



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75727** (13) **C2**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61K 31/445**  
**A61P 13/06 (2006.01)**  
**A61K 9/22**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ПЕРОРАЛЬНА ДОЗОВАНА ФОРМА УПОВІЛЬНЕНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ ПРОПІВЕРИНУ**

1

(21) 2004042681  
(22) 08.10.2002  
(24) 15.05.2006  
(86) PCT/EP02/11253, 08.10.2002  
(31) 101 49 674.5  
(32) 09.10.2001  
(33) DE  
(46) 15.05.2006, Бюл. №5, 2006р.  
(72) Граматте Томас, DE, Грубер Петер, DE, Гюльднер Петер, DE, Хешель Міхаель, DE, Памперін Дірк, DE, Плоен Ян, DE, Шайтхауер Штеффен, DE, Венер Вольфганг, DE  
(73) АПОГЕФА АРЦНАЙМІТТЕЛЬ ГМБХ, DE  
(56) WO, A, 00/44353, 03.08.2000  
WO, A, 01/62236, 30.08.2001  
EP, A, 1 123 705, 16.08.2001  
DE, A, 100 16 365, 04.10.2001  
(57) 1. Фармацевтична композиція для перорального застосування з уповільненим вивільненням активної речовини, що містить пропіверин та/або одну або кілька його фармацевтично прийнятних солей в кількості від 4 до 60мг пропіверину або відповідну еквівалентну кількість солі пропіверину або їх суміш, покриті одним або кількома шарами, що контролюють вивільнення, де згаданий шар(и) складається(ються) з матеріалу для уповільнення вивільнення, нерозчинного у шлунковому соку і нерозчинного в кишковому соку, та/або матеріалу для уповільнення вивільнення, нерозчинного у шлунковому соку і розчинного у кишковому соку, та/або включені в матрицю з контрольованим вивільненням, яка складається із здатного до набухання або нерозчинного матеріалу, де композиція має такі показники вивільнення in vitro, виміряні в 750мл 0,1 N розчину соляної кислоти протягом першої години та після цього виміряні в 750мл буферного розчину з рН=5,8 при застосуванні Ph. Eur. методу оберткової корзини при 100об./хв. та температурі 37°C:  
0-20% пропіверину, вивільнення через 1 годину,  
10-45% пропіверину, вивільнення через 3 години,  
30-60% пропіверину, вивільнення через 5 годин,  
40-75% пропіверину, вивільнення через 7 годин,  
50-80% пропіверину, вивільнення через 9 годин,  
60-90% пропіверину, вивільнення через 12 годин.

2

2. Композиція за п.1, де матеріал для уповільнення вивільнення та/або матеріал для матриці вибирають з полімерів та співполімерів похідних акрилової та/або метакрилової кислоти, таких як Eudragit® L, Eudragit® S, Eudragit® RL, Eudragit® RS, Eudragit® E або Eudragit® NE 30D, вінілпіролідону, вінілацетату, етерів целюлози, естерів целюлози, полісахаридів, альгінатів, ксантанів, полівінілового спирту, ацетатфталатів целюлози, жирів, восків, білків або шелаку.  
3. Композиція за п.1 або 2, яка додатково містить щонайменше одну або кілька кислот з рКа-значенням, меншим ніж 6,65, переважно від 1,8 до 6,5.  
4. Композиція за будь-яким з пп.1-3, в якій співвідношення молярних еквівалентів загальної кількості одноосновної кислоти та пропіверину або солі пропіверину, або їх сумішей становить від 2:1 до 20:1, переважно від 3:1 до 10:1.  
5. Композиція за п.3 або 4, яка як кислоту містить органічні харчові кислоти, такі як лимонна, винна, яблучна, малеїнова, бурштинова, аскорбінова, фумарова, адипінова кислоти або фармацевтично прийнятні солі багатоосновних кислот, такі як гідроцитрат натрію або калію, гідроцитрат динатрію або дикалію, гідротартрат натрію або калію, або суміші цих кислот та/або солей.  
6. Композиція за будь-яким з пп.1-5 у формі багатокомпонентної композиції, яка містить гранули, частинки гранулятів або компакт-частинки, причому ці частинки складаються з ядра, яке містить кислоту, в разі необхідності, з уповільненим вивільненням активної речовини, покриті пропіверином або його сіллю та/або іншими частинками кислоти та допоміжними речовинами, та це ядро, що містить активну речовину, додатково покриті шаром для уповільнення вивільнення, що складається з нерозчинних у шлунковому та кишковому соку полімерів або з комбінації нерозчинних у шлунковому та кишковому соку полімерів та нерозчинних у шлунковому соку, але розчинних у кишковому соку полімерів, поміщена у капсули, саше або застосовується як складова суспензії для пиття.  
7. Композиція за будь-яким з пп.1-5 у формі багатокомпонентної композиції, яка містить композиції у вигляді сферичних таблеток, що складаються з

