуку, яка має тенденцію бути електрично нейтральною і неполярною, і, таким чином, для якої є переважними нейтральні і неполярні розчинники або молекулярні оточуючі середовища.

У рамках даного опису, термін "що змішується з водою" означає сполуку, яка повністю або частково змішується з водою. Наприклад, певні полярні ліпіди є частково змішуваними з водою.

У рамках даного опису, термін "наповнювач" означає будь-який розчинник або носій в фармацевтичному продукті, який не має фармакологічної ролі. Наприклад, вода є наповнювачем для ксилікаїну, а пропіленгліколь є наповнювачем для багатьох антибіотиків.

У даному контексті термін "тверда дисперсія" означає ліки або активні інгредієнти, або речовину, дисперговану на рівні частинок в інертних наповнювачах, носії, розріджувачі або матриці в твердому стані, тобто звичайно тонка дисперсія макрочастинок.

У даному контексті термін "твердий розчин" означає ліки або активні інгредієнти, або речовину, розчинені на молекулярному рівні в інертному наповнювачі, носії, розчиннику або матриці в твердому стані.

У рамках даного опису, термін "аналог" означає хімічну сполуку, яка структурно подібна іншій сполуці.

Термін "ліки" означає сполуку, призначену для застосування в діагностиці, проведенні лікування, пом'якшенні або профілактиці захворювання у людини або тварин.

У даному контексті, термін "дозована форма" означає форму, в якій ліки вводяться пацієнтам. Вона може бути парентеральною, місцевою, таблетованою, пероральною (рідкою або розчинним порошком), у вигляді супозиторія, інгаляції, трансдермальною і так далі.

У рамках даного опису, термін "біодоступність" означає середні значення, в яких ліки або інші речовини стають доступними для тканин-мішеней після введення.

У рамках даного опису, термін "біоеквівалентність" являє собою наукове поняття, яке означає, що дженерік і препарат під торговим найменуванням є порівнянними один з одним. Наприклад, ліки є біоеквівалентними, якщо вони проникають в кровотік з однаковою швидкістю при їх введенні в схожих дозах в схожих умовах. Параметрами, що часто застосовуються в дослідженнях біоеквівалентності, є t_{max} , C_{max} , $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} . Іншими важливими параметрами можуть бути W_{50} , W_{75} і/або MRT . Таким чином, як мінімум один з цих параметрів може бути застосований при визначенні, чи наявна біоеквівалентність. Крім того, в даному контексті, дві композиції розглядаються як біоеквівалентні, якщо значення застосованих параметрів знаходяться між 80-125% від таких у Zanidip® або

схожого комерційно доступного леркандипінвмісного продукту, застосованого в тесті.

У даному контексті, " t_{\max} " означає час досягнення максимальної концентрації (C_{\max}) в плазмі після введення; $AUC_{0-\infty}$ або AUC означає область під кривою залежності концентрації в плазмі від часу, від моменту часу 0 до нескінченності; AUC_{0-t} означає область під кривою залежності концентрації в плазмі від часу, від моменту часу 0 до моменту часу t ; W_{50} означає час, коли концентрація в плазмі становить 50% або більше від C_{\max} ; W_{75} означає час, коли концентрація в плазмі становить 75% або більше від C_{\max} ; MRT означає середній час життя леркандипіну (і/або його аналога).

У даному контексті, термін "медикамент (лікарський засіб)" означає сполуку, яка використовується для лікування хвороби, ушкодження або болю. Медикамент описується як "профілактичний", тобто, що належить до галузі збереження здоров'я, і "терапевтичний", тобто, що належить до галузі відновлення здоров'я.

У даному контексті, терміни "контрольоване вивільнення" і "модифіковане вивільнення" означають еквівалентні терміни, що охоплюють будь-який тип вивільнення леркандипіну з композиції за винаходом, який призначений для досягнення специфічної терапевтичної або профілактичної відповіді після введення суб'єкту. Фахівцям в даній галузі відомо, чим контрольоване вивільнення/модифіковане вивільнення відрізняється від вивільнення із звичайних таблеток і капсул. Терміни "вивільнення контрольованим чином" або "вивільнення модифікованим чином" мають схоже значення, як зазначено вище. Терміни включають повільне вивільнення (що приводить до більш низьких C_{\max} і більш пізніх t_{\max} , але період напівжиття не змінюється), тривале вивільнення (що приводить до більш низьких C_{\max} і більш пізніх t_{\max} , але період напівжиття є більш тривалим); уповільнене вивільнення (що не приводить до зміни C_{\max} , але приводить до затримки часу і, відповідно, t_{\max} уповільнюється, при цьому період напівжиття незмінний), так само як пульсуюче вивільнення, вибухове вивільнення, уповільнене вивільнення, пролонговане вивільнення, оптимізоване за часом вивільнення, швидке вивільнення (для досягнення посиленого початку дії) і так далі. Включені в терміни також, наприклад, дія специфічних умов в організмі, наприклад різні ферменти або зміни pH, для досягнення контролю вивільнення лікарської речовини.

У даному контексті термін "ерозія" або "руйнування" означає поступовий розпад поверхні матеріалу або структури, наприклад таблетки або покриття таблетки.

Даний винахід включає фармацевтичні композиції і тверді дозовані форми для поліпшення лікування станів, які відповідають на терапію леркандипіном.

Фармацевтичні композиції і тверді дозовані форми за винаходом містять леркандипін або його аналог, або фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний наповнювач. Леркандипін може бути повністю розчинений в наповню-

вачі до формування твердого розчину при температурі навколишнього середовища або може бути частково розчинений в наповнювачі до формування суміші з твердої дисперсії і твердого розчинника при температурі навколишнього середовища, або може бути диспергований або суспендований в наповнювачі до формування рідкої суспензії або твердої дисперсії при температурі навколишнього середовища.

Наповнювачі, застосовні в композиціях і твердих дозованих формах, є гідрофобними, гідрофільними або змішуваними з водою речовинами. Наприклад, гідрофобними наповнювачами можуть бути насичені вуглеводні з прямим ланцюгом, парафіни; жири і олії, такі як масло какао, яловичий жир, свинячий жир; вищі жирні кислоти, такі як стеаринова кислота, міристинова кислота, пальмітинова кислота; гідрогенізована олія, заміщені і незаміщені тригліцериди, жовтий бджолиний віск, білий бджолиний віск, карнаубський віск, касторовий віск, японський віск, і їх суміші. Застосовними прикладами змішуваних з водою наповнювачів є змішувани з водою полярні ліпіди, такі як, наприклад, ефіри сорбіту, складні ефіри поліефіргліколю, вищі спирти, такі як цетанол, стеариловий спирт; моноолеат гліцерину, заміщені і/або незаміщені моногліцериди, заміщені і/або незаміщені дигліцериди, і їх суміші. Прикладами застосовних гідрофільних (або змішуваних з водою) наповнювачів є поліетиленгліколи, поліоксіетиленокси, полуксамери, стеарати поліоксіетилену, поліепсилон-капролактон і їх суміші: полівінілпіролідони, співполімери полівінілполівінілацетату (PVP-PVA), полівініловий спирт (PVA), полімери PVP, полімери акрилу, полімери поліметакрилу (Eudragit RS; Eudragit RL, Eudragit NE, Eudragit E), похідні целюлози, включаючи гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), гідроксипропілцелюлозу (HPC), метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію, гідроксіетилцелюлозу, пектини, циклодекстрини, галактоманани, альгірати, карагенати, ксантанові смоли і їх суміші; і поліглікозиловані гліцериди, такі як Gelucire®. У переважному здійсненні винаходу, наповнювачем є Gelucire® 44/14. У іншому переважному здійсненні винаходу, наповнювачем є монолаурат гліцерину, монокаприлат гліцерину або (моно)каприлат гліцерину.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть бути в формі частинок, тобто в формі макро-частинки.

Концентрація леркандипіну в наповнювачі є переважно меншою, ніж приблизно 30мас/мас.% з розрахунку на загальну масу активної речовини і наповнювача; або складає щонайменше приблизно 1мас/мас.% з розрахунку на загальну масу активної речовини і наповнювача.

При пероральному введенні ссавцям, які потребують цього, фармацевтична композиція або тверда дозована форма за винаходом може проявляти величину AUC/AUC_{Control} щонайменше приблизно 1,1, величини AUC визначаються в схожих умовах. Композиція, що застосовується як контрольна, вводиться в тій же дозі і є комерційно доступною композицією леркандипіну, призначеною для

перорального введення. У даному контексті, контрольною композицією є таблетки Zanidip®.

Як показано в наведених прикладах, біодоступність, одержана після введення композицій за винаходом, помітно поліпшилася. Так, в деяких варіантах здійснення, величина $AUC/AUC_{Control}$ складає щонайменше приблизно 1,2, наприклад, приблизно 1,3 або більше, приблизно 1,5 або більше, приблизно 1,75 або більше, приблизно 1,8 або більше, приблизно 1,9 або більше, приблизно 2,0 або більше, приблизно 2,5 або більше, приблизно 2,75 або більше, приблизно 3,0 або більше, приблизно 3,25 або більше, приблизно 3,5 або більше, приблизно 3,75 або більше, приблизно 4,0 або більше, приблизно 4,25 або більше, приблизно 4,5 або більше, приблизно 4,75 або більше, приблизно 5,0 або більше, величини AUC визначаються в схожих умовах.

Після перорального введення фармацевтичної композиції за даним винаходом, передбачається, що профіль залежності концентрації в плазмі від часу показує тривалий період часу, протягом якого концентрація в плазмі підтримується в межах терапевтичного діапазону (тобто концентрація в плазмі приводить до терапевтичного ефекту) без виникнення побічних ефектів. Також може спостерігатися зниження піка концентрації. У деяких варіантах здійснення, може бути цікаво забезпечити фармацевтичну композицію (у вигляді частинок або твердій дозованої формі, наприклад у формі таблетки), що містить лерканідипін разом з одним або більше фармацевтично прийнятними наповнювачами, в якій композиція при пероральному введенні ссавцеві, який потребує цього, вивільняє лерканідипін або його похідне або аналог контрольованим чином і демонструє найбільше значення C_{max} , що складає приблизно 95% від C_{max} таблеток Zanidip®, таке як, наприклад, максимально приблизно 90%, максимально приблизно 85%, максимально приблизно 80%, максимально приблизно 75%, максимально приблизно 70%, максимально приблизно 65%, максимально приблизно 60%, максимально приблизно 55%, максимально приблизно 50%, максимально приблизно 45% або максимально приблизно 40%.

Проте, зменшення пікової концентрації не повинно приводити до зниження терапевтичного ефекту. Відповідно, даний винахід також належить до фармацевтичних композицій, де W_{50} складає щонайменше приблизно 2 години, так, наприклад, щонайменше приблизно 3 години, щонайменше приблизно 4 години, щонайменше приблизно 5 годин, щонайменше приблизно 6 годин, щонайменше приблизно 7 годин, щонайменше приблизно 8 годин, щонайменше приблизно 9 годин, щонайменше приблизно 10 годин, щонайменше приблизно 12 годин, щонайменше приблизно 14 годин, щонайменше приблизно 16 годин, щонайменше приблизно 18 годин, щонайменше приблизно 20 годин. Крім того або більше того, в одному варіанті здійснення, композиція за винаходом мала $C_{diff} = [C_{max} - C_t]$ (t складає мінімально 6 годин і максимально 16 годин, нормальне t приймається за 12 годин)], що менше, ніж для таблеток Zanidip® при схожих умовах. Якщо C_{diff} для таблеток

Zanidip® приймається за 100, то C_{diff} для композиції за винаходом може бути 90 або менше, таким як, наприклад, приблизно 85 або менше, приблизно 80 або менше, приблизно 75 або менше, приблизно 75 або менше, приблизно 70 або менше, приблизно 65 або менше, приблизно 60 або менше, приблизно 55 або менше, приблизно 50 або менше, приблизно 45 або менше, приблизно 40 або менше.

Так, було виявлено, що фармацевтичні композиції за винаходом несподівано забезпечують більш високу біодоступність в порівнянні з комерційно доступними композиціями, такими як Zanidip®. Фактично, біодоступність лерканідипіну може, згідно з винаходом, зростати більше ніж в 3-4 рази в порівнянні з названим комерційно активним продуктом. Відповідно, поточна частота щоденного дозування може бути знижена введенням композиції за винаходом. Передбачається, що поточне щоденне дозування один або два рази на день може бути знижене до дозування один раз на день або тільки один раз через день.

Фармацевтична композиція за винаходом вивільняє лерканідипін контрольованим чином для досягнення тривалої терапевтичної дії лерканідипіну. У особливо цікавому аспекті, композиція знаходиться в формі таблетки. Вивільнення може бути відповідно рН-незалежним, яке досягається, наприклад, одержанням композиції з покриттям, яке контролює вивільнення, наприклад, покриттям на основі целюлози, наприклад етилцелюлози, або із застосуванням матриці, яка контролює вивільнення. Звичайно, також можуть застосовуватися комбінації.

Загалом, зміна біодоступності і/або зміни інших параметрів, що мають відношення до біодоступності, звичайно визначають в дослідженнях in vivo тестуванням на придатних тваринних моделях, наприклад, разом з Zanidip® або подібними комерційно доступними продуктами, що містять лерканідипін. Застосування собак як моделей для одержання свідомств біодоступності певних композицій є загальною практикою в фармацевтичній індустрії.

Дослідження, що стосуються лерканідипіну, є нерандомізованими перехресними дослідженнями, де кожна собака є своїм власним контролем. Звичайно використовуються чотири собаки і проводиться чотирикратна обробка. Оскільки внутрішньовенне введення не здійснювалося, одержані показники біодоступності були відносними.

Далі було несподівано виявлено, що необхідність одночасного прийому їжі для досягнення максимального поглинання лерканідипіну, таким чином, достовірно зменшена або навіть повністю відсутня.

Так, фармацевтичні композиції за винаходом забезпечують достовірно більш високу біодоступність лерканідипіну, яка може знизити денний прийом лерканідипіну, зменшити частоту прийому, поліпшити терапевтичну ефективність і знизити або усунути вплив їжі на абсорбцію, що забезпечує більш високий рівень свободи для тих, хто одержує фармацевтичні композиції, і, отже, схвалення пацієнтів і/або згода пацієнтів з лікуванням,

що проводиться, можуть бути достовірно поліпшені. Крім того, композиції дозволяють знизити побічні ефекти, особливо побічні ефекти, пов'язані з високим піком концентрації, і забезпечують тривале вивільнення лерканідипіну, що забезпечує краще лікування, таке як, наприклад, прийом один раз на день з поліпшеним терапевтичним ефектом.

Як зазначено вище, крім поліпшення загальної біодоступності, однією з головних проблем, що стосуються препаративних форм композиції лерканідипіну, є можливість уникнення небажаних ефектів їжі. Загалом, лерканідипін набагато краще абсорбується, коли приймається перорально разом з їжею. Ця залежність робить складною надання точних вказівок відносно величини дози, яка повинна застосовуватися і, таким чином, робить необхідним надання пацієнтам інформації про режим дозування. Даний винахід направлений на одержання композицій, в яких небажаний ефект їжі зменшений. Так, даний винахід включає композиції, які не показують достовірного небажаного ефекту їжі після прийому композиції ссавцем, який потребує такого лікування, про що свідчить величина (AUC_{fed}/AUC_{fasted}) як мінімум приблизно 0,85 з нижньою 90% довірчою межею як мінімум 0,75.

Більш детально, фармацевтична композиція за винаходом має величину (AUC_{fed}/AUC_{fasted}) максимально приблизно 3, як, наприклад, максимально приблизно 2,5, максимально приблизно 2,0, максимально приблизно 1,5, максимально приблизно 1, як, наприклад, максимально приблизно 0,9 або більше, приблизно 0,95 або більше, приблизно 0,97 або більше або приблизно 1 або більше, так, наприклад, до приблизно 1,1 або до приблизно 1,2.