(11) **75727** (13) **C2**  
(19) **UA**

гранул, спресованих до одержання таблеток, покритих нерозчинним у шлунковому соку, нерозчинним та/або розчинним у кишковому соку матеріалом, які в свою чергу складаються із спресованої суміші пропіверину або його солі, кислоти, допоміжних речовин, таких як лактоза, мікрокристалічна целюлоза, гідроксипропілцелюлоза, мастильних агентів та засобів таблетування, таких як полівінілпіролідон, кросповідон і т.д., причому таблетки додатково можуть бути покриті матеріалами, що уповільнюють вивільнення активної речовини.

8. Композиція за будь-яким з пп.1-5 у формі однокомпонентної композиції, яка містить композиції у

виділі матричних таблеток, що складаються із спресованих до одержання таблеток сумішей пропіверину або солі пропіверину, кислоти, допоміжних речовин для уповільнення вивільнення активної речовини, які утворюють матрицю, таких як етери або естери целюлози, альгірати, ксантани, жири та воски або полівінілові спирти, та, в разі необхідності, покриті шаром, який складається з полімерів похідних акрилової та/або метакрилової кислот або етерів целюлози, естерів целюлози, вінілацетатів, вінілпіролідонів або шелаку.

Винахід стосується нових оральних форм застосування пропіверину або його фармацевтично прийнятних солей з уповільненим вивільненням активної речовини.

Хімічна назва пропіверину така:

1 -метилпіперид-4-іловий естер 2,2-дифеніл-2-(1-пропокси)оцтової кислоти або її однієї з її фармацевтично прийнятних солей загалом відомі [DE 29 37 589] та застосовуються для лікування гіпертонічних станів в області сечового міхура.

Спазмалітичний засіб пропіверин діє як антихолінергик, заспокоюючи холінергічно/мускарінергічно знервовану гладку мускулатуру сечового міхура шляхом блокування відповідних рецепторів. Дію підсилює також вплив, спрямований на регулювання рівня кальцію клітини.

Пропіверин давно наявний у продажу у вигляді його гідрохлориду у здатних до швидкого вивільнення оральних формах застосування в різних препаратах, наприклад, Mictonorm®. Попередня доза, наприклад, тричі на день драже Mictonorm® по 15мг гідрохлориду пропіверину, призводить до відносно сильного коливання рівня крові з досягненням найвищого рівня кілька разів на день. Внаслідок антихолінергічної дії пропіверину при різкому збільшенні рівня крові слід також враховувати типові антихолінергічні побічні ефекти, такі як сухість в роті та порушення акомодатії. Ці побічні ефекти при застосуванні не модифікованих здатних до швидкого вивільнення форм обмежують можливу разову дозу до 10-20мг.

Для встановлення терапевтично ефективного рівня крові при застосуванні пропіверину необхідно точно дотримуватися інтервалів між прийомами, що зокрема для пацієнтів похилого віку основної групи гіпертонічних станів є проблемним.

З цих причин при багаторазовому прийомі на день з усіма відомими ефектами бажано обмежитися одноразовим прийомом при такому ж або покращеному терапевтичному ефекті.

Щоб зробити можливим відповідний оральний прийом при достатньому вивільненні активної речовини та досягти терапевтично ефективного рівня крові через 24-годинний інтервал, слід врахувати той факт, що такі композиції зазвичай вивільняють значну частину вмісту своїх активних речовин у віддалені відділи кишечника.

З фармакологічної точки зору загалом відомо,

що швидкість резорбції в основному визначає часову структуру рівня крові та що кількісний показник резорбції, а також період напіврозпаду речовини в організмі визначають можливість утримання ефективного рівня крові наприкінці інтервалу, тобто перед прийомом наступної дози. Тому необхідними параметрами є достатня швидкість резорбції та достатній рівень резорбції активної речовини в області шлунка - кишковий тракт з відповідними значеннями pH.

Слабкоосновний пропіверин із значенням рKa 7,35±0,1 (вода, 25°C), на думку фахівців, у протонізованій формі досить погано резорбується шлунком, в той час як основа, тобто слабкоосновна нейтральна форма, досить добре резорбується кишечником.

Але оскільки внутрішня поверхня кишечника покрита мікроскопічно тонким водним шаром, поряд з кислотно-основними властивостями речовини особливого значення набуває також розчинність та ліпофілія основи, яка повинна резорбуватися.

Коефіцієнт розподілення та розчинність гідрохлориду пропіверину залежно від рівня pH відомі (визначення вмісту пропіверину у водній фазі за допомогою високоефективної рідинної хроматографії).

Коефіцієнт розподілення гідрохлориду пропіверину (1-октанол/вода, 25°C)

pH	K [середнє значення, 3-разове вимірювання]	Log [K]
1,0	22	1,3
5,0	13	1,1
6,0	227	2,4
6,5	884	2,9
6,8	6904	3,8
7,0	10346	4,0
7,2	15438	4,2
7,5	26068	4,4
8,0	52372	4,7

Розчинність гідрохлориду пропіверину у воді		
pH	Температура [°C]	Розчинність [г/л]
5,8	24	>200
5,8	37	368
6,0	24	209
7,0	24	1,2
7,2	24	1,1

Такі фізико-хімічні властивості гідрохлориду пропіверину виявляються непридатними для реалізації депо-композицій, оскільки у водному середовищі лише у кислій резорбційній зоні, невідповідній для пропіверину через наявне там пропонування, досягається достатня розчинність. А у придатній для резорбування рН-зоні з рівнем рН вище 6,65 існує майже повна нерозчинність, а ліофільна основа пропіверину випадає в осад. Крім того з практичного досвіду відомо, що вже на початку процесу випадання в осад основи навіть найменші кількості гідрохлориду пропіверину покриваються основою пропіверину, та подальше перетворення на відповідну основу не відбувається. Ці властивості гідрохлориду пропіверину роблять реалізацію 12- або 24-годинного депо менш перспективною. З цих причин невдалим були спроби реалізування трансдермальних систем [Biol. Pharm. Bull. 1995, 18(7), 968-975].

Крім того відомо, що пропіверин піддається досить сильному ефекту першого проходження через монооксигеназу з утворенням небажаного пропіверин-N-оксиду, який обтяжує організм. Пропіверин-N-оксид з його четвертинним постійно позитивно зарядженим азотом на відміну від пропіверину в усій області рН дуже добре розчиняється у воді (розчинність від >127 до >99г/л при рН=4,0-8,0), а тому гірше резорбується.

Наявні у кишечнику монооксигенази окислюють основу пропіверину до утворення N-оксиду. Таким чином можливим є виділення пропіверину через його розчинний у воді N-оксид. Але і ця фармакологічна властивість пропіверину не сприяє успішній реалізації вивільнення активної речовини у віддалених відділах кишечника за 24 години та досягненню терапевтично ефективного рівня крові та біоеквівалентності.

Поряд з пропіверином для лікування гіпертонічних станів сечового міхура стандартними лікувальними засобами є також третинні аміни, такі як оксипутинін та толтеродин. Період напіврозпаду як важливий фармакологічний критерій для здатних до швидкого вивільнення наявних у продажу форм оксипутиніну та толтеродину становить приблизно лише 2-3 години, а для пропіверину приблизно 15 годин.