Наступною перевагою композиції за даним винаходом є можливість одержання ефективної терапевтичної відповіді з більш низькими дозами і/або більш низькою частотою застосування в порівнянні з традиційним пероральним лікуванням. Відповідно, при пероральному введенні ссавцям, у разі необхідності, фармацевтична композиція за винаходом, яка вивільняє лерканідипін контрольованим чином, і композиція, по суті біоеквівалентна з Zanidip® або схожими лерканідипінвмісними продуктами, комерційно доступними при застосуванні в дозі, що складає максимально близько 85% мас/мас., як, наприклад, максимально приблизно 80% мас/мас., максимально приблизно 75% мас/мас., максимально приблизно 70% мас/мас., максимально приблизно 65% мас/мас., максимально приблизно 60% мас/мас., максимально приблизно 55% мас/мас., або максимально приблизно 50% мас/мас. від дози лерканідипіну, що застосовується в формі Zanidip® або схожого комерційно доступного продукту, що містить лерканідипін.

У деяких варіантах здійснення винаходу, композиції призначені для вивільнення лерканідипіну рН-залежним чином, для уникнення вивільнення в шлунку і затримки вивільнення, поки композиція після перорального застосування пройде шлунком і досягне тонкого кишечника. Відстрочене вивільнення досягається переважно нанесенням деяких видів кишково-розчинного покриття. Хоч напівпроникне покриття до деякого ступеня продемонструє

відстрочене вивільнення, воно не достовірно затримує вивільнення. Додатково воно вимагає певної кількості часу для вивільнення вмісткою. Оболонка може бути рН-залежною оболонкою. Цей тип оболонки є дуже стійким до вивільнення ліків до досягнення певного рН. Коли зміни рН настільки малі, як від приблизно 0,05 до приблизно 0,4 вгору або вниз, порушуються властивості плівки і вона стає проникною. Приклади рН-чутливих полімерів, які є суттєво нерозчинними і непроникними при рН шлунка, але які є більш розчинними і проникними при рН тонкого і товстого кишечника, включають, але не обмежуються перерахованими:

поліакриламід, похідні фталатів, такі як кислоти фталати вуглеводів, фталати ацетату амілози, фталати ацетату целюлози, інші фталати ефірів целюлози, фталати ефірів целюлози, фталат гідроксипропілцелюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, фталат метилцелюлози, фталат полівінілацетату, фталат полівінілгідроацетату, фталат ацетату целюлози натрію, фталат кислого крохмалю, співполімер дибутилфталату-стиролмалеїнової кислоти, співполімер фталату-полівінілацетату-стиролмалеїнової кислоти, співполімери стиролової і малеїнової кислоти, похідні поліакрилової кислоти, такі як акрилова кислота, і співполімери ефірів акрилової кислоти, поліметакрилової кислоти і її ефіри, співполімери поліакрилметакрилової кислоти, шелак і співполімери вінілацетату і кротонової кислоти.

рН-чутливі полімери, що представляють певний інтерес, включають шелак; похідні фталату, зокрема фталат ацетату целюлози, фталат полівінілацетату, фталат гідроксипропілметилцелюлози, поліакрилової кислоти і її похідні, зокрема поліметилметакрилат в поєднанні з акриловою кислотою і співполімерами акрилової кислоти; і вінілацетат і співполімери кротонової кислоти.

Збільшення біодоступності, показником чого є Площа під кривою, буде в нормі знижувати внутрішню мінливість і мінливість між організмами, яка стосується абсорбції лікарської речовини. Це особливо вірно, хоч низька і знижена біодоступність є наслідком поганої розчинності у воді. Передбачається, що композиції за винаходом будуть забезпечувати дані CV's в Площі під кривою, які є меншими, або еквівалентними, ніж показники Zanidip® або подібних продуктів.

Крім того, передбачається фармацевтична композиція, яка містить лерканідипін разом з однією або більше фармацевтично прийнятними добавками, де композиція для перорального застосування у ссавців, які потребують цього, вивільняє лерканідипін або його аналог контрольованим чином (в залежності від дизайну композиції, це може бути рН-залежне або рН-незалежне вивільнення), зменшуючи відмінності як всередині організму, так і відмінності між індивідуумами в порівнянні з такими, як Zanidip®, що вводиться в схожих умовах і в дозі, яка забезпечує еквівалентний терапевтичний ефект.

У одному аспекті, винахід забезпечує фармацевтичну композицію або тверду дозовану форму, яка вивільняє лерканідипін і/або його похідне або

аналог тривалим чином, оскільки дає можливість тривалої підтримки терапевтичного ефекту. Відповідно, винахід належить до фармацевтичних композицій (наприклад, в формі частинок або твердих дозованих формах до формування, наприклад, таблеток або капсул), форм, які містять лерканідипін разом з однією або більше фармацевтично прийнятними добавками, причому композиція при пероральному застосуванні у ссавців, які потребують цього, вивільняє контрольованим чином щонайменше приблизно 50% мас/мас., від загальної кількості лерканідипіну і/або його аналога в межах приблизно 15 годин, як, наприклад, в межах приблизно 12 годин.

У одному варіанті здійснення винаходу, композиція вивільняє лерканідипін відповідно до однієї або декількох з наступних умов. Вивільнення може бути *in vivo* в шлунково-кишковому тракті і/або *in vitro*, як випробувано у відповідному тесті розчинення *in vitro*, наприклад, згідно з Європейською Фармакопеею (Ph.Eur.) або, переважно, Фармакопеею США (USP):

i) як мінімум приблизно 50% мас/мас., лерканідипіну вивільняється після як мінімум приблизно 2 годин, як, наприклад, як мінімум приблизно 3 годин, як мінімум приблизно 4 годин, як мінімум приблизно 5 годин, як мінімум приблизно 6 годин, як мінімум приблизно 7 годин, як мінімум приблизно 8 годин, як мінімум приблизно 9 годин, як мінімум приблизно 10 годин, як мінімум приблизно 11 годин, як мінімум приблизно 12 годин, як мінімум приблизно 13 годин, як мінімум приблизно 14 годин, як мінімум приблизно 15 годин, як мінімум приблизно 16 годин або як мінімум приблизно 17 годин, і/або

ii) як мінімум приблизно 60% мас/мас., лерканідипіну вивільняється після як мінімум приблизно 2 годин, наприклад, як мінімум приблизно 3 годин, як мінімум приблизно 4 годин, як мінімум приблизно 5 годин, як мінімум приблизно 6 годин, як мінімум приблизно 7 годин, як мінімум приблизно 8 годин, як мінімум приблизно 9 годин, як мінімум приблизно 10 годин, як мінімум приблизно 11 годин, як мінімум приблизно 12 годин, як мінімум приблизно 13 годин, як мінімум приблизно 14 годин, як мінімум приблизно 15 годин, як мінімум приблизно 16 годин або як мінімум приблизно 17 годин, і/або

iii) як мінімум приблизно 70% мас/мас., лерканідипіну вивільняється після як мінімум приблизно 3 годин, наприклад, як мінімум приблизно 4 годин, як мінімум приблизно 5 годин, як мінімум приблизно 6 годин, як мінімум приблизно 7 годин, як мінімум приблизно 8 годин, як мінімум приблизно 9 годин, як мінімум приблизно 10 годин, як мінімум приблизно 11 годин, як мінімум приблизно 12 годин, як мінімум приблизно 13 годин, як мінімум приблизно 14 годин, як мінімум приблизно 15 годин, як мінімум приблизно 16 годин, як мінімум приблизно 17 годин або як мінімум приблизно 18 годин, і/або

iv) як мінімум 80% мас/мас., лерканідипіну вивільняється після як мінімум 4 годин, наприклад, як мінімум 5 годин, як мінімум 6 годин, як мінімум 7 годин, як мінімум 8 годин, як мінімум 9 годин, як

мінімум 10 годин, як мінімум 11 годин, як мінімум 12 годин, як мінімум 13 годин, як мінімум 14 годин, як мінімум 15 годин, як мінімум 16 годин, як мінімум 17 годин, як мінімум 18 годин, як мінімум 19 годин або як мінімум 20 годин, і/або

v) як мінімум 85% мас/мас., наприклад, як мінімум приблизно 90% мас/мас., або як мінімум приблизно 95% мас/мас. лерканідипіну вивільняється після як мінімум 6 годин, як мінімум 7 годин, як мінімум 8 годин, як мінімум 9 годин, як мінімум 10 годин, як мінімум 11 годин, як мінімум 12 годин, як мінімум 13 годин, як мінімум 14 годин, як мінімум 15 годин, як мінімум 16 годин, як мінімум 17 годин, як мінімум 18 годин, як мінімум 19 годин, як мінімум 20 годин, як мінімум 21 години, як мінімум 22 годин, як мінімум 23 годин години або як мінімум 24 годин, і/або

vi) максимально приблизно 20% мас/мас. вивільняється в межах приблизно 10 годин, наприклад, в межах приблизно 9 годин, в межах приблизно 8 годин, в межах приблизно 7 годин, в межах приблизно 6 годин, в межах приблизно 5 годин, в межах приблизно 4 годин, в межах приблизно 3 годин або в межах приблизно 2 годин, і/або

vii) максимально приблизно 30% мас/мас. вивільняється в межах приблизно 12 годин, наприклад, в межах приблизно 11 годин, в межах приблизно 10 годин, в межах приблизно 9 годин, в межах приблизно 8 годин, в межах приблизно 7 годин, в межах приблизно 6 годин, в межах приблизно 5 годин або в межах приблизно 4 годин, і/або

viii) максимально приблизно 40% мас/мас. вивільняється в межах приблизно 13 годин, наприклад, в межах приблизно 12 годин, в межах приблизно 11 годин, в межах приблизно 10 годин, в межах приблизно 9 годин, в межах приблизно 8 годин, в межах приблизно 7 годин, в межах приблизно 6 годин, в межах приблизно 5 годин або в межах приблизно 4 годин, і/або

ix) максимально приблизно 50% мас/мас. вивільняється в межах приблизно 14 годин, наприклад, в межах приблизно 13 годин, в межах приблизно 12 годин, в межах приблизно 11 годин, в межах приблизно 10 годин, в межах приблизно 9 годин, в межах приблизно 8 годин, в межах приблизно 7 годин, в межах приблизно 6 годин, в межах приблизно 5 годин або в межах приблизно 4 годин, і/або

x) максимально приблизно 15% мас/мас. вивільняється в межах першої години після введення або початку тесту розчинення *in vitro*, і/або

xi) максимально 20% мас/мас., вивільняється в межах 2 годин після введення або початку тесту розчинення *in vitro*, і/або

xii) максимально 25% мас/мас., наприклад від приблизно 5% до приблизно 25% мас/мас. вивільняється в межах 3 годин після введення або початку тесту розчинення *in vitro*, і/або

xiii) максимально 30% мас/мас., наприклад від приблизно 10% до приблизно 25% мас/мас. вивільняється в межах 4 годин після введення або початку тесту розчинення *in vitro*, і/або

xiv) максимально 45% мас/мас., наприклад від приблизно 20% до приблизно 45% мас/мас. виві-

ляється в межах 6 годин після введення або початку тесту розчинення *in vitro*, і/або

xv) максимально 55% мас./мас., наприклад від приблизно 35% до приблизно 55% мас./мас., вивільняється в межах 8 годин після введення або початку тесту розчинення *in vitro*, і/або

xvi) максимально 70% мас./мас., наприклад від приблизно 35% до приблизно 70% мас./мас., вивільняється в межах 10 годин після введення або початку тесту розчинення *in vitro*, і/або

xvii) максимально 80% мас./мас., наприклад від приблизно 40% до приблизно 80% мас./мас., вивільняється в межах 12 годин після введення або початку тесту розчинення *in vitro*, і/або

у іншому характерному варіанті здійснення, при пероральному застосуванні у свавців, які потребують цього, композиція за винаходом вивільняє щонайменше приблизно 50% мас./мас., від загальної кількості леркандипіну і/або його аналога в межах приблизно 10 годин, наприклад, в межах приблизно 8 годин, в межах приблизно 6 годин, в межах приблизно 4 годин або в межах приблизно 3 годин.

У наступному характерному варіанті здійснення, при пероральному застосуванні у свавців, які потребують цього, фармацевтична композиція за винаходом вивільняє щонайменше приблизно 55% мас./мас., наприклад, приблизно 60% мас./мас., або більше, приблизно 65% мас./мас., або більше, приблизно 70% мас./мас., або більше, приблизно 75% мас./мас., або більше, приблизно 80% мас./мас., або більше, від загальної кількості леркандипіну і/або його аналога в межах приблизно 15 годин, наприклад, в межах приблизно 12 годин, в межах приблизно 10 годин, в межах приблизно 8 годин або в межах приблизно 6 годин.

Крім того або альтернативно, щонайменше приблизно 50% мас./мас., від загальної кількості леркандипіну і/або його аналогів вивільняється в межах 15 годин, наприклад в межах 12 годин, при тестуванні розчинення *in vitro* і застосуванні середньої величини розчинення в порівнянні з буфером, що має рН 7,5. Керівництво для відповідного тесту розчинення представлено в Прикладах в даному описі, але варіанти відносно певного використаного способу і інгредієнтів, які входять в середовище розчинення, і так далі знаходяться в рамках даного винаходу. Фахівцям в даній галузі відомо, як здійснити відповідний тест розчинення, наприклад, з керівництвом з Фармакопеї США, Європейської Фармакопеї і подібними. Придатними умовами для тесту розчинення *in vitro* є використання тест розчинення згідно з Фармакопеєю США (лопатевий метод) і буфер рН7,5, що містить 0,75% лаурилсульфату натрію як середовища розчинення.

У інших варіантах здійснення, виконуються наступні умови здійснення тесту розчинення *in vitro*:

i) як мінімум приблизно 50% мас./мас., від загальної кількості леркандипіну або його аналога вивільняється в межах приблизно 10 годин, наприклад, в межах приблизно 8 годин, в межах приблизно 6 годин, в межах приблизно 4 годин, в межах приблизно 3 годин або в межах приблизно 2 годин, при тестуванні розчинення *in vitro* і використанні

середовища розчинення, яке містить буфер, що має рН7,5,

ii) як мінімум приблизно 50% мас./мас., від загальної кількості леркандипіну або його аналога вивільняється в межах приблизно 1,5 годин, наприклад, в межах приблизно 1 години, в межах приблизно 0,75 години, в межах приблизно 0,5 години або в межах приблизно 20 хвилин, при тестуванні розчинення *in vitro* і використанні середовища розчинення, яке містить буфер, що має рН7,5,

iii) як мінімум приблизно 55% мас./мас., наприклад, приблизно 60% мас./мас., або більше, приблизно 65% мас./мас., або більше, приблизно 70% мас./мас., або більше, приблизно 75% мас./мас., або більше або приблизно 80% мас./мас., або більше від загальної кількості леркандипіну або його аналога вивільняється в межах приблизно 15 годин, наприклад, в межах приблизно 12 годин, в межах приблизно 10 годин, в межах приблизно 8 годин або в межах приблизно 6 годин, при тестуванні розчинення *in vitro* і використанні середовища розчинення, яке містить буфер, що має рН7,5,

iv) як мінімум приблизно 55% мас./мас., наприклад, приблизно 60% мас./мас., або більше, приблизно 65% мас./мас., або більше, приблизно 70% мас./мас., або більше, приблизно 75% мас./мас., або більше або приблизно 80% мас./мас., або більше від загальної кількості леркандипіну або його аналога вивільняється в межах приблизно 5 годин, наприклад, в межах приблизно 4 годин, в межах приблизно 3 годин, в межах приблизно 2 годин, в межах приблизно 1 години або в межах приблизно 30 хвилин, при тестуванні розчинення *in vitro* і використанні середовища розчинення, яке містить буфер, що має рН7,5, і/або

v) як мінімум приблизно 20% мас./мас., наприклад, щонайменше приблизно 25% мас./мас., щонайменше приблизно 30% мас./мас., щонайменше приблизно 35% мас./мас., або щонайменше приблизно 40% мас./мас., від загальної кількості леркандипіну або його аналога вивільняється в межах приблизно 3 годин, наприклад, в межах приблизно перших двох годин або в межах першої години, при тестуванні розчинення *in vitro* і використанні середовища розчинення, яке містить буфер, що має рН7,5.