Тому за допомогою різних галенованих технологій реалізують оральні форми застосування із затриманим вивільненням оксипутиніну [US 5912268, WO 9523593, WO 9612477, WO 9637202] та толтеродину [WO 0012069, WO 0027369].

У випадку пропіверину така форма застосування виявляється менш доцільною або тривалий період напіврозпаду може заважати успішній реалізації терапевтично ефектної композиції.

Для слабкоосновних лікарських речовин оральні форми застосування із затриманим вивіль-

ненням активної речовини як однокомпонентні та багатокомпонентні композиції є загальним рівнем техніки.

У однокомпонентних формах з контрольованим вивільненням, наприклад, матричних таблетках, таблетках з багатошаровим покриттям, дифузійних таблетках, здійснюють додатковий дифузійний контроль, наприклад, за допомогою винної кислоти [Int. J.Pharm. 1997, 157, 181-187] або бурштинової кислоти [Pharm. Ind. 1991, 53, 686-690]. Але при розжовуванні такої монолітної форми незважаючи на уповільнення вивільнення активної речовини раптово вивільняється досить велика кількість активної речовини, що у випадку високоєфективних антихолінергічних засобів з огляду безпеки лікарських форм може бути проблематичним.

Багатокомпонентні форми застосування не мають таких недоліків, їх застосування для слабкоосновних лікарських речовин вже описано [Pharm. Ind. 1989, 51, 98-101, 540-543; там же 1991, 53, 69-73. 595-600, 778-785; Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1998, 48, 540-604]. Таку технічну задачу для рН-залежних, слабо розчинних в основному середовищі сполук вирішують, наприклад, за допомогою дипіридамолу [EP 32562; EP 68191] та бромгексину [EP 69259].

Задача винаходу незважаючи на недостатні фармакохімічні та фармакокінетичні властивості пропіверину та однієї з його солей полягає в одержанні оральних форм застосування цієї активної речовини з уповільненим вивільненням, які незалежно від рН-значення всього шлунково-кишкового тракту, незалежно від можливих порушень перистальтики кишечника та шлунку, а також незалежно від між- та внутрішньо-особистісних відмінностей пацієнтів через проміжок часу щонайменше 24 години мають постійний, клінічно ефективний для лікування порушень сечового міхура рівень крові при одночасному зменшенні побічних ефектів.

Вирішення задачі згідно з винаходом витікає з ознак незалежних пунктів формули. Переважні варіанти виконання наведені у залежних пунктах формули.

Задача переважно вирішується шляхом реалізації оральних форм застосування, які містять пропіверин та/або одну з його фармацевтично прийнятних солей у терапевтично ефективній кількості, відповідно від 4 до 60мг пропіверину, та мають такі показники вивільнення *in vitro* - підраховані в 750мл 0,1 N розчину HCl протягом першої години та після цього підраховані в 750мл буферного розчину рН=5,8 при застосуванні Ph. Eur. методу обертальної корзини при 100об./хв. та 37°C:

0-20% пропіверину, час вивільнення 1 година,  
10-45% пропіверину, час вивільнення 3 години,

30-75% пропіверину, час вивільнення 5 годин,  
40-85% пропіверину, час вивільнення 7 годин,  
45-95% пропіверину, час вивільнення 9 годин,  
>60% пропіверину, час вивільнення 12 годин,

що дозволяє очікувати досягнення клінічно ефективного рівня крові через тривалий проміжок часу, біоеквівалентності по відношенню до здатного до швидкого вивільнення торгового препарату,

зменшення побічних ефектів а також внаслідок одноразового прийому покращення стану пацієнтів.

В даному випадку можна подолати недоліки, що впливають з фармакохімічних та фармакокінетичних властивостей активної речовини пропіверин, а також з тривалого періоду очікування, та одночасно досягти терапевтичних успіхів.