У цікавому варіанті здійснення, композиція розроблена таким чином, щоб забезпечити відстрочене вивільнення леркандипіну і/або його аналога. Таким чином, винахід також включає фармацевтичну композицію, яка містить леркандипін і/або його аналог разом з однією або більше фармацевтично прийнятними добавками, де композиція для перорального застосування у свавців, які потребують цього, має пролонговане/відстрочене вивільнення леркандипіну і/або його аналога, так що максимально 10% мас./мас., наприклад, максимально приблизно 7,5% мас./мас., або максимально приблизно 5% мас./мас., від загальної кількості леркандипіну або його аналога вивільняється в межах перших двох годин, наприклад в межах першої години, після введення.

У інших варіантах здійснення, виконуються наступні умови відносно тесту розчинення *in vitro*:

i) максимально приблизно 30% мас./мас., наприклад, максимально приблизно 25% мас./мас., максимально приблизно 20% мас./мас., або максимально приблизно 15% мас./мас., або максимально приблизно 10% мас./мас., лерканидипіну або його аналога вивільняється в межах 2 годин, в тесті розчинення *in vitro* з використанням середовища розчинення, яке має рН максимально приблизно 5, наприклад, максимально приблизно 4,5, максимально приблизно 4, максимально приблизно 3,5, максимально приблизно 3, максимально приблизно 2 або максимально приблизно 1,5,

ii) максимально приблизно 10% мас./мас., наприклад, максимально приблизно 7,5% мас./мас., максимально приблизно 5% мас./мас., або максимально приблизно 2,5% мас./мас. лерканидипіну або його аналога вивільняється в межах 2 годин, в тесті розчинення *in vitro* з використанням середовища розчинення, яке має рН максимально приблизно 5, наприклад, максимально приблизно 4,5, максимально приблизно 4, максимально приблизно 3,5, максимально приблизно 3, максимально приблизно 2 або максимально приблизно 1,5,

iii) максимально приблизно 60% мас./мас., наприклад, максимально приблизно 50% мас./мас., максимально приблизно 40% мас./мас. або максимально приблизно 30% мас./мас. лерканидипіну або його аналога вивільняється в межах 15 годин, наприклад в межах приблизно 12 годин, коли тестується в тесті розчинення *in vitro* з використанням середовища розчинення, яке має рН максимально приблизно 4,5, наприклад, максимально приблизно 4, максимально приблизно 3,5, максимально приблизно 3, максимально приблизно 2 або максимально приблизно 1,5,

iv) максимально приблизно 40% мас./мас., наприклад, максимально приблизно 30% мас./мас., максимально приблизно 25% мас./мас., або максимально приблизно 20% мас./мас., лерканидипіну або його аналога вивільняється в межах 6 годин, коли тестується в тесті розчинення *in vitro* з використанням середовища розчинення, яке має рН максимально приблизно 4,5, як, наприклад, максимально приблизно 4, максимально приблизно 3,5, максимально приблизно 3, максимально приблизно 2 або максимально приблизно 1,5, і/або

v) максимально приблизно 30% мас./мас., як, наприклад, максимально приблизно 25% мас./мас., максимально приблизно 20% мас./мас. або максимально приблизно 15% мас./мас., лерканидипіну або його аналога вивільняється в межах 4 годин, коли тестується в тесті розчинення *in vitro* з використанням середовища розчинення, яке має рН максимально приблизно 4,5, наприклад, максимально приблизно 4, максимально приблизно 3,5, максимально приблизно 3, максимально приблизно 2 або максимально приблизно 1,5.

Фармацевтичні композиції можуть бути приготовані будь-яким загальноприйнятим способом, наприклад, грануляцією, змішуванням, розпилювальним сушінням і так далі. Особливо застосовним є спосіб, описаний в WO 03/004001. У даному описі наведений процес приготування матеріалу, що складається з частинок, способом контрольованого укрупнення, тобто способом, який дає мо-

жливість контрольованого укрупнення розміру частинок. Спосіб включає розпилювання першої композиції, що містить, наприклад, лерканидипін і розплавлений наповнювач, на тверде середовище носія. У нормі плавкий наповнювач має точку плавлення щонайменше 5°C, але нижче точки плавлення лерканидипіну. Точка плавлення наповнювача може бути в межах від 10°C до 150°C, наприклад, більш переважно в межах від 30°C до 100°C або в межах від 40°C до 60°C. Переважна точка плавлення щонайменше 20°C, але не вище, ніж приблизно 250°C.

У межах навичок середнього фахівця знаходиться вибір придатного фармацевтично прийнятного наповнювача, який допускає диспергування або щонайменше частково розчиняє лерканидипін, і має точку плавлення в бажаних межах, що вимагає застосування загальних знань і рутинного експерименту. Приклади придатних носіїв описані в WO 03/004001, який включений в даний опис за допомогою посилання.

У даному контексті, придатними носіями є, наприклад, згадані як олійний матеріал (як наведено далі в даному описі), так само як описані в WO 03/004001.

Перевагою застосування способу контрольованого укрупнення, описаного в WO 03/004001, є можливість застосування значно більшої кількості розплаву для матеріалу частинок без небажаного укрупнення розміру частинки. Відповідно, в одному варіанті здійснення винаходу, матеріал частинок в фармацевтичній композиції має геометричний середній масовий діаметр d_{gw} 10мкм, наприклад ≥ 20 мкм, від приблизно 20 до приблизно 2000, від приблизно 30 до приблизно 2000, від приблизно 50 до приблизно 2000, від приблизно 60 до приблизно 2000, від приблизно 75 до приблизно 2000, як, наприклад, від приблизно 100 до приблизно 1500мкм, від приблизно 100 до приблизно 1000мкм або від приблизно 100 до приблизно 700мкм, або максимально приблизно 400мкм або максимально 300мкм як, наприклад, від приблизно 50 до приблизно 400мкм, як, наприклад, від приблизно 50 до приблизно 350мкм, від приблизно 50 до приблизно 300мкм, від приблизно 50 до приблизно 250мкм або від приблизно 100 до приблизно 300мкм.

У іншому варіанті здійснення винаходу одержують фармацевтичні композиції і тверді дозовані форми для поліпшення лікування станів, які відповідають на терапію з використанням лерканидипіну і комбінацій лерканидипіну з іншими антигіпертензивними, антиішемічними, антидіабетичними речовинами, речовинами проти ожиріння, речовинами, які знижують холестерин або ліпіди. У одному варіанті здійснення, винахід належить до фармацевтичних композицій, які містять лерканидипін з одним або більше ліками із згаданих вище класів терапевтичних речовин, наприклад, лерканидипін в комбінації з інгібіторами карбоангідрази, подібними ацетазоламідом, дихлорфенамідом, метазоламідом; петлевими діуретиками, подібним фуросемідом, буметанідом, етакриновій кислоті, азосемідом, музоліміном, піретанідом, трипамідом і торсемідом і так далі; інгібіторами Na і K симпорта, подібними гідрохлор-

тіазиду, бендрофлуметіазиду, хлоротіазиду, гідрофлуметазиду, метиклотіазиду, політіазиду, триклометазиду, хлорталідону, індапаміду, метолазону, кінетазону і так далі; інгібіторами ниркових епітеліальних Na каналів, подібними амілориду, триамтерену; мінералокортикоїдами, подібними спіронолактону, канренону, калію канреноату і так далі; інгібіторами ангіотензину, подібними лосартану, кандесартану, ірбесартану, іосартану, епросартану, телмісартану і валсартану; інгібіторами АПФ, подібним трандолаприлу, раміприлу, лізиноприлу, беназеприлу, каптоприлу, еналаприлу, еналаприлату, фозиноприлу, моексиприлу, хінаприлу, периндоприлу і так далі; блокаторами Ca^{2+} каналів, подібними амлодипіну, бепридилу, дилтіазему, фелодипіну, ісрадипіну, ніфедипіну, нікардипіну, німодипіну, нізолдипіну, верапамілу і так далі; симпатолітичними речовинами, подібними метилдопі, клонідину, гуанабенцу, гуанфацину, гуанадрелу, резерпіну, метирозину; вазодилаторами, подібними гідразину, міноксидилу, нітропрусиду, діазоксиду; статинами, подібними симвастатину, правастатину, мевастатину, ловастатину, флувастатину, аторвастатину, церивастатину і так далі; фібратами, подібними фенофібрату, клофібрату, гемфіброзилу, бензафібрату і ципрофібрату; пероральними антидіабетичними препаратами, подібними толбутаміду, хлорпропаміду, толазаміду, ацетогексаміду, глібуриду, глібенкламіду, гліпізиду, гліказиду, гліміпериду, реплаглініду, натеглініду, метформіну, росиглітазону, піоглітазону; антагоністами бета-адренергічних рецепторів, подібними атенололу, надололу, тимололу, піндололу, лабеталолу, есмололу, ацебутололу, біспрололу, соталолу, пропранололу, карведилолу, метопрололу і так далі.

Фармацевтично прийнятні добавки

У даному контексті термін "фармацевтично прийнятна добавка" призначений для зазначення будь-якого матеріалу, який є інертним в тому значенні, що по суті не має яких-небудь терапевтичних і/або профілактичних ефектів *per se*. Така добавка може бути додана з метою одержання фармацевтичної, косметичної і/або харчової композиції, яка має прийнятні технічні властивості.

Приклади придатних добавок для застосування в композиції або твердій дозованій формі за винаходом включають філери, розчинники, дезінтегруючі речовини, зв'язуючі речовини, мастильні речовини і так далі або їх суміш. Оскільки композиція або тверда дозована форма за винаходом може бути використана для різних цілей, вибір добавок в нормі здійснюється з розглядом таких різних застосувань. Іншими фармацевтично прийнятними добавками для відповідного застосування є, наприклад, окислювальні речовини, вилгуючі речовини, консерванти, антиоксиданти, буферні речовини, хелатні речовини, барвники, комплексоутворюючі речовини, емульгуючі речовини і розчинники, смакові добавки і ароматизатори, гігроскопічні речовини, підсолоджувачі, змочувальні речовини і так далі.

Приклади придатних філерів, розчинників і/або зв'язуючих речовин включають лактозу (наприклад лактоза, висушена розпиленням, α -лактоза, β -

лактоза, Tabletose®, пізні сорти Pharmatose®, Microtose® або Fast-Flo®), мікрокристалічну целюлозу (пізні сорти Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® або Solka-Floc®), гідроксипропілцелюлозу, L-гідроксипропілцелюлозу (низькозаміщену), гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC) (наприклад, Methocel E, F і K, Metolose SH від Shin-Etsu, Ltd, такі як 4000 cps сортів Methocel E і Metolose 60 SH, 4000 cps сортів Metolose F і Metolose 65 SH, 40000, 15000 і 100000 cps сортів Metolose K; і 4000, 15000, 39000 і 100000 сортів Metolose 90 SH), полімери метилцелюлози (наприклад, Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M), гідроксietилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію, карбоксиметилен, карбоксиметилгідроксietилцелюлозу і інші похідні целюлози, сахарозу, агарозу, сорбітол, манітол, декстрини, мальтодекстрини, крохмаль або модифікований крохмаль (включаючи картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль і рисовий крохмаль), фосфат кальцію (наприклад, основний фосфат кальцію, гідрофосфат кальцію, гідрат дикальцію фосфату), сульфат кальцію, карбонат кальцію, альгінат натрію, колаген і так далі.

Специфічними прикладами розчинників є, наприклад, карбонат кальцію, двохосновний фосфат кальцію, трьохосновний фосфат кальцію, сульфат кальцію, мікрокристалічна целюлоза, порошкова целюлоза, декстрини, декстрини, декстроза, фруктоза, біла глина, лактоза, манітол, сорбітол, крохмаль, заздалегідь клейстеризований крохмаль, сахароза, цукор і так далі.

Специфічними прикладами дезінтегрантів є, наприклад, альгінова кислота або альгірати, мікрокристалічна целюлоза, гідроксипропілцелюлоза і інші похідні целюлози, натрію кроскармелоза, кросповідон, полакрилін натрію, натрію крохмаль гліколят, крохмаль, заздалегідь клейстеризований крохмаль, карбоксиметилкрохмаль (наприклад Primogel® і Explotab®) і так далі.

Специфічними прикладами зв'язуючих речовин є, наприклад, акація, альгінова кислота, агар, карагенан кальцію, карбоксиметилцелюлоза натрію, мікрокристалічна целюлоза, декстрин, етилцелюлоза, желатин, рідка целюлоза, гуарова смола, гідроксипропілметилцелюлоза, метилцелюлоза, пектин, PEG, повідон, заздалегідь клейстеризований крохмаль і так далі.

Також в композицію можуть бути включені ковзні речовини і мастильні речовини. Приклади включають стеаринову кислоту, стеарат магнію, стеарат кальцію або стеарати інших металів, тальк, віск і гліцериди, світлі мінеральні олії, PEG, бегенат гліцерину, колоїдний діоксид кремнію, гідрогенізовану рослинну олію, зерновий крохмаль, фумарат стеарилу натрію, поліетиленгліколі, алкілсульфати, бензоат натрію, ацетат натрію і так далі.

Іншими добавками, які можуть бути включені в композицію або тверду дозовану форму за винаходом, є, наприклад, смакові добавки, барвники, речовини, що маскують смак, pH-коригуючі речовини, буферні речовини, консерванти, стабілізуючі речовини, антиоксиданти, змочувальні речовини, регулюючі вологість речовини, поверхнево-активні

речовини, суспендуючі речовини, посилюючі абсорбцію речовини, речовини, що модифікують вивільнення, і так далі.

Іншими добавками в композицію або тверду дозовану форму можуть бути антиоксиданти, такі як, наприклад, аскорбінова кислота, аскорбілпальмітат, бутилований гідроксіанізол, бутилований гідрокситолуол, гіпофосфорна кислота, моноіогліцерин, метабісульфіт натрію, пропілгалат, сульфосилат формальдегіду натрію, метабісульфіт натрію, тіосульфат натрію, діоксид сірки, токоферол, ацетат токоферолу, гемісукцинат токоферолу, TPGS або інші похідні токоферолу, і так далі. Композиція носія може також включати, наприклад, стабілізуючі речовини. Концентрація антиоксиданту і/або стабілізуючої речовини в композиції носія в нормі складає від приблизно 0,1% мас/мас., до приблизно 5% мас/мас.

Композиція або тверда дозована форма за винаходом може також включати одну або більше поверхнево-активних речовин або речовини, які мають поверхнево-активні властивості. Мається на увазі, що такі речовини залучаються до змочування достовірно розчинної активної речовини і, таким чином, роблять внесок в поліпшення характеристик розчинності активної речовини.

Приклади поверхнево-активних речовин наведені далі.

Придатними добавками для застосування в композиції або твердій дозованій формі за винаходом, є поверхнево-активні речовини, наприклад, такі як гідрофобні і/або гідрофільні поверхнево-активні речовини, як описані в WO 00/50007 під назвою Lipocine, Inc. Прикладами придатних поверхнево-активних речовин є:

i) поліетоксильовані жирні кислоти, такі як, наприклад, жирна кислота моно- і діефірів поліетиленгліколю або їх суміш, наприклад, жирна кислота моно- і діефірів поліетиленгліколю з лауриноювою кислотою, олеїноювою кислотою, стеариноювою кислотою, міристиноювою кислотою, рициноленовою кислотою; поліетиленгліколь може бути вибраний з: PEG 4, PEG 5, PEG 6, PEG 7, PEG 8, PEG 9, PEG 10, PEG 12, PEG 15, PEG 20, PEG 25, PEG 30, PEG 32, PEG 40, PEG 45, PEG 50, PEG 55, PEG 100, PEG 200, PEG 400, PEG 600, PEG 800, PEG 1000, PEG 2000, PEG 3000, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, PEG 7000, PEG 8000, PEG 9000, PEG 1000, PEG 10000, PEG 15000, PEG 20000, PEG 35000,

ii) складні ефіри поліетиленгліколю гліцерину і жирної кислоти, наприклад, складні ефіри, подібні згаданим вище, але в формі ефірів гліцерину і індивідуальних жирних кислот;

iii) гліцерин, пропіленгліколь, етиленгліколь, PEG або складні ефіри сорбітолу, наприклад, з рослинними оліями, подібними, наприклад, гідрогенізованій касторовій олії, мигдалевій олії, пальмовій кісточковій олії, касторовій олії, абрикосовій кісточковій олії, оливковій олії, арахісовій олії, гідрогенізованій пальмовій кісточковій олії і подібним оліям,

iv) полігліцеризовані жирні кислоти, як, наприклад, стеарат полігліцерину, олеат полігліцерину, рицинолеат полігліцерину, лінолеат полігліцерину,

v) складний ефір пропіленгліколю жирної кислоти, як, наприклад, малінолаурат пропіленгліколю, рицинолеат пропіленгліколю і подібні,

vi) моно- і дигліцериди, подібні моноолеату гліцерину, діолеату гліцерину, моно- і/або діолеату гліцерину, каприлату гліцерину, капрату гліцерину і так далі,

vii) стеарин і його похідні,

viii) складні ефіри сорбіту поліетиленгліколю і жирної кислоти (складні ефіри PEG-сорбіту і жирної кислоти), такі як ефіри PEG з різними молекулярними масами, наведеними вище, і різні серії Tween® (від ICI America, Inc.),

ix) прості алкілові ефіри поліетиленгліколю, як, наприклад, олеїловий ефір PEG і лауриловий ефір PEG,

x) ефіри сахарози, подібні, наприклад, монопальмітату сахарози і монолаурату сахарози,

xi) алкілфеноли поліетиленгліколю, подібні, наприклад, Triton® серій X або N (від Union Carbide Chemicals і Plastics Technology Corporation),

xii) поліоксіетилен-поліоксипропілен-блокспівполімери, як, наприклад, серії Pluronic® від BASF Aktiengesellschaft, серії Synperonic® від ICI America, Inc., Emkalyx®, Lutrol® від BASF Aktiengesellschaft, Supronic® і так далі. Найменуванням цих полімерів є "полоксамери" і важливими прикладами в даному контексті є Poloxamer 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403 і 407,

xiii) складні ефіри сорбіту і жирної кислоти, подібні серії Span® (від ICI) або серії Aracel® (від ICI) як, наприклад, монолаурат сорбіту, монопальмітат сорбіту, моноолеат сорбіту, моностеарат сорбіту і так далі,

xiv) прості ефіри нижчих спиртів і жирної кислоти, як, наприклад, олеат, міристат ізопропілу, пальмітат ізопропілу і так далі,

xv) іонна поверхнево-активна речовина, включаючи катіонні, аніонні і цвітер-іонні поверхнево-активні речовини, як, наприклад, солі жирних кислот, жовчні солі, фосфоліпіди, складні ефіри фосфорної кислоти, карбоксилати, сульфати і сульфонати і так далі.

Коли поверхнево-активна речовина або суміш поверхнево-активних речовин присутні в композиції або твердій дозованій формі за винаходом, концентрація поверхнево-активної речовини (речовин) в нормі знаходиться в межах приблизно 0,1-80% мас/мас., наприклад, приблизно від 0,1 до приблизно 20% мас/мас., приблизно від 0,1 до приблизно 15% мас/мас., приблизно від 0,5 до приблизно 10% мас/мас., або, як альтернатива, приблизно від 0,10 до приблизно 80% мас/мас., наприклад, приблизно від 10 до приблизно 70% мас/мас., приблизно від 20 до приблизно 60% мас/мас., або приблизно від 30 до приблизно 50% мас/мас.

У специфічному аспекті винаходу, щонайменше одна з однієї або більше фармацевтично прийнятних добавок вибрана з групи, що включає кремнієву кислоту або її похідні, або її сіль, вклю-

чаючи силікати, діоксид кремнію і їх полімери; алюмосилікати магнезії і/або алюмометасилікати магнезії, бентоніт, каолін, трисилікати магнезії, монтморилоніт і/або сапоніт.

Такі матеріали є головним чином застосовними як сорбуючий матеріал для олій або подібних олій матеріалів в фармацевтиці, косметології і/або харчових добавках. У специфічному варіанті здійснення, матеріал застосовують як сорбуючий матеріал для олій або подібних олій матеріалів в фармацевтиці. Матеріал, який має здатність до функціонування як сорбуючий матеріал для олій або подібних олій матеріалів, також позначають "сорбуючий олійний матеріал". Крім того, в даному контексті термін "сорбція" застосовуємо для позначення "абсорбції" як і "адсорбції"⁴. Очевидно, будь-який з термінів призначається для позначення як феномена абсорбції, так і адсорбції.

Особливо фармацевтично прийнятна добавка може включати кремнієву кислоту, її похідні або її сіль, включаючи діоксид кремнію і їх полімери як фармацевтично прийнятну добавку. У залежності від якості діоксиду кремнію, що застосовується, це може бути мастильна речовина або сорбуючий олійний матеріал. Якості, що задовольняють наступну функцію, здаються найбільш важливими.

У специфічному варіанті здійснення, композиція або тверда дозована форма за винаходом включає фармацевтично прийнятну добавку, яка є продуктом діоксиду кремнію, який має властивості, відповідні Zeofree®5161A, Zeofree®5162, Zeofree®5175A, Zepharm®80 (доступний від J.M.Huber, Hamina, Finland), Aeroperl®300, Sident®22, Sipernat®160, Sipernat®160PQ, Sipernat®22, Sipernat®22LS, Sipernat®22S, Sipernat®2200, Sipernat®310, Sipernat®320, Sipernat®320DS, Sipernat®325C, Sipernat®35, Sipernat®350, Sipernat®360, Sipernat®383D8, Sipernat®44, Sipernat®44MS, Sipernat®50, Sipernat®50S, Sipernat®500LS або Sipernat®570 (доступний від Degussa, Frankfurt, Німеччина).

Як випливає з прикладів в даному описі, дуже придатним матеріалом є Aeroperl®300 (включаючи матеріали, властивості яких схожі або відповідають таким в Aeroperl®300).

Застосування сорбуючого олійного матеріалу в композиціях або твердих дозованих формах за винаходом є дуже корисним для приготування фармацевтичних, косметичних, поживних і/або харчових композицій, де композиція включає олійний або подібний олійний матеріал. Однією з переваг є можливість об'єднання значно більшої кількості олій або подібних олій матеріалів шляхом дослідження сорбуючого олійного матеріалу за винаходом. Так, можливо приготування твердих композицій з порівняно високим вмістом олійного або подібних олій матеріалів шляхом застосування сорбуючого олійного матеріалу за винаходом. У рамках фармацевтичної галузі здатність об'єднати значно велику кількість олій або подібних олій матеріалів в твердій композиції є перевагою, особливо в тих ситуаціях, де активна речовина не має відповідних властивостей відносно розчинності у воді (наприклад погана розчинність у воді), стабільності у водному середовищі (тобто деградація виникає у водному

середовищі), пероральної біодоступності (наприклад низька біодоступність) і так далі, або в тих ситуаціях, де бажано модифікувати вивільнення активної речовини з композицій для досягнення контрольованого, відстроченого, тривало підтримуваного і/або пульсуючого вивільнення активної речовини. Так, в специфічному варіанті здійснення це застосовне в приготуванні фармацевтичних композицій.

Матеріали, сорбуючі олію, для застосування в технологічному процесі в твердих композиціях в нормі абсорбують приблизно 5% мас./мас., або більше, наприклад, приблизно 10% мас./мас., або більше, приблизно 15% мас./мас., або більше, приблизно 20% мас./мас., або більше, приблизно 25% мас./мас., або більше, приблизно 30% мас./мас., або більше, приблизно 35% мас./мас., або більше, приблизно 40% мас./мас., або більше, приблизно 45% мас./мас., або більше, приблизно 50% мас./мас., або більше, приблизно 55% мас./мас., або більше, приблизно 60% мас./мас., або більше, приблизно 65% мас./мас., або більше, приблизно 70% мас./мас., або більше, приблизно 75% мас./мас., або більше, приблизно 80% мас./мас., або більше, приблизно 85% мас./мас., або більше, приблизно 90% мас./мас., або більше, приблизно 95% мас./мас., або більше, олійний або олійний матеріал і залишаються твердим матеріалом.

Важливим аспектом винаходу є композиції або тверді дозовані форми, що містять олійний матеріал.

Олійні матеріали

У даному контексті термін "олійні матеріали" застосовується в дуже широкому значенні, що включає олії, воски, напівтверді матеріали і матеріали, які в нормі застосовують як розчинники (такі як органічні розчинники) або співрозчинники в фармацевтичній індустрії, і термін також включає терапевтично і/або профілактично активні речовини, які знаходяться в рідкій формі при температурі навколишнього середовища; більш того, термін включає емульсії, як, наприклад, мікроемульсії або наноемульсії, і суспензії. Олійні матеріали, які можуть абсорбуватися, є в нормі рідкими при температурі навколишнього середовища або більш високій (з практичних міркувань максимальна температура становить приблизно 250°C). Вони можуть бути гідрофільними, ліпофільними, гідрофобними і/або амфільними матеріалами.

Олійним матеріалом, придатним для застосування в даному контексті, є речовини або матеріали, що мають точку плавлення щонайменше приблизно 0°C і максимально приблизно 250°C.

У специфічному варіанті здійснення винаходу, олія або подібний олійний матеріал має точку плавлення приблизно 5°C або більше, як, наприклад, приблизно 10°C або більше, приблизно 15°C або більше, приблизно 20°C або більше або приблизно 25°C або більше.

У наступному варіанті здійснення винаходу, олійний матеріал має точку плавлення щонайменше приблизно 20°C, наприклад, щонайменше приблизно 30°C, щонайменше приблизно 35°C або щонайменше приблизно 40°C. З практичних міркувань, точка плавлення звичайно може не бути ду-

же високою, так олія або подібний олійний матеріал має максимальну точку плавлення приблизно 300°C наприклад, максимально приблизно 200°C, максимально приблизно 150°C або максимально приблизно 100°C. Якщо точка плавлення більше, значно висока температура може сприяти, наприклад, окисленню або іншим видам деградації активної речовини в тих випадках, коли, наприклад, включені терапевтично і/або профілактично активні речовини.

У даному контексті, точка плавлення визначається за допомогою DSC (Диференціальної Сканирующей Калориметрії). Точка плавлення визначається як температура, при якій лінійне зростання кривої DSC перетинає температурну вісь (див. Фіг. 1 для більш докладного ознайомлення).

Цікавими олійними матеріалами загалом є речовини, які застосовують в фармацевтичному виробництві як так звані плавкі зв'язуючі речовини або тверді розчинники (в формуванні твердої дозованої форми), або як співрозчинники або інгредієнти лікарських засобів для місцевого застосування.

Олійний матеріал може бути гідрофільним, гідрофобним і/або мати поверхнево-активні властивості. Загалом, гідрофільні і/або гідрофобні олійні матеріали є придатними для застосування у виробництві фармацевтичних композицій, що включають терапевтично і/або профілактично активні речовини, які мають значно низьку розчинність у воді і/або коли вивільнення активної речовини з фармацевтичної композиції задумано як негайне або немодифіковане. Гідрофобні олійні матеріали, з іншого боку, звичайно застосовують у виробництві фармацевтичних композицій з модифікованим вивільненням. Наведені вище міркування спрощені для ілюстрації загальних принципів, але існує багато випадків, коли інші комбінації олійних матеріалів і інших задач є значущими і, отже, наведені вище приклади ні в якому разі не повинні обмежувати винахід.

Типовий придатний гідрофільний олійний матеріал вибирають з групи, що складається з: гліколей поліефіру, як, наприклад, поліетиленгліколі, поліпропіленгліколі; поліоксietилени; поліоксипропілени; полксамери і їх суміші, або він може бути вибраний з групи, що складається з: ксиліту, сорбіту, калієво-натрієвої солі винної кислоти, трибегенату сахарози, глюкози, рамнози, лактитолу, бегенової кислоти, ефіру монометилгідроксінону, ацетату натрію, етилфумарату, міристинової кислоти, лимонної кислоти, Gelucire 50/13, інших типів Gelucire, як, наприклад, Gelucire 44/14 і так далі, Gelucire 50/10, Gelucire 62/05, Sucro-ester 7, Sucro-ester 11, Sucro-ester 15, мальтози, манітолу і їх сумішей.

Придатний гідрофобний олійний матеріал може бути вибраний з групи, що складається з: насичених вуглеводнів з прямим ланцюгом, складних ефірів сорбіту, парафінів; жирів і олій, як, наприклад, масло какао, яловичий жир, свиняче сало, складні ефіри поліефіргліколю; вищих жирних кислот, як, наприклад, стеаринова кислота, міристинова кислота, пальмітинова кислота, вищих спиртів, як, наприклад, цетанол, стеариловий спирт,

віск з низькою точкою плавлення, як наприклад, моностеарат гліцерину, моноолеат гліцерину, гідрогенізований жир, міристиловий спирт, стеариловий спирт, заміщені і/або незаміщені моногліцериди, заміщені і/або незаміщені дигліцериди, заміщені і/або незаміщені тригліцериди, жовтий бджолиний віск, білий бджолиний віск, карнаубський віск, касторовий віск, японський віск, ацетиловані моногліцериди; NVP полімерів, PVP полімерів, акрилових полімерів або їх суміші.

У цікавому варіанті здійснення, олійним матеріалом є поліетиленгліколь, що має середню молекулярну масу в межах від приблизно 400 до приблизно 35000, як, наприклад, від приблизно 800 до приблизно 35000, від приблизно 1000 до приблизно 35000, як, наприклад, поліетиленгліколь 1000, поліетиленгліколь 2000, поліетиленгліколь 3000, поліетиленгліколь 4000, поліетиленгліколь 5000, поліетиленгліколь 6000, поліетиленгліколь 7000, поліетиленгліколь 8000, поліетиленгліколь 9000, поліетиленгліколь 10000, поліетиленгліколь 15000, поліетиленгліколь 20000, поліетиленгліколь 35000. У певних ситуаціях поліетиленгліколь може використовуватися з молекулярною масою від приблизно 35000 до приблизно 100000.

У іншому цікавому варіанті здійснення, олійним матеріалом є оксид поліетилену, що має молекулярну масу від приблизно 2000 до приблизно 7000000, наприклад, від приблизно 2000 до приблизно 100000, від приблизно 5000 до приблизно 75000, від приблизно 10000 до приблизно 60000, від приблизно 15000 до приблизно 50000, від приблизно 20000 до приблизно 40000, від приблизно 100000 до приблизно 7000000, як, наприклад, від приблизно 100000 до приблизно 1000000, від приблизно 100000 до приблизно 600000, від приблизно 100000 до приблизно 400000, від приблизно 100000 до приблизно 300000.

У іншому варіанті здійснення, олійним матеріалом є полксамер, як, наприклад, Poloxamer 188, Poloxamer 237, Poloxamer 338, Poloxamer 407 і інші блокспівполімери оксиду етилену, оксиду пропілену, такі як серії Pluronic® (від BASF) і/або Tetronic® (від BASF). Придатні блокспівполімери з серії Pluronic® включають полімери, що мають молекулярну масу від приблизно 3000 або більше, наприклад, від приблизно 4000 до приблизно 20000, і/або в'язкість (Brookfield) від приблизно 200 до приблизно 4000 cps, наприклад, від приблизно 250 до приблизно 3000 cps. Придатні приклади включають Pluronic® F38, P65, P68LF, P75, F77, P84, P85, F87, F88, F98, P103, P104, P105, F108, P123, F123, F127, 10R8, 17R8, 25R5, 25R8 і так далі. Придатні блокспівполімери з серії Tetronic® включають полімери, що мають молекулярну масу від приблизно 8000 або більше, наприклад, від приблизно 9000 до приблизно 35000, і/або в'язкість (Brookfield) від приблизно 500 до приблизно 45000 cps, наприклад, від приблизно 600 до приблизно 40000 cps. В'язкість, наведена вище, визначається при 60°C для речовин, які є пастами при кімнатній температурі, і при 77°C для речовин, твердих при кімнатній температурі.