Спільним в переважних формах виконання, як правило, є те, що поряд з 4-60мг, переважно 9-45мг пропіверину або еквівалентної кількості однієї з його фармацевтично прийнятних солей композиції містять також принаймні одну кислоту речовину з  $pK_a$ -значенням менше 6,65, переважно від 1,8 до 6,5, та ці компоненти покриті одним або кількома шарами для уповільнення вивільнення, що містять нерозчинний та/або розчинний у шлунковому та кишковому соку матеріал, та/або включені в матрицю з уповільненням вивільнення активної речовини, яка містить здатний до набухання або нерозчинний матеріал та може бути, в разі необхідності, покрита нерозчинним у шлунковому соку та розчинним або нерозчинним кишковому соку матеріалом.

Поряд з активною речовиною композиції згідно з винаходом містять принаймні одну фармацевтично прийнятну органічну або неорганічну кислоту із значенням  $pK_a$  менше 6,65, зокрема органічні харчові кислоти, та фармацевтично прийнятні солі багатоосновних кислот, наприклад, лимонної, винної, бурштинової, адіпінової, аскорбінової, фумарової кислоти, гідротартрату натрію або калію, гідроцитрат натрію або калію, гідроцитрат динатрію або дикалію і т.д., або суміші цих кислот та солей у співвідношенні від 2:1 до 20:1, переважно від 3:1 до 10:1, від співвідношення загальної кількості одноосновної кислоти до пропіверину або солі пропіверину.

При цьому застосування кислоти не сприяє рН-контрольованому вивільненню, а шляхом утворення "квазі-іонної пари" пропіверину та кислоти реалізує рН-незалежну розчинність пропіверину та його солей, а також достатнє вивільнення в усьому кишечнику, незалежно від виду солі пропіверину, наприклад, також при застосуванні солей сильних кислот, таких як гідрохлорид. Таким чином використання кислоти запобігає пересичено-або концентровано-водному розчиненню активної речовини пропіверин, що при значенні рН більше 7 приводить до миттєвого випадку в осад нерозчинної основи пропіверину. Крім того утворена іонна пара за допомогою свого дифузійного тиску сприяє оптимальному вивільненню активної речовини, шляхом протонування - додатковому "захисту" пропіверину від досить сильної N-оксидації та встановленню рівноваги між здатною до резорбування вільною основою пропіверину та майже нездатною до резорбування протонованою формою, що стає очевидним із незначного відхилення від норми фармакокінетичних показників форм згідно з винаходом у порівнянні зі здатним до швидкого вивільнення торговим препаратом.

Матеріали, здатні до рН-залежного або рН-незалежного уповільнення вивільнення активної речовини, утворення плівки, матриці, або матеріали, застосовувані у системах з модифікованим

вивільненням, загально відомі спеціалісту та наявні у продажу, наприклад,:

- полімери та співполімери естерів акрилової та/або метакрилової кислоти, такі як Eudragit®, вінілацетатів та вінілпіролідонів, таких як Kollidon® VA64,
- етери та естери целюлози, такі як Methocel® та Aquacoat® та Tylose®,
- алгірати, такі як Kelacid®, Texamid®,
- ксантани, такі як Keltrol®, Rhodigel®, полісахариди або модифіковані полісахариди, такі як хітосан, Guarummi та Gummi arabicum,
- полівінілові спирти, такі як Mowiol®,
- ацетатфталати целюлози, такі як Aquaterie®,
- моно-, ди- та тригліцериди, такі як Cutina®,
- воски, такі як монтангліколевий віск - HOECHST або смоли, такі як шеллак,
- білки та модифіковані білки.

Застосування кислих допоміжних речовин у комбінації з покриттями та/або матрицею для уповільнення вивільнення дозволяє також одержувати як так звані багатокомпонентні композиції, так і так звані однокомпонентні композиції.

Найбільш переважною формою виконання є так звані багатокомпонентні композиції у формі гранул.

Ці частинки згідно з винаходом можуть мати розмір гранули від 0,1 до 2,5мм, переважно від 0,6 до 1,5мм, після цього їх поміщають у капсули або саше або разом з із засобами таблетування пресують до одержання таблеток, причому ці сферичні частинки у композиції можуть бути однакової або різної величини.