Олійний матеріал може також бути складним ефіром сорбіту, як, наприклад, діізостеарат сорбіту, діолеат сорбіту, монолаурат сорбіту, моноізостеарат сорбіту, моноолеат сорбіту, монопальмітат сорбіту, моностеарат сорбіту, сесквіізостеарат сорбіту, сесквіолеат сорбіту, сесквістеарат сорбіту, триізостеарат сорбіту, триолеат сорбіту, тристеарат сорбіту або їх суміш.

Олійні матеріали можуть, звичайно, включати суміш різних олійних або подібних олій матеріалів, як, наприклад, суміш гідрофільних і/або гідрофобних матеріалів.

Іншими придатними олійними матеріалами можуть бути розчинники або напівтверді добавки, подібні, наприклад, пропіленгліколю, поліглікозілованим гліцеридам, включаючи Gelucire 44/14, комплекс жирних матеріалів рослинного походження, включаючи олію диметилксантину, карнаубський віск, рослинні олії, подібні, наприклад, мигдалевій олії, кокосовій олії, кукурудзяній олії, бавовняній олії, кунжутній олії, соєвій олії, оливкової олії, касторовій олії, пальмовій кісточковій олії, арахісовій олії, рапсовій олії, олії з виноградної насіння, гідрогенізовані рослинні олії, подібні, наприклад, гідрогенізованій арахісовій олії, гідрогенізованій пальмовій кісточковій олії, гідрогенізованій бавовняній олії, гідрогенізованій соєвій олії, гідрогенізованій касторовій олії, гідрогенізованій кокосовій олії; природні жирні матеріали тваринного походження, включаючи бджолиний віск, ланолін, жирні спирти, включаючи цетиловий, стеариловий, лауриловий, міристиновий, пальмітиновий, стеариловий жирні спирти; складні ефіри, включаючи стеарат гліцерину, стеарат гліколю, олеат етилу, міристат ізопропілу; інтерестерифіковані напівсинтетичні гліцериди в рідкому стані, включаючи Miglycol 810/812; амід або алкіламіди жирних кислот, включаючи стеарамід етанолу, діетаноламід жирних кокосових кислот, складні ефіри моно- і дигліцеридів і оцтової кислоти, складні ефіри моно- і дигліцеридів і лимонної кислоти, складні ефіри моно- і дигліцеридів і молочної кислоти, моно- і дигліцериди, складні ефіри полігліцерину і жирних кислот, полірицинолеат полігліцерину, складні ефіри пропіленгліколю і жирних кислот, моностеарати сорбіту, тристеарати сорбіту, лактати стеаролу натрію, лактати стеаролу кальцію, складні ефіри діацетилвинної кислоти і моно- і дигліцеридів і так далі.

Звичайно, фармацевтична композиція або тверда дозована форма за винаходом мають концентрацію олійного матеріалу в композиції приблизно 5% мас./мас., або більше, наприклад, приблизно 10% мас./мас., або більше, приблизно 15% мас./мас. або більше, приблизно 20% мас./мас. або більше, приблизно 25% мас./мас. або більше, приблизно 30% мас./мас., або більше, приблизно 35% мас./мас., або більше, приблизно 40% мас./мас., або більше, приблизно 45% мас./мас., або більше, приблизно 50% мас./мас., або більше, приблизно 55% мас./мас. або більше, приблизно 60% мас./мас., або більше, приблизно 65% мас./мас., або більше, приблизно 70% мас./мас. або більше, приблизно 75% мас./мас., або більше, приблизно 80% мас./мас., або більше, приблизно

85% мас./мас. або більше, приблизно 90% мас./мас., або більше, приблизно 95% мас./мас., або більше.

У специфічному варіанті здійснення концентрація олійного матеріалу в композиції або твердій дозованій формі за винаходом знаходиться в межах від приблизно 20% до приблизно 80% мас./мас., як, наприклад, від приблизно 25% до приблизно 75% мас./мас.

Однією з переваг є можливість об'єднання значно великої кількості олійного матеріалу і, тим не менше, мати твердий матеріал. Так, можливо приготувати тверді композиції з порівняно високим вмістом олійних матеріалів шляхом застосування сорбуючих олій матеріалів за винаходом. У межах фармацевтичної галузі можливість об'єднання значно великої кількості олійних або подібних олійних матеріалів в твердій композиції, є перевагою, особливо в тих ситуаціях, коли активна речовина не має відповідних властивостей відносно розчинності у воді (наприклад погана розчинність у воді), стабільності у водному середовищі (тобто деградація, виникаюча у водному середовищі), пероральної біодоступності (наприклад низька біодоступність) і так далі, або в тих ситуаціях, якщо бажано модифіковане вивільнення активної речовини з композиції для досягнення контрольованого, відстроченого, тривалого і/або пульсуючого вивільнення активної речовини.

Наступною перевагою є те, що одержані частинки матеріалу, є вільнотекучим порошком і, отже, легко переробляються в, наприклад, тверді дозовані форми, такі як таблетки, капсули або саше. Звичайно, частинки матеріалу мають властивості, які підходять для виробництва таблеток прямою компресією без доповнення великими кількостями додаткових добавок. Відповідним тестом текучості частинок матеріалу є спосіб, описаний в Європейській Фармакопії, вимірювання швидкості потоку матеріалу з лійки з шийкою (отвором) діаметром 10,0мм.

У важливому варіанті здійснення винаходу, щонайменше частина леркандипіну і/або його аналога присутня в композиції в формі твердої дисперсії, що включає молекулярну дисперсію і твердий розчин. У нормі, 10% або більше, як, наприклад, 20% або більше, 30% або більше, 40% або більше, 50% або більше, 60% або більше, 70% або більше, 80% або більше, 90% або більше, як, наприклад, 95% або більше або приблизно 100% мас./мас., леркандипіну і/або його аналога присутні в композиції в формі твердої дисперсії.

Тверда дисперсія може бути одержана різними шляхами, наприклад, застосуванням органічних розчинників або диспергуванням або розчиненням активної речовини в іншому придатному середовищі (наприклад олійному матеріалі, який знаходиться в рідкій формі при кімнатній температурі або при підвищених температурах).

Опис твердої дисперсії, основаної на органічних розчинниках

Тверді дисперсії (метод розчинника) готують розчиненням фізичної суміші активної речовини (наприклад лікарської речовини) і носія в звичайному органічному розчиннику, з подальшим випа-

роруванням розчинника. Носій часто є гідрофільним полімером. Придатні органічні розчинники включають фармацевтично прийнятні розчинники, в яких розчиняється активна речовина, такі як метанол, етанол, метилхлорид, хлороформ, етилацетат, ацетон або їх суміш.

Придатні розчинні у воді носії включають полімери, такі як поліетиленгліколь, полоксамери, стеарати поліоксіетилену, полі-ε-капролактон, полівінілпіролідон (PVP), співполімер полівінілпіролідину і полівінілацетату PVP-PVA (Kollidon VA64), поліметакрилові полімери (Eudragit RS, Eudragit RL, Eudragit NE, Eudragit E) і полівініловий спирт (PVA), гідроксипропілцелюлозу (HPC), гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), метилцелюлозу і полі(етиленоксид) (PEO)

Полімери, що містять кислотні функціональні групи, можуть підходити для твердих дисперсій, які вивільняють активну речовину в переважному діапазоні pH, забезпечуючи прийнятну абсорбцію в кишечнику. Один або більше полімерів можна вибрати з групи, що містить фталат гідроксипропілметилцелюлози (HMPCP), фталат полівінілацетату (PVAP), сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS), альгінат, карбомер, карбоксиметилцелюлозу, співполімер метакрилової кислоти (Eudragit L, Eudragit S), шелак, фталат ацетату целюлози (CAP), гліколят крохмалю, поліакрилін, фталат ацетату метилцелюлози, фталат ацетату гідроксипропілцелюлози, тетрафталат ацетату целюлози, ізофталат ацетату целюлози і тримелітат ацетату целюлози

Відносно кількостей активної речовини і полімеру в твердій дисперсії, відношення ваги активної речовини до полімеру може бути в рамках від приблизно 3:1 до приблизно 1:20. Проте, також може застосовуватися більш вузький діапазон від приблизно 3:1 до приблизно 1:5, як, наприклад, від приблизно 1:1 до приблизно 1:3.

Тверда дисперсія переважно формується за допомогою розпилювального сушіння, контрольованого укрупнення, заморожування-висушування або покривання частинок носія або іншим способом, що усуває розчинник. Висушений продукт містить активну речовину, присутню в формі твердої дисперсії, включаючи молекулярну дисперсію і твердий розчин.

Як альтернатива використанню органічних розчинників, ліки і полімер можуть бути разом перемелені або екструдовані при підвищеній температурі (екструдування з розплаву).

Фармацевтичні композиції, що містять лерканідипін, щонайменше частково в формі твердої дисперсії або розчину, можуть в принципі бути приготовані з використанням будь-якої відповідної процедури приготування фармацевтичних композицій, відомої в даній галузі.

Крім основного способу, що використовує органічний розчинник, тверда дисперсія або тверді розчини лерканідипіну і/або його аналога можуть бути одержані диспергуванням і/або розчиненням лерканідипіну в композиції носія і застосуванням способу контрольованого укрупнення. Стабілізуючі агенти і так далі можуть бути додані для досягнен-

ня гарантованої стабільності твердої дисперсії/розчину.

У іншому аспекті, винахід належить до способів приготування фармацевтичної композиції за винаходом. Загалом, може бути застосований будь-який придатний спосіб в галузі фармацевтики. Проте, для досягнення можливості злиття порівняно високої кількості олії або подібного олії матеріалу, особливо задовільним є метод, описаний в WO 03/004001 (тими ж дослідниками). Деталі, що належать до способу, подані в згаданих вище публікаціях, які включені в даний опис як посилання, так само як і наведені Приклади. Коротко, винахід описує процес приготування частинок фармацевтичного матеріалу, що містить лерканідипін і/або його аналог, де спосіб включає розпилення первинної композиції в рідкій формі, згадана композиція містить носій і має точку плавлення вище, ніж 5°C, на другу композицію, що включає основу; вказана друга композиція знаходиться в рідкому стані і має температуру нижче точки плавлення носія. Загалом, активна речовина може бути представлена в композиції носія і/або у другій композиції. Проте, в таких випадках, коли лерканідипін і/або його аналог має бути присутнім в композиції щонайменше частково у вигляді твердої дисперсії, це сприятливо для сполучання або розчинення лерканідипіну і/або його аналога в композиції носія.

Тверді дозовані форми

Фармацевтична композиція за винаходом присутня в формі частинок і може застосовуватися як така. Однак, у великій кількості випадків більш зручна її присутність в композиції в формі гранул, пелетів, мікросфер, наночастинок і подібних або в формі твердих дозованих форм, включаючи таблетки, капсули, саше і т. п.

Тверді дозовані форми згідно з винаходом можуть бути у вигляді однократної стандартної дозованої форми або можуть бути у вигляді дозованої форми полідепо, що містить множину індивідуальних одиниць, наприклад, пелети, бульбашки і/або гранули.

Звичайно, фармацевтична композиція або тверда дозована форма за винаходом плануються для прийому пероральним, букальним або сублінгвальним шляхом.

Винахід також належить до згаданих вище форм представлення. У рамках винаходу знаходяться композиції/тверді дозовані форми, які призначені для вивільнення лерканідипіну і/або його аналога способом швидкого вивільнення, відстроченого вивільнення або модифікованого вивільнення.

Тверда дозована форма за винаходом включає фармацевтичну композицію в формі частинок, як описано вище. Деталі і подробиці, описані в цьому головному аспекті винаходу, застосовують *mutatis mutandis* до інших аспектів винаходу. Відповідно, властивості, що стосуються зростання біодоступності, змін параметрів біодоступності, зниження небажаних ефектів прийому їжі, так само як вивільнення лерканідипіну і/або його аналога і так далі, описані і/або наведені в даному описі для фармацевтичних композицій в формі частинок, є

аналогічними для твердої дозованої форми за даним винаходом.

Звичайно, концентрація фармацевтичної композиції в формі частинок знаходиться в межах від приблизно 5% до приблизно 100%, наприклад, від приблизно 10% до приблизно 90% мас./мас., від приблизно 15% до приблизно 85% мас./мас., від приблизно 20% до приблизно 80% мас./мас., від приблизно 25% до приблизно 80% мас./мас., від приблизно 30% до приблизно 80% мас./мас., від приблизно 35% до приблизно 80% мас./мас., від приблизно 40% до приблизно 75% мас./мас., від приблизно 45% до приблизно 75% мас./мас., або від приблизно 50% до приблизно 70% мас./мас., від дозованої форми. У варіанті здійснення винаходу, концентрація фармацевтичної композиції в формі частинок є 50% мас./мас або більше в дозований формі.

Тверду дозовану форму за винаходом одержують переробкою матеріалу частинок згідно з винаходом за допомогою способів, добре відомих фахівцям в даній галузі. Звичайно, вона залучає додаткові добавки одного або більше фармацевтично прийнятних наповнювачів, згаданих в даному описі.

Композиція або тверда дозована форма за винаходом може бути призначена для вивільнення леркандипіну і/або його похідного і/або їх аналога будь-яким придатним способом, що забезпечує збільшення біодоступності. Так, активна речовина може вивільнятися порівняно швидко для досягнення вдосконаленого початку дії, вона може вивільнятися за нулем або кінетикою першого порядку або вона може вивільнятися контрольованим або модифікованим чином для досягнення заздалегідь заданого характеру вивільнення. План композицій також знаходиться в рамках даного винаходу.

Композиція або тверда дозована форма за винаходом може також бути покрита плівкою, кишково-розчинним покриттям, модифікуючим вивільнення покриттям, захисним покриттям, антиадгезивним покриттям і так далі.

Тверда дозована форма за винаходом може також бути покрита для досягнення відповідних властивостей, наприклад, що стосуються вивільнення активної речовини.

Покриття може бути застосоване до практично одиночних одиниць дозованих форм (наприклад, таблетки, капсули) або воно може бути застосоване до дозованої форми полідепо або до її індивідуальних одиниць.

Придатними покривними матеріалами є, наприклад, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, полімери акрилу, етилцелюлоза, фталат ацетату целюлози, фталат полівінілацетату, фталат гідроксипропілметилцелюлози, полівініловий спирт, натрію карбоксиметилцелюлоза, ацетат целюлози, фталат ацетату целюлози, желатин, співполімери метакрилової кислоти, поліетиленгліколь, шелак, сахароза, діоксид титану, карнаубський віск, мікрокристалічний віск, зеїн.

Пластифікати і інші інгредієнти можуть бути додані в покривний матеріал.

Далі наданий більш детальний опис цікавих варіантів здійснення винаходу, тобто варіантів здійснення, в яких тверді дозовані форми призначені для вивільнення активної речовини і/або його аналога контрольованим чином. У даному контексті, термін "контрольоване вивільнення" призначений для включення всіх типів вивільнення, відмінного від вивільнення, одержаного для простих таблеток. Так, термін включає так зване "контрольоване вивільнення", "модифіковане вивільнення", "підтримане вивільнення", "пульсуюче вивільнення", "пролонговане вивільнення", "вибухове вивільнення", "повільне вивільнення", "тривале вивільнення", так само як терміни "затримане вивільнення" і рН-залежне вивільнення. Проте, специфічний аспект винаходу належить до затриманого вивільнення композиції або дозованої форми, яка, в даному контексті, призначена для зазначення композиції або дозованої форми з найбільшим вивільненням 10% мас./мас., активної речовини в перші 2 години після застосування і/або після початку тесту розчинення застосування розчинювального середовища, що має найбільше рН приблизно 3.