Шляхом комбінування кількох технологічних етапів сферичним частинкам кислих речовин діаметром від 0,1 до 2,0мм, переважно від 0,5 до 1,2мм, наприклад, частинкам кристалічної лимонної кислоти, винної кислоти і т.д., відомими способами у псевдокиплячому шарі за допомогою суспензії, що складається з допоміжних речовин, таких як лактоза, з розчинених кислот, таких як, наприклад лимонна кислота, зв'язувачі, таких як, наприклад, полівінілпіролідон, та з антиадгезійних засобів, таких як, наприклад, тальк, надають округлу форму.

Для контролювання розчинення швидко розчинних у воді харчових кислот або інших кислих речовин згідно з винаходом гранули кислоти круглої форми, наприклад, у псевдокиплячому шарі наносять лакове покриття.

Зазвичай застосовують матеріали нерозчинних у шлунковому соку та залежно від рівня рН розчинних у кишковому соку мембран, такі як Eudragit® S та Eudragit® L. Аналогічне стосується також застосування, в разі необхідності, зв'язувачів або пом'якшувачів, таких як полівінілпіролідон або триетилцитрат.

Неочікуваним виявився той факт, що у випадку пропіверину або його солей такий лаковий шар є особливо вигідним для форм застосування згідно з винаходом. При відсутності такого шару обумовлена високим дифузійним тиском та безперешкодною дифузії незважаючи на уповільнення вивільнення активних речовин з гранул та подальше уповільнення вивільнення зі стійких до шлункового соку гранул може призводити до небажа-

ного швидкого вивільнення пропіверину та внаслідок завчасного вичерпування кислотного ресурсу на подальшому етапі вивільнення до значного зменшення кількості вивільненого пропіверину (Приклад 7).

На наступному технологічному етапі відомим способом, наприклад, у псевдокиплячому шарі на пропіверин або одну з його солей при застосуванні допоміжних речовин, клеїв, зв'язувачів та інших частин вказаних вище кислот або кислих речовин у необхідній кількості наносять суспензію на водному алканолі. Крім того існує також можливість нанесення на тонко подрібнену активну речовину з або без додавання мікрокристалічних допоміжних речовин та згаданих вище кислот або кислих речовин після попереднього обприскування гранул кислоти з уповільненим вивільненням активної речовини розчину клейкої речовини у формі порошку. Додавання частинок однакових або різних кислот є вигідним для досягнення початкового розчинення/вивільнення кишкового соку, що просочується через покриття для уповільнення вивільнення активної речовини шляхом встановлення рН в буферному розчині.

Для композицій згідно з винаходом з уповільненням та повністю контрольованим вивільненням вигідним є нанесення на наступному технологічному етапі на гранулу кислоти, що містить активну речовину, одного або кількох шарів для уповільнення вивільнення активної речовини як такого або у вигляді суміші з або без додавання зв'язувачів та допоміжних речовин.

Застосовувані згідно з винаходом нерозчинні у шлунковому соку, залежно від рівня рН нерозчинні у кишковому соку матеріали різної проникності та нерозчинні у шлунковому соку, залежно від рівня рН розчинні у кишковому соку матеріали наявні у продажу, наприклад, Eudragit® RS, Eudragit® RL та Eudragit® S або Eudragit® L.

Оптимальні кількості окремих складових або склад відповідних сумішей залежать від різних факторів, таких як, наприклад, бажаний ефект уповільнення вивільнення, вид окремих складових з їх специфічною розчинністю та проникністю, а також від співвідношення кислотої речовини до активної речовини пропіверин. Ці параметри можуть змінюватися незалежно один від одного та мають велике значення для контрольованого та довготривалого вивільнення пропіверину.

Ці ускладнення можна подолати за допомогою трудомістких досліджень *in vitro* та *in vivo* з урахуванням підрахованих кореляцій *in vivo/in vitro*. При врахуванні кореляцій *in vivo/in vitro* без проведення трудомістких клінічних досліджень *in vitro* та *in vivo* згідно з винаходом можна одержати відповідні форми застосування пропіверину або композиції шляхом простого визначення коефіцієнту вивільнення *in vitro*. Якщо підраховані показники вивільнення відповідають дійсним сферам вивільнення, то такі форми застосування є клінічно ефективними.