Типи систем модифікованого вивільнення

Перший клас включає матричні системи, в яких леркандипін вбудований або диспергований в матриці з іншої речовини, яка служить для сповільнення вивільнення леркандипіну у водному оточенні (тобто, рідини просвіту шлунково-кишкового тракту). Коли леркандипін диспергований в матриці такого сорту, вивільнення ліків має місце принципово з поверхні матриці. Так, ліки вивільняються з поверхні пристрою, який включає матрицю, після цього дифундують через матрицю, або ліки вивільняються, коли поверхня пристрою руйнується. У деяких варіантах здійснення, обидва механізми можуть працювати синхронно. Матричні системи можуть бути великими, наприклад, розміром з таблетку (приблизно 1см), або маленькими (<0,3см). Система може бути унітарною (наприклад болус), може бути розділена за допомогою складання декількох субодиниць (наприклад декілька капсул, які складають одиничну дозу), які застосовуються в основному синхронно, або можуть включати множину частинок, також позначуваних як мультичастинки. Мультичастинки можуть мати множину рецепторних заявок. Наприклад, мультичастинки можуть застосовуватися у вигляді порошку для наповнення оболонки капсул або застосування *per se* для змішування з їжею і підвищення смаку.

У специфічному варіанті здійснення винаходу, матричні мультичастинки, включають множину частинок, що містять леркандипін, при цьому кожна частинка включає леркандипін і/або його аналог, наприклад, в формі твердої дисперсії з однією або більше добавками, вибраними з матриць, здатних контролювати коефіцієнт розчинності леркандипіну у водному середовищі. Матричні матеріали, застосовні для цього варіанта здійснення, є загалом нерозчинними у воді матеріалами, такими як віск, целюлоза, і іншими нерозчинними у воді полімерами. За необхідності, матричні матеріали можуть необов'язково бути формульованими з

розчинними у воді матеріалами, які можуть застосовуватися як зв'язуючі речовини або підсилювачі. Матричними матеріалами, застосовними у виробництві таких дозованих форм, є такі як: гідроксипропілметилцелюлоза, віск, такий як парафіни, модифіковані рослинні олії, карнаубський віск, гідрогенізована касторова олія, бджолиний віск і подібні, також як синтетичні полімери, такі як полі(вінілхлорид), полі(вінілацетат), співполімери вінілацетату і етилену, полістирол і подібні. Розчинні у воді зв'язуючі речовини або агенти, що модифікують вивільнення, які можуть необов'язково бути формульовані в матрицю, включають розчинні у воді полімери, такі як гідроксипропілцелюлоза (HPC), гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), метилцелюлоза, полі(N-вініл-2-піролідон) (PVP), полі(етиленоксид) (PEO), полівініловий спирт) (PVA), ксантанова смола, карагенан, і інші такі природні і синтетичні матеріали. У доповнення, матеріали, які функціонують як модифікуючі вивільнення агенти включають розчинні у воді матеріали, такі як цукри або солі. Переважні розчинні у воді матеріали включають лактозу, сахарозу, глюкозу і манітол, також як HPC, HPMC і PVP.

У специфічному варіанті здійснення, продукт мультичастинок визначають як зроблений шляхом контрольованого укрупнення. У цьому випадку лерканідипін диспергують у придатному плавкому носії і розпилюють на частинки носія, що містять речовину матриці. Альтернативно, лерканідипін диспергується в органічному розчиннику разом з речовиною матриці і спреї висушують або наносять на частинки носія.

Розчинники, що звичайно використовуються в процесі, включають ацетон, етанол, ізопропанол, етилацетат і суміші двох або більше сполук (для подальших деталей надані посилання в параграфах під заголовком Опис твердої дисперсії, основаної на органічних розчинниках).

Одного разу сформовані, матричні мультичастинки лерканідипіну можуть бути перемішені зі стискуваними добавками, такими як лактоза, мікрокристалічна целюлоза, фосфат дикальцію і подібними, після чого суміш стискається до формування таблетки. Також успішно застосовуються дезінтегранти, такі як гліколят крохмалю натрію або зшитий полі(вінілпіролідон). Таблетки, приготовані таким способом, дезінтегрують при поміщенні у водне середовище (як в шлунково-кишковому тракті), оголяють матрицю мультичастинок, звідти вивільняється лерканідипін.

Подальший варіант здійснення системи матриці має форму гідрофільних таблеток матриці, що містять лерканідипін і/або його аналог (наприклад в формі твердої дисперсії) як продукт мультичастинок і кількість гідрофільного полімеру, достатнього для забезпечення корисного ступеня контролю розчинення лерканідипіну. Гідрофільні полімери, корисні для формування матриці, включають гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), гідроксипропілцелюлозу (HPC), полі(етиленоксид), полівініловий спирт), ксантанову смолу, карбомер, карагенан і зооглан. Переважним матеріалом є HPMC. Також можуть бути використані інші схожі гідрофільні полімери. При використанні гідрофіль-

ний матеріал набухає, і, в кінцевому результаті, розчиняється у воді. Лерканідипін вивільняється одночасно шляхом дифузії і ерозії матриці. Рівень розчинення лерканідипіну з таких гідрофільних таблеток матриці може контролюватися кількістю і молекулярною масою використаного гідрофільного полімеру. Загалом, застосування більшої кількості гідрофільного полімеру знижує коефіцієнт розчинності, як відбувається і при застосуванні полімерів з більш високою молекулярною масою. Застосування полімеру з більш низькою молекулярною масою підвищує коефіцієнт розчинення. Коефіцієнт розчинення можна також контролювати застосуванням розчинних у воді добавок, таких як цукри, солі або розчинні полімери. Прикладами таких добавок є цукри, такі як лактоза, сахароза або маніт, такі солі як NaCl, KCl, NaHCO₃, і розчинні у воді полімери, такі як PNVP або PVP, HPC з низькою молекулярною масою або HPMP або метилцелюлоза. Загалом, зростання фракції розчинного матеріалу в композиції збільшує коефіцієнт вивільнення. Матричні таблетки типово містять приблизно 20-90% по масі лерканідипіну і приблизно 80-10% по масі полімеру.

Переважають таблетки матриці містять, по масі, від приблизно 30% до приблизно 80% твердої дисперсії, що включає лерканідипін і/або його аналог, від приблизно 15% до приблизно 35% моделі матриці (як, наприклад, HPMC), 0% до приблизно 35% лактози, 0% до приблизно 20% мікрокристалічної целюлози і від приблизно 0,25% до приблизно 2% мастильної речовини (як, наприклад, стеарат магнію).

Системи матриці, як клас, часто представляють непостійне вивільнення ліків з матриці. Цей результат може бути слідством дифузійного механізму вивільнення ліків, і для досягнення більш постійного коефіцієнта вивільнення ліків може бути застосована зміна геометрії дозованої форми.

Другий клас дозованих форм лерканідипіну з тривалим вивільненням за винаходом включає системи з невеликими мембранами або резервуарними системами. У цьому класі, резервуар лерканідипіну, наприклад тверда дисперсія як продукт мультимакрогранул, оточують лімітуючою кордоном мембраною. Лерканідипін долає мембрану за допомогою множини механізмів перенесення, добре відомих в даній галузі, включаючи, але не обмежуючись, розчиненням в мембрані, що іде за дифузєю через мембрану або дифузєю через заповнені рідиною пори в мембрані. Такі дозовані форми з індивідуальною резервуючою системою можуть бути великими, як у випадку з таблеткою, що містить одиничний великий резервуар, або мультичастинками, як у разі капсули або таблетки полідепо, що містять частинки з резервуарних частинок, колена з яких покрита індивідуальною мембраною. Покриття може бути без пір, навіть проникних для лерканідипіну (наприклад лерканідипін може дифундувати прямо через мембрану) або може бути пористим. У інших варіантах здійснення винаходу, детальний механізм перенесення не є ключовим.

Покриття, підтримуючі вивільнення, як відомо фахівцям в даній галузі, можуть бути використані

для створення мембрани, особливо полімерних покриттів, таких як складний або простий ефір целюлози, акриловий полімер або суміш полімерів. Переважні матеріали включають етилцелюлозу, ацетат целюлози і бутират ацетату целюлози. Полімер може бути застосований у вигляді розчину в органічному розчиннику або у вигляді водної дисперсії або латексу. Операція покриття може проводитися на стандартному обладнанні, такому як пристрій для покриття з рідкою підкладкою, пристрій для покриття Wurster або обертальний пристрій для покриття з псевдозрідженим шаром.

Якщо це бажано, проникність покриття може бути скорегована змішуванням двох або більше матеріалів. Практично застосовуваний процес моделювання пористості покриття включає додавання заздалегідь визначеної кількості добре відокремлюваного розчинного у воді матеріалу, такого як цукри або солі або розчинні у воді полімери або дисперсії (наприклад водного латексу) до формулюючого мембрану полімеру, що застосовується. Коли дозована форма поступає в рідке середовище шлунково-кишкового тракту, ці розчинні у воді мембранні добавки вилугуюються з мембрани, залишаючи пори, які полегшують вивільнення ліків. Мембранне покриття може також бути модифіковане шляхом додавання пластифікаторів, як відомо в даній галузі.

Застосовний на практикові різновид процесу нанесення мембранного покриття включає розчинення покривного полімеру в суміші розчинників, вибраних таким чином, щоб при висиханні покриття, на даній фазі нанесення покривного розчину за винаходом, в результаті утворюється мембрана з пористою структурою.

Загалом, механічний міцності мембрани не потрібно підтримки.

Морфологія мембрани не має вирішального значення, так само як перераховані характеристики проникності, що зустрічаються в даному описі. Мембрана може бути аморфною або кристалічною. Вона може мати будь-яку категорію морфології, одержану за допомогою будь-якого індивідуального процесу, і може бути, наприклад, поверхнево-полімеризованою мембраною (яка включає тонку обмежуючу швидкість оболонку на пористій основі), пористою гідрофільною мембраною, пористою гідрофобною мембраною, гідрогелевою мембраною, іонною мембраною і іншими такими матеріалами, для яких характерна контрольована проникність для лерканідипіну.

Добре відоме в даній галузі покриття, підтримуюче вивільнення, особливо полімерне покриття, може застосовуватися для виробництва мембрани. Придатні і переважні полімерні покривні матеріали, обладнання і способи покривання також включають описані раніше.

Швидкість вивільнення лерканідипіну з покритих мультичастинок може також контролюватися такими факторами, як композиція і зв'язуюче вмісне з ядра, що містить ліки, товщина і проникність покриття, відношення поверхня до об'єму мультичастинок. Для фахівців в даній галузі повинно бути зазначено, що зростання товщини покриття буде знижувати швидкість вивільнення, тоді як зростан-

ня проникності покриття або відношення поверхня до об'єму мультичастинок може підвищити швидкість вивільнення. При бажанні, проникність покриття може бути скорегована перемішуванням двох або більше матеріалів. Застосовні серії покриттів складаються з сумішей нерозчинних і розчинних у воді полімерів, наприклад, етилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози, відповідно. Практично застосовна модифікація покриття полягає в додаванні розчинного у воді матеріалу, що добре відділяється, такого як цукри або солі. При попаданні у водне середовище, такі розчинні у воді мембранні добавки висолуються з мембрани, залишаючи пори, які полегшують доставку ліків. Мембранне покриття може також бути модифіковане додаванням пластифікаторів, що відомо фахівцям в даній галузі.

У одному варіанті здійснення винаходу, існує задача не допустити появи у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту високої концентрації лерканідипіну. Відповідно, придатні дозовані форми включають такі форми, які забезпечують відстрочку до початку тривалого вивільнення лерканідипіну. Типовий варіант здійснення може бути проілюстрований таблеткою (або матеріалом, що складається з частинок), що включає ядро, яке містить лерканідипін, покриті першим покриттям з полімерного матеріалу для пролонгованого вивільнення лерканідипіну, і потім покриті другим покриттям, застосовним для відстроченого вивільнення ліків, після проковтування дозованої форми. Перше покриття застосовується поверх і навколо таблетки або індивідуальної частинки. Друге покриття застосовується поверх і навколо першого покриття.

Таблетка може бути приготована за допомогою техніки, добре відомої в даній галузі, що включає терапевтично застосовну кількість лерканідипіну плюс добавки, необхідні для формування таблетки з використанням даної техніки.

Перше покриття може бути підтримуючим вивільнення покриттям, відомим в даній галузі, особливо полімерним покриттям, для створення мембрани, як було раніше описано для резервуарних систем. Придатні і переважні полімерні покривні матеріали, обладнання і способи покривання також включають описані раніше.

Матеріали, застосовні для приготування другого покриття таблетки, включають полімери, відомі в даній галузі як кишково-розчинні покриття для лікарських препаратів з відстроченим вивільненням. Найбільш звичайними є рН-чутливі матеріали, такі як фталат ацетату целюлози, триметилат ацетату целюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, полі(фталат вінілацетату) і акрилові співполімери, такі як Eudragit L-100 (Röhm Pharma) і зв'язані матеріали, які більш повно описані нижче під "Відстрочене Вивільнення". Товщина покриття, що відстрочує вивільнення, скорегована до надання бажаної якості відстрочки. Загалом, більш товсті покриття більш стійкі до ерозії і, отже, забезпечують більш тривалу відстрочку. Переважна товщина покриття коливається в межах від приблизно 300мкм до приблизно 3мм.

При просуванні по шлунково-кишковому тракту, таблетки з подвійним покриттям проходять через шлунок, де друге покриття запобігає вивільненню лерканідипіну в переважаючих там кислих умовах. Коли таблетка покидає шлунок, в тонкому кишечнику, де рН вище, друге покриття еродує або розчиняється, згідно з фізико-хімічними властивостями вибраного матеріалу. Після еродування або розчинення другого покриття, перше покриття забезпечує негайне або швидке вивільнення лерканідипіну і модулює вивільнення, запобігаючи утворенню високих концентрацій, таким чином мінімізуючи побічні ефекти.

Подальше переважне здійснення включає мультичастинки, в яких кожна частинка покрита, так, як описано вище для таблеток, перше - полімером, призначеним для подовження підтриманого вивільнення лерканідипіну і потім покрита полімером, призначеним для відстрочки початку вивільнення в оточенні шлунково-кишкового тракту, коли дозована форма проковтнута.

Покриття, підтримуюче вивільнення, може бути відоме в даній галузі, особливо полімерне покриття, для створення мембрани, як було описано для резервуарних систем. Придатні і переважні полімерні покривні матеріали, обладнання і способи покриття також включають описані раніше.

Швидкість вивільнення лерканідипіну з мультичастинок з підтримуючим вивільнення покриттям (тобто мультичастинок до нанесення покриття, що відстрочує вивільнення) і способи модифікування покриття також контролюються факторами, раніше описаними для резервуарних систем мультичастинок лерканідипіну.

Друга мембрана або покриття для двічі покритих мультичастинок є покриттям, яке відстрочує вивільнення, і яке наноситься поверх першого, підтримуючого вивільнення покриття, як описано вище для таблеток, і може бути формоване зі схожих матеріалів. Повинно бути зазначено, що застосування так званих "ентеральних" матеріалів для здійснення цього варіанта винаходу, значно відрізняється від їх застосування для звичайних кишково-розчинних дозованих форм. У звичайних кишково-розчинних формах, задачею є уникнення вивільнення ліків, доти, поки дозована форма проходить шлунок і потім вивільнення дози в дванадцятипалій кишці. Дозування лерканідипіну прямо і повністю в дванадцятипалій кишці може бути небажаним, і внаслідок небажаних ефектів в даному винаході його прагнули мінімізувати або уникати. Тому, якщо звичайні кишково-розчинні полімери повинні використовуватися в практиці даного варіанта здійснення, може виявитися необхідним істотно більш товсте покриття, ніж в звичайній практиці, для уникнення вивільнення ліків, поки дозована форма досягає низьких відділів шлунково-кишкового тракту. Проте, це також можливо для здійснення підтриманого або контрольованого вивільнення лерканідипіну, після того як покриття, що відстрочує вивільнення, розчинено або еродовано, отже, перевагами цього варіанта здійснення може бути відповідна комбінація характеру, що відстрочує вивільнення, з підтримуючим вивільнення характером, і частина, що відстрочує виві-

льнення, ізолювано може або може необов'язково узгоджуватися з ентеральними критеріями USP. Товщина покриття, що відстрочує вивільнення, скорегована до досягнення бажаної відстрочки. Загалом, більш товсті покриття більш стійкі до руйнування і, отже, дозволяють досягнути більш тривалої затримки.