Несподівано з'ясували, що вигідно, коли нанесений на гранули кислоти, що містять активну речовину, шар для уповільнення вивільнення у випадку пропіверину доти не розчиняється у здатній до резорбування частині шлунково-кишкового тра-

кту, доки практично вся активна речовина у формі кислотно-іонної пари за контрольований проміжок часу не дифундує. Таке покриття повинно утримувати кислоту у гранулі до повного завершення утворення іонної пари пропіверин-кислота. Якщо покриття завчасно розчиняється або стає надто нещільним, наявний у постійний надлишковій кількості кишковий сік проникає всередину частинки та нейтралізує наявну там кислоту. Внаслідок цього через незначну розчинність пропіверину у рН-середовищі кишкового соку активна речовина практично не розчиняється та дифундує з частинок. Наявна всередині частинки кислота знижує рівень рН кишкового соку, що просочився в частинку, та після цього утворює відповідну іонну пару. Потім наявний всередині частинки розчин іонної пари пропіверин-кислота дифундує через мембрану в кишечник. Хоча тут знову виникає невідповідне співвідношення рН-рівня, очевидно виникають феномени перенасичення, які забезпечують швидке резорбування слабкорозчинної активної речовини. Зрозуміло, що в даному випадку зменшується кількість наявної у частинках кислоти протягом вивільнення, що повинно призводити до значного зменшення дифундованої кількості або вивільнення пропіверину. Щоб запобігти останньому, шар для уповільнення вивільнення активної речовини, який регулює швидкість вивільнення, має бути "частково розчинним" переважно в кишковому соку. Під виразом "частково розчинний" слід розуміти певну проникність або опір дифузії. Крім того цей шар має постійно підтримувати всередині частинки кисле рН-середовище та, в разі необхідності, постійно зрівноважувати коливання рівня рН внаслідок впливу продуктів харчування та інших впливів.

Вже незначні відхилення у співвідношенні між Eudragit® RS/Eudragit® RL/Eudragit® S призводять до значних змін профілів вивільнення. Якщо співвідношення Eudragit® RS/Eudragit® RL/Eudragit® S 2:1:2 незначним чином змінюється на співвідношення 1,5:1:2,5 (Приклад 9), то таке зменшення кількості нерозчинного у кишковому соку компоненту з незначною проникністю (Eudragit® RS) та збільшення вмісту розчинного у кишковому соку матеріалу (Eudragit® S) призводить до надто швидкого вивільнення активної речовини або до досить сильної дифузії кислотої речовини.

Цей ефект пояснюється так: оскільки нерозчинний у шлунковому соку, розчинний у кишковому соку матеріал цього покриття після певного періоду перебування частинок у кишковому соку розчиняється, досить сильне вивільнення активної речовини у верхньому відділі кишечника уповільнюється при співвідношенні Eudragit® RS/Eudragit® L/Eudragit® S 2:1:2 та вивільнення активної речовини відбувається у середньому та віддаленому відділах кишечника. Таким чином цей шар для уповільнення вивільнення скорочує надто швидке резорбування у верхньому відділі кишечника, не зменшуючи при цьому загальних обсягів вивільнення активної речовини з гранул. Це одночасно приводить до уповільнення вивільнення активної речовини.

Щоб досягти резистентності по відношенню до шлункового соку та не досить високих показників

на початку вивільнення активної речовини або модифікувати характеристики вивільнення, стандартно наносять додаткові шари для уповільнення вивільнення, що містять нерозчинні у шлунковому соку та розчинні у кишковому соку матеріали, наприклад, Eudragit® L або Eudragit® S.