Першим варіантом здійснення відстроченого вивільнення за винаходом є "рН-залежні покриті таблетки", які містять ядро таблетки, що включає лерканідипін, наприклад, тверду дисперсію як продукт мультичастинок, дезінтегрант, мастильну речовину і один або більше фармацевтичних носіїв, таке ядро покривається матеріалом, переважно полімером, який є по суті нерозчинним і непроникним при рН шлунка, і який стає більш розчинним і проникним при рН тонкого кишечника. Переважно, щоб покривні полімери були по суті нерозчинними і непроникними при рН < 5,0, і розчинними у воді при рН > 5,0. Таблетка ядра може бути покрита полімером в кількості, достатній для гарантії того, щоб по суті вивільнення лерканідипіну з дозованої форми не виникало доти, поки дозована форма проходить шлунок і досягає тонкого кишечника протягом приблизно 15 хвилин або більше, переважно приблизно 30 хвилин або більше, що гарантує вивільнення мінімальної кількості лерканідипіну в дванадцятипалій кишці. Також можуть використовуватися суміші рН-чутливого полімеру з нерозчинним у воді полімером. Таблетки покривають полімером в кількості від приблизно 10% до приблизно 80% від маси лерканідипінвміщуючої ядра таблетки. Переважно, таблетки покривають полімером в кількості, що містить від приблизно 15% до приблизно 50% від маси лерканідипінвміщуючої ядра таблетки.

рН-чутливі полімери, які є відносно нерозчинними і непроникними при рН шлунка, але які є більш розчинними і проникними при рН тонкого кишечника і товстої кишки включають поліакриламід, похідні фталату, такі як кислоти фталати карбогідратів, фталати ацетату амілози, фталати ацетату целюлози, інші фталати, фталат гідроксипропілцелюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, фталат метилцелюлози, фталат полівінілацетату, фталат гідрогенізованого полівінілацетату, фталат ацетату целюлози натрію, фталат кислого крохмалю, співполімер дибутилфталату і стирол-малеїнової кислоти, співполімер фталату полівінілацетату і стирол-малеїнової кислоти, похідні поліакрилової кислоти, такі як співполімери акрилової кислоти і складних акрилових ефірів, поліметакрилової кислоти і її складних ефірів, співполімери поліакрилметакрилової кислоти і її складних ефірів, шелаки і вінілацетат і співполімери кротонової кислоти.

Переважні рН-чутливі полімери включають шелак; похідні фталату, особливо фталат ацетату целюлози, фталат полівінілацетату, фталат гідроксипропілметилцелюлози; похідні поліакрилової кислоти, особливо поліметилметакрилат, зв'язаний з акриловою кислотою, і співполімери простого

акрилового ефіру; і співполімери вінілацетату і кротонової кислоти.

Фталат ацетату целюлози (CAP) може бути нанесений на таблетки лерканідипіну для забезпечення відстроченого вивільнення лерканідипіну доти, поки таблетки, що вміщують лерканідипін, не пройшли чутливу дуоденальну область, це відбувається при затримці вивільнення лерканідипіну в шлунково-кишковому тракті до приблизно 15 хвилин, і перевалено приблизно 30 хвилин, після того, як таблетка, що містить лерканідипін, пройде з шлунка в дванадцятипалу кишку. Розчин, що містить CAP, може також містити один або більше пластифікаторів, таких як діетилфталат, поліетиленгліколь-400, триацетин, цитрат триацетину, пропіленгліколь і інші, відомі в даній галузі. Переважними пластифікаторами є діетилфталат і триацетин. Композиція, що містить CAP, може також містити один або більше емульгаторів, таких як полісорбат-80.

Аніонні акрилові співполімери метакрилової кислоти і метилметакрилату також є особливо прийнятними покривними матеріалами для затримки вивільнення лерканідипіну з таблеток, що містять лерканідипін, доти, поки таблетки пересуваються до позиції в тонкому кишечнику, віддаленій від дванадцятипалій кишки. Співполімери цього типу доступні від RohmPharma Corp, під торговим найменуванням Eudragit-L® і Eudragit-S®. Eudragit-L® і Eudragit-S® є аніонними співполімерами метакрилової кислоти і метилметакрилату. Відношення вільних карбоксильних груп до ефіру становить приблизно 1:1 в Eudragit-L® і приблизно 1:2 в Eudragit-S®. Також можуть застосовуватися суміші Eudragit-L® і Eudragit-S®. Для покриття таблеток, що містять лерканідипін, такі акрилові покривні полімери можуть бути розчинені в органічному розчиннику або суміші органічних розчинників. Застосовними розчинниками для цієї мети є ацетон, ізопропіловий спирт, метиленхлорид. Загалом, в покривні композиції акрилових кополімерів доцільно включити 5-20% пластифікаторів. Застосовними пластифікаторами є поліетиленгліколі, пропіленгліколі, діетилфталат, дибутилфталат, касторова олія і триацетин.

Час затримки перед вивільненням лерканідипіну з дозованої форми після проходження шлунка "рН-залежними покритими таблетками", можна контролювати шляхом вибору відповідних кількостей Eudragit-L® і Eudragit-S® в покритті, і шляхом вибору товщини покриття. Плівки Eudragit-S® розчиняються при рН вище 6,0, і плівки Eudragit-L® розчиняються при рН вище 7,0 і суміші розчиняються при середніх значеннях рН. Оскільки рН в дванадцятипалій кишці є приблизно 6,0 і рН в товстій кишці є приблизно 7,0, покриття, складені з сумішей Eudragit-L® і Eudragit-S® забезпечують захист дванадцятипалої кишки від лерканідипіну. Якщо бажано затримати вивільнення лерканідипіну до того як "рН-залежна покрита таблетка", що містить лерканідипін, досягне товстої кишки, Eudragit-S® може бути застосований як покривний матеріал, як описано Dew et al (Br.J.Clin.Pharmac. 14 (1982) 405-408). Для досягнення вивільнення лерканідипіну протягом 15 хвилин або більше,

переважно 30 хвилин або більше, після того як дозована форма покине шлунок, переважні покриття включають від приблизно 9:1 до приблизно 1:9 Eudragit-L®/Eudragit-S®, більш переважно від приблизно 9:1 до приблизно 1:4 Eudragit-L®/Eudragit-S®. Покриття може включати від приблизно 3% до приблизно 70% від маси непокритого ядра таблетки. Переважно, покриття включає від приблизно 5% до приблизно 50% від маси серцевини таблетки.

Матеріали і методи

Матеріали

Монокаприлат гліцерину, Imwitor 308 від Sasol Germany GmbH, D-58453 Witten, Німеччина.

Монолаурат гліцерину, Dimodan ML 90/B або Rylo MG 12 (Ph.Eur.) від Danisco A/S, DK-1001 Copenhagen K, Данія.

Поліглікозиловані гліцериди, Gelucire®44/14 від Gattefosse, F-69804 Saint-Priest, Франція.

Гіпомелоза (HPMC) & метилцелюлоза, Metolose™ 90SH 100cP або 15000cP, Shin-Etsu Chemical Co., Tokyo, Японія.

Алюмо(мета)силікат магнію, Neusilin® US2 від Fuji Chemical Industry Co., Ltd, Toyama, Японія.

Полівінілпіролідон, Povidon K30 від Friends Union Enterprises Ltd., Tianjin, Китай.

Мікрокристалічна целюлоза, Avicel PH 102 від FMC BioPolymer, Cork, Ірландія.

Стеарат магнію MF 2V від Unilever, Copenhagen K, Данія.

Poloxamer 188, Lutrol® F68 від BASF, США.

NVP гомополімер, Kollidon® від BASF, D-67056 Ludwigshafen, Німеччина.

Лерканідипін, HCl від Recordati, Milan, Італія.

Таблетки, капсули або гранули можуть бути з кишково-розчинним покриттям з різного типу полімерів, таких як сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози (Aqoat), фталат ацетату целюлози CAP, фталат гідроксипропілметилцелюлози HPMP або співполімери метакрилової кислоти, такі як Eudragit-L30D, Eudragit-100/S, Eudragit-100/L.

Формулювання таблеток Zanidip®, див. приклад 13.

Обладнання

Лабораторне обладнання з псевдозріждженим шаром: Stea-1.

Пристрій для подачі розплаву є прототипом, складеним з окремих пристроїв для нагрівання повітря, що постачається в розпилювач, напірний бак і трубу подачі. Гранулювання проводили ручним просіюванням і перемішуванням з екстрагранулярною добавкою в змішувачі Turbula.

Стиснення таблеток виконувалося в одиночному діропробивному пресі, Diaf TM20.

Методи

Згідно з одним методом за винаходом, активну речовину розчиняють в розплавленому наповнювачі і наносять на макрогранули носія(ів), як описано далі:

Наповнювач розплавляли в склянці, поміщеній в мікрохвильову піч. Склянку переносили на пластину, що підігрівається, з контролем температури, забезпечену магнітною мішалкою. Активну речовину розчиняли повільно в розплаві при темпера-

турі 60-105°C в присутності магнітної мішалки. Гарячий розчин поміщали в резервуар тиску для розплення розплаву на носій в псевдозрідженому шарі. Гранульований продукт випускали з псевдозрідженого шару і просівали через сито 0,7мм або 1,0мм вручну. Просіяний продукт перемішували зі стеаратом магнію протягом 0,5 хвилин в змішувачі Turbula. Якщо мала бути включена екстрагранульована фаза, екстрагранульовану фазу заздалегідь змішували з гранулятом протягом 3 хвилин в міксері Turbula.

Стиснення таблетки виконувалося в одиночному діропробивному пресі, Diaf TM20.

У іншому способі за винаходом, активну речовину диспергували в наповнювачі з подальшою гомогенізацією в приладі Ultra-Turrax протягом 3 хвилин. Інші етапи процесу ідентичні етапам в способі приготування грануляту, що містить активну речовину в розчиненому стані.

Для приготування фармацевтичної композиції в формі частинок за винаходом, може бути застосований спосіб, описаний в WO 03/004001. Спосіб гарантує процес контрольованого укрупнення, тобто точний контроль росту розміру частинок, в той же час можливе застосування значно великої кількості олійного матеріалу.

Визначення коливання маси

Таблетки, що приготуються в Прикладах, наведених в даному описі, піддавали тестуванню масових відмінностей, яке проводилося у відповідності з Європейською Фармакопеєю.

Визначення усередненої твердості таблеток

Таблетки, що приготуються в Прикладах в даному описі, були суб'єктами тесту твердості таблеток з використанням приладу Schleuniger Model 6D і представлені у відповідності із загальними інструкціями до приладу.

Визначення часу розщеплення

Час для розщеплення таблетки, тобто для розкладання на частинки або агломерати, визначали у відповідності з Європейською Фармакопеєю.

Визначення геометричного середнього масового діаметра d_{gw}

Геометричний середній масовий діаметр визначали застосуванням способу лазерної дифракційної дисперсії одержаного матеріалу частинок на повітрі (або вихідного матеріалу). Вимірювання виконували при дисперсійному тиску 1 бар на обладнанні Sympatec Helos, яке записує розподіл еквівалентного сферичного діаметра. Цей розподіл укладався в нормальний розподіл об'єм-розмір.

Як використано в даному описі, "геометричний середній масовий діаметр" означає середній діаметр нормального розподілу об'єм-розмір.

Визначення коефіцієнта розчинення

Коефіцієнт розчинення визначали застосуванням Ph.Eur. 2.9.3. лопатевого тесту розчинності із застосуванням 100 обертів за хвилину і 900мл розчинювального середовища 0,3% полісорбату 80 в 0,1н HCl, 37°C.

Визначення твердого розчину

Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу, лерканідипін розчиняють в наповнювачі. Для досягнення цього, використовують тест, що використовує диференціальну скануючу калориметрію. Тест застосовують для композиції частинок, твердої дозованої форми або суміші наповнювача і лерканідипіну (після передбачуваного формування твердого розчину).

Використовували стандартне DSC обладнання, зв'язане з PC.

Простий розмір: 10мг в alu чашах

Рівень нагрівання: 5°C/хв. від 27°C до 110°C

Оцінка: Лерканідипін розглядали як в розчиненому або некрystalічному стані, якщо не спостерігали ендотермальний пік лерканідипіну, і якщо інтервал розчинення достовірно не змінювався в порівнянні з ізолюваним наповнювачем.

Дослідження in vivo на гончих собаках

Дослідження in vivo, яке передбачає визначення біодоступності композицій за даним винаходом, відносно біодоступності комерційно доступного формульованого в таблетки фенофібрату, тобто Zanidip®, виконували з використанням гончих собак.

Експериментальну роботу виконували з використанням псів гончих собак, що мають масу тіла 12-18кг (початкова маса). Дослідження проводили як відкриті, нерандомізовані, перехресні дослідження. Кожна тварина була своїм власним контролем. Пероральні дози лерканідипіну застосовували згідно з даними, наведеними нижче. Кожна собака одержувала специфічну дозу лерканідипіну не беручи до уваги маси собаки.

Зразки крові забиралися із зовнішньої яремної вени в наступні часові точки: перед дозуванням, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 і 24 години після дозування. 4мл крові заготовляли, перемішували з EDTA, і зразки заморожували (-80°C). Зразки крові аналізували із застосуванням оперативної екстракції LS/MS і результати представлялися в мг/мл.

Визначені повні профілі концентрації в крові фенофібрату обробляли із застосуванням Pharmacokinetic software WinNoolin® (Pharsight, Каліфорнія; США) для обчислення фармакокінетичних параметрів. Всі дані були при необхідності скоректовані по дозі.

Наступні приклади служать для ілюстрації винаходу і не призначені для обмеження даного винаходу. Фармацевтичні композиції і дозовані форми за винаходом представлені в прикладах 1-10. Результати in vitro тесту розчинності дозованих форм за винаходом знаходяться в прикладі 11. Результати тесту стабільності дозованих форм за винаходом знаходяться в прикладі 12. Результати порівняльних досліджень in vivo на хортах (концентрація в плазмі крові) знаходяться в прикладі 13-14.

Приклад 1

Матричні капсули з інтрагранульованим гідроколоїдом

Композиція капсул

| Речовина | % | мг |
|---------------------|--------|--------|
| Лерканідипін HCl | 3,811 | 20,00 |
| Метолоза HS90 100cP | 20,86 | 109,53 |
| Лактоза 200меш | 29,39 | 154,30 |
| PEG 6000 | 32,15 | 168,78 |
| Poloxamer 188 | 13,78 | 72,33 |
| Усього | 100,00 | 525,00 |

20г лерканідипіну розчиняли в розплавленій суміші поліетиленгліколю 6000 і Poloxamer 188 (70:30) при 90°C. 318г твердої дисперсії розпилювали на суміш з 150г лактози і 100г метолози HS90 100cP в псевдозрідженому шарі Stea-1. Гранульований продукт просівали через сито 0,7мм і поміщали в желатинові капсули.

Приклад 2

Матричні капсули з екстрагранульованим гідроколом

Композиція таблеток

| речовина | % | мг |
|-----------------------|-------|-------|
| Лерканідипін HCl | 1,61 | 10,00 |
| Лактоза 200меш | 38,14 | 237,5 |
| PEG 6000 | 27,83 | 173,3 |
| Poloxamer 188 | 11,93 | 74,3 |
| Метолоза HS90 15000cP | 20,00 | 124,5 |

Композиція С:

17,5г лерканідипіну розчиняли в 332,5г монолаурату гліцерину при 105°C. 350г твердого розчину розпилювали на 110,0г алюмосилікату магнію в псевдозрідженому шарі Stea-1. Гранульований продукт просівали через сито 0,7мм. Гранульований продукт змішували з 176,8г мікрокристалічної целюлози і 41,5г кроскармелози натрію в змішувачі Turbula протягом 3 хвилин і послідовно перемішували з 5,9г стеарату магнію протягом 0,5хв. З грануляту за допомогою прямого пресування на Diaf TM20 одержували таблетки 12мм (суцільна чашка). Таблетки мали середню масу 434мг і вміст активного інгредієнта 10мг. Середня жорсткість таблетки: 82Н. Час руйнування: 20 хвилин.

| Речовина | Інгредієнт | Комп. Е мг | Комп. Ф мг |
|------------|-----------------------------------------|------------|------------|
| Ліки | лерканідипін HCl | 10,0 | 10,0 |
| Наповнювач | монолаурат гліцерину (Imwitor308) | 90,0 | - |
| | монокапрат гліцерину | - | 190,0 |
| Носій | алюмосилікат магнію | 68,4 | 68,5 |
| Добавки | стеарат магнію | 2,9 | 4,6 |
| | мікрокристалічна целюлоза (AvicelPH102) | 135,2 | 182,0 |

| | | |
|----------------|--------|--------|
| Стеарат магнію | 0,5 | 3,1 |
| Усього | 100,00 | 525,00 |

Гранульований продукт з Прикладу 1 змішували з 20% метолози HS90 15000cP в змішувачі Turbula протягом 3 хвилин і послідовно перемішували в 0,5% стеараті магнію протягом 0,5хв. З грануляту за допомогою прямого пресування на Diaf TM20 одержували таблеток 12мм (суцільна чашка). Таблетки мали середню масу 623мг і вміст активного інгредієнта 10мг. Середня жорсткість таблетки: 51Н.

Приклад 3

Капсули лерканідипіну

Композиції композиція В)

| Речовина | мг |
|--------------------------------------|-------|
| Лерканідипін HCl | 20,00 |
| Монокаприлат гліцерину (Imwitor 308) | 180,0 |
| Усього | 200,0 |

2,5г лерканідипіну розчиняли в 22,5г монокаприлату гліцерину при приблизно 100°C. Чистим розчином наповнювали 200мг капсули розміром 1CS.

Приклади 4-5

Таблетки, що включають твердий розчин лерканідипіну

Були приготовані наступні композиції:

Композиція D:

Таблетки приготували із застосуванням того ж способу, як і для композиції С, із застосуванням гіпромелози як екстрагранулярної добавки. З грануляту за допомогою прямого пресування на Diaf TM20 одержували овальні таблетки 8x18мм (суцільна чашка). Таблетки мали середню масу 442мг і вміст активного інгредієнта 20мг.

Середня жорсткість таблетки: 59Н.

Приклади 6-7

Таблетки, що включають твердий розчин лерканідипіну

Були приготовані наступні композиції:

| | | | |
|----------------|---------|-------|-------|
| Усього | | 285,4 | 455,1 |
| Жорсткість | Н | 41 | 62 |
| Час руйнування | хвилини | - | - |
| Діаметр | мм | 9 | 11 |

Композиція Е:

21,5г лерканідипіну розчиняли в 193,5г монолаурату гліцерину при 95°C. Твердий розчин розпилювали на 130,0г алюмосилікату магнію в псевдозрідженому шарі Stea-1. Гранульований продукт просівали через сито 0,7мм. Гранульований продукт змішували з 135,6г мікрокристалічної целюлози в змішувачі Turbula протягом 3 хвилин і послідовно перемішували з 3,4г стеарату магнію протягом 0,5хв. З грануляту за допомогою прямого пресування на Diaf TM20 одержували таблетки в 9мм. Таблетки мали середню масу 285мг і вміст активного інгредієнта 10мг.

Середня жорсткість таблетки: 41Н.

Композиція F:

20,5г лерканідипіну розчиняли в 389,5г монокапрату гліцерину при 95°C. Твердий розчин роз-

пилювали на 130,0г алюмосилікату магнію в псевдозрідженому шарі Stea-1. Гранульований продукт просівали через сито 0,7мм. 400г гранульованого продукту змішували з 271,2г мікрокристалічної целюлози в змішувачі Turbula протягом 3 хвилин і послідовно перемішували з 6,8г стеарату магнію протягом 0,5хв. З грануляту за допомогою прямого пресування на Diaf TM20 одержували таблетки в 11мм. Таблетки мали середню масу 455мг і вміст активного інгредієнта 10мг.

Середня жорсткість таблетки: 62Н. Час розпаду: 2,1 хвилин.

Приклади 8-9

Таблетки, що включають дисперсію лерканідипіну

Були приготовані наступні композиції:

| Речовина | Інгредієнт | Комп. G мг | Комп. H мг |
|----------------|-----------------------------------------|------------|------------|
| Ліки | лерканідипін HCl | 200 | 20,0 |
| Наповнювач 1 | Gelucire 44/14 | 180,0 | 180,0 |
| Носій | алюмосилікат магнію | 111,0 | 106,3 |
| Добавки | стеарат магнію | 4,5 | 10,6 |
| | мікрокристалічна целюлоза (AvicelPH102) | 135,2 | 105,6 |
| | гіпромелоза (Метолоза 90 SH 100) | - | 68,6 |
| | гіпромелоза (Метолоза 90 SH 15000) | - | 37,0 |
| Усього | | 450,7 | 528,1 |
| Жорсткість | Н | 48 | 52 |
| Час руйнування | хвилини | 19 | - |
| Діаметр | мм | 12 | Довгастий |

Композиція G:

23г лерканідипіну суспендували в 207г Gelucire 44/14 при 60°C в змішувачі Turbula. Твердий розчин розпилювали на 90,0г алюмосилікату магнію в псевдозрідженому шарі Stea-1. Гранульований продукт просівали через сито 0,7мм. 100г гранульованого продукту змішували з 43,5г мікрокристалічної целюлози в змішувачі Turbula протягом 3 хвилин і послідовно перемішували з 1,5г стеарату магнію протягом 0,5хв. З грануляту за допомогою прямого пресування на Diaf TM20 одержували 12мм таблетки. Таблетки мали середню масу 459мг і вміст активного інгредієнта 20мг.

Середня жорсткість таблетки: 48Н. Час розпаду: 19 хвилин.

Композиція H:

26,1г лерканідипіну суспендували в 235,3г Gelucire 44/14 при 60°C в турбоміксері. Твердий розчин гомогенізували протягом 3 хвилин в Ultra-Turrax і послідовно розпилювали на 130,0г алюмо-

силікату магнію в псевдозрідженому шарі Stea-1. Гранульований продукт просівали через сито 0,7мм. 120г гранульованого продукту змішували з 41,4г мікрокристалічної целюлози, 26,9г метолози 100cP і 14,5г метолози 15000cP в змішувачі Turbula протягом 3 хвилин і послідовно перемішували з 4,1г стеарату магнію протягом 0,5хв. З грануляту за допомогою прямого пресування на Diaf TM20 одержували овальні 8х18мм таблетки (повна чаша). Таблетки мали середню масу 527мг і вміст активного інгредієнта 20мг.

Середня жорсткість таблетки: 52Н.

Приклад 10

Таблетки з контрольованим вивільненням

Таблетки (непокріті), із вмістом активного інгредієнта 20мг і які характеризуються наступним вивільненням (CR) композиції, були приготовані, як описано в Прикладах 4-5 і 8-9, відповідно (композиції J, K, L, M):

| Речовина | інгредієнт | J мг CR _{fast} | K мг CR _{fast} | L мг CR _{slow} | M мг CR _{slow} |
|------------|----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Ліки | лерканідипін HCl | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 |
| Наповнювач | Gelucire® 44/14 | 180,0 | - | 180,0 | - |
| | монолаурат гліцерину | - | 230,0 | - | 230,0 |
| Носій | алюмосилікат магнію | 107,7 | 134,6 | 107,7 | 134,6 |

| | | | | | |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Добавки | стеарат магнію мікрокристалічна целюлоза (AvicelPH102) метолоза 90 SH 100 (гіпромелоза) метолоза90 SH 15000 (гіпромелоза) | 5,2 104,3 104,3 - | 8,7 - 43,7 - | 10,6 106,1 69,0 37,1 | 9,9 - 98,6 - |
| Усього | | 521,5 | 437,0 | 530,5 | 493,1 |
| Жорсткість | H | 59 | 65 | 50 | 75 |
| Діаметр | мм | Довгастий | 8×18,8 | 8×18 | Довгастий |

Приклад 11

Тести розчинення

Винайдені композиції таблеток з контрольованим вивільненням, J, K, L, M за прикладом 10, були піддані тесту розчинення USP II (лопатевий метод) при 100 оборотах за хвилину і як середовище: 0,3% полісорбат 80 в 0,1н HCl.

| % розчиненого (години) | J | K | L | M |
|------------------------|-----|-----|-----|-----|
| 20% | 2,5 | 2,0 | 4,5 | 2,0 |
| 40% | 4,0 | 3,0 | 6,7 | 3,1 |
| 80% | 5,0 | 8,5 | 8,5 | 8,0 |

Приклад 12

Тести стабільності

Зразки композицій таблеток за винаходом K і M за прикладом 10 зберігали в наступних умовах, відповідно, і піддавали тесту розчинення (стабільності), як описано в методах, після 1 місяця і 3 місяців зберігання. Всі композиції відповідали наведеним нижче критеріям (% розчиненого є процентом лерканідипіну, розчиненим через 4 години):

| місяці | % розчиненого | |
|--------|--------------------|--------------------|
| | 25°C і 60% О.В. | 30°C і 65% О.В. |
| 0 | K:50±10 M:55±10 | K:50±10 M:55±10 |
| 1 | K:50±10 M:55±10 | K:50±10 M:55±10 |
| 3 | K:50±10 M:55±10 | K:50±10 M:55±10 |

Зразки винайдених композицій 20мг таблеток J, K, L, M за прикладом 10 зберігали в наступних умовах, відповідно, і піддавали оцінці лерканідипіну з наступними результатами:

| місяці | вміст лерканідипіну HCl, мг | |
|--------|-----------------------------|-----------------|
| | 25°C і 60% О.В. | 30°C і 65% О.В. |
| 0 | 19,0-21,0 | 19,0-21,0 |
| 1 | 18,0-21,0 | 18,0-21,0 |
| 3 | 18,0-21,0 | 18,0-21,0 |

Приклади винайдених композицій таблеток J, K, L, M за прикладом 10 зберігали в наступних умовах, відповідно, і піддавали тестуванню продукту деградації, згідно з Європейською Фармакопеею (Продукти деградації 1, B, 3 і Невідомі акумулювали як загальний вміст продуктів деградації; метод HPLC) з наступними результатами:

| місяці | Загальний вміст продуктів деградації, % мас/мас., домішки | |
|--------|-----------------------------------------------------------|-----------------|
| | 25°C і 60% О.В. | 30°C і 65% О.В. |
| 0 | ≤3,0 | ≤3,0 |
| 1 | ≤3,0 | ≤3,0 |
| 3 | ≤3,0 | ≤3,0 |

Приклад 13

Біодоступність in vivo у собак, Композиції B і G
Вміст композиції в Zanidip®, як описано в US-A1-2003/0180355, Таблиця 3:

| інгредієнт | Zanidip® мг |
|-----------------------------------------|----------------|
| лерканідипін HCl | 10,0 |
| моногідрат лактози | 30,0 |
| натрію крохмаль гліколят | 15,5 |
| стеарат магнію | 1,0 |
| мікрокристалічна целюлоза (AvicelPH102) | 39,0 |
| PVP (Povidon K30) | 4,5 |
| Усього | 100,0 |

Дослідження in vivo композиції B за прикладом 3 і композиції G за прикладами 8-9, 20мг у хортів, виконаних, як описано вище в Методах, відносно Zanidip® дало наступні результати:

Значення концентрації в крові (нг/мл, середнє для чотирьох собак) лерканідипіну після введення дозованих форм

| Час (години) | Композиція | |
|--------------|-----------------------------------------|-------------------------------|
| | Zanidip® (20мг) Концентрація (нг/мл) | G (20мг) Концентрація (нг/мл) |
| 0 | 0 | 0 |
| 0,25 | 0,743±1,245 | 0,305±0,610 |
| 0,5 | 4,323±5,412 | 12,160±14,736 |
| 1,0 | 18,688±17,587 | 32,000±12,184 |
| 2,0 | 15,443±13,208 | 13,945±5,709 |
| 3,0 | 8,065±6,827 | 7,420±2,969 |
| 4,0 | 4,363±3,597 | 4,628±1,566 |
| 6,0 | 2,029±1,504 | 1,873±0,696 |
| 8,0 | 1,033±0,748 | 1,017±0,338 |
| 24,0 | 0,176±0,204 | 0,115±0,134 |

Композиція G

Відносна біодоступність, основана на AUC (композиція G/Zanidip®): 270%,

Відносна C_{max}, основана на AUC (композиція G/Zanidip®): 383%.

Композиція В:

Відносна біодоступність, основана на AUC (композиція G/Zanidip®): 142%,

Відносна C_{max} , основана на AUC (композиція G/Zanidip®): 149%.

Приклад 14

Біодоступність in vivo у собак, композиції С, Е і F

Дослідження in vivo композицій С за прикладами 4-5 і композицій Е і F за прикладами 6-7, 20мг (2×10мг) у хортів, проводили, як описано вище в "Методах", відносно композиції Zanidip®, як описано в прикладі 14, були одержані наступні результати.

Композиція С:

Значення концентрації в крові (нг/мл, середнє для чотирьох собак) лерканідипіну після введення дозованих форм:

| Час (години) | Композиція | |
|--------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| | Zanidip® (20мг) Концентрація (нг/мл) | С (20мг) Концентрація (нг/мл) |
| 0 | 0 | 0 |
| 0,25 | 0,760±0,934 | 1,622±1,636 |
| 0,5 | 4,428±3,559 | 15,0±10,988 |
| 1,0 | 24,910±16,758 | 26,25±7,59 |
| 2,0 | 12,778±10,651 | 14,473±3,848 |
| 3,0 | 5,573±4,686 | 4,99±1,898 |
| 4,0 | 2,720±2,073 | 3,008±0,767 |
| 6,0 | 1,076±0,631 | 1,173±0,216 |
| 8,0 | 0,650±0,350 | 0,718±0,153 |
| 12,0 | 0,307±0,305 | 0,518±0,140 |
| 24,0 | 0,100±0,199 | 0,143±0,171 |

Композиція С:

Відносна біодоступність, основана на AUC (композиція С/Zanidip®): 163%,

Відносна C_{max} , основана на AUC (композиція С/Zanidip®): 190%.

Композиція Е:

Відносна біодоступність, основана на AUC (композиція Е/Zanidip®): 138%,

Відносна C_{max} , основана на AUC (композиція Е/Zanidip®): 135%.

Композиція F:

Значення концентрації в крові (нг/мл, середнє для чотирьох собак) лерканідипіну після введення дозованих форм:

| Час (години) | композиція | |
|--------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| | Zanidip® (20мг) Концентрація (нг/мл) | F (20мг) Концентрація (нг/мл) |
| 0 | 0 | 0 |
| 0,25 | 0,760±0,934 | 2,119±3,215 |
| 0,5 | 4,428±3,559 | 8,18±11,808 |
| 1,0 | 24,910±16,758 | 18,338±16,226 |
| 2,0 | 12,778±10,651 | 18,625±9,665 |
| 3,0 | 5,573±4,686 | 8,198±5,435 |
| 4,0 | 2,720±2,073 | 6,350±6,739 |
| 6,0 | 1,076±0,631 | 1,994±1,273 |
| 8,0 | 0,650±0,350 | 0,979±0,640 |
| 12,0 | 0,307±0,305 | 0,607±0,490 |
| 24,0 | 0,100±0,199 | 0,136±0,271 |

Композиція F:

Відносна біодоступність, основана на AUC (композиція F /Zanidip®): 140%,

Відносна C_{max} , основана на AUC (композиція F/Zanidip®): 125%.

Даний винахід може бути здійснений в інших варіантах або виконуватися іншими шляхами без відхилення від концепції або суті, охарактеризованої в даному описі. Дане розкриття, таким чином, розглядається у всіх його аспектах як ілюстративне і не призначене для обмеження, при цьому, мається на увазі, що всі зміни, які вносяться в межах значення і рамок еквівалентності, будуть включені в даний винахід.

Кожне з різних посилань, цитованих в даному описі, включене в даний опис у всій повноті.