Крім того застосовувані згідно з винаходом шари з уповільненим вивільненням активної речовини містять додаткові допоміжні речовини, такі як, наприклад, пом'якшувачі, зв'язувачі та антиадгезійні засоби. Прикладами фармакологічно придатних пом'якшувачів є триацетат гліцерину, поліетиленгліколі та етери лимонної кислоти, такі як триетилцитрат. Нанесення шару для уповільнення вивільнення на частинки, що містять активну речовину може відбуватися відомими способами, наприклад, у котлі, що швидко обертається, або у псевдокиплячому шарі шляхом наплення лакового покриття. Висування гранул з метою видалення залишків розчинника є рівнем техніки.

Одержані частинки, які можуть бути представлені у формі гранул, ганульованих частинок або компакт-частинок, в разі необхідності, можуть поміщатися в капсули або саше, переважно в капсули з твердого желатину. При цьому можливо перемішувати частинки різних стадій уповільнення та, в разі необхідності, також частинки активної речовини з неуповільненим вивільненням як так званої початкової дози. Частинки з уповільненим вивільненням активної речовини можуть також бути спресовані з допоміжними речовинами таблетування, такими як целюлоза, лактоза, стеарат магнію і т.п., до утворення таблеток. Зокрема це є можливим в частинках з уповільненим вивільненням активної речовини діаметром менше 1мм без значного пошкодження шарів уповільнення. Така таблетка розчиняється менше ніж за 1 хвилину та вивільняє - як і капсула з твердого желатину - частинки пропіверину з уповільненим вивільненням у відповідній до винаходу формі.

До іншої форми виконання так званих багатокомпонентних композицій належать грануляти та компакт-частинки, які поряд з пропіверином або однією з його солей містять одну або кілька кислих речовин, не включених в матрицю з уповільненим вивільненням активної речовини, а таких, що містять лише цю суміш з речовин з одним або кількома покриттями для уповільнення вивільнення, які потім пресують до одержання таблеток.

Ці композиції у формі так званих сферичних таблеток одержують шляхом пресування пропіверину або однієї з його фармацевтично прийнятних солей у відповідному до винаходу молярному співвідношенні з однією або кількома кислими речовинами із засобами сфероїдизації, такими як, наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза, гідроксипропілцелюлоза, із зовнішніми змазками, такими як, наприклад, стеарат магнію, та з іншими допоміжними речовинами, таким як, наприклад, полівінілпіролідон, у мікрокристалічній формі, наприклад, з розміром гранул менше 0,25мм, під високим тиском, після цього знову подрібнюють та фільтрують до одержання гранул розміром 0,5-1,5мм, частину дрібних фракцій знову пресують та цю технологічну процедуру повторюють доти, доки гранули всієї суміші не досягнуть необхідного роз-

міру.

Такі гранули окрім описаного вище пресування можуть також бути одержані іншими способами, наприклад, екструзією/сфероїдизацією.

Крім того гранули покривають загалом відомими засобами уповільнення вивільнення активної речовини, як розчиняються та/або не розчиняються шлунковим та кишковим соком, такими як, наприклад, Eudragit® NE, Eudragit® L і т.д.. Додають також загалом відомі засоби таблетування, такі як мікрокристалічна целюлоза, кросповідон, полівінілпіролідон, стеарат магнію і т.д., ретельно перемішують всю суміш та пресують до одержання таблеток. Крім того одержані таблетки можуть бути покриті шарами, які можуть модифікувати вивільнення активної речовини. Шари для уповільнення в цьому випадку гарантують також утворення іонної пари пропіверин-кислота та її контрольовану дифузію. Оскільки композиції згідно з винаходом розчиняються менше, ніж за 5 хвилин, та при цьому вивільняються сотні частинок пропіверин-кислота з уповільненим вивільненням, час розпаду не впливає на процес вивільнення.

На відміну від так званих багатокомпонентних композицій на основі гранул або сферичних частинок препарати пропіверину з уповільненим вивільненням активної речовини можуть бути одержані зовсім іншим способом, наприклад, як однокомпонентні композиції.

Відповідні характеристики вивільнення можуть бути зокрема досягнені також уповільненням вивільнення активної речовини з матриці, наприклад за допомогою матричної таблетки.

В цій формі виконання винаходу перевагу надають одній із вище вказаних кислих речовин та як кисла речовина, так і активна речовина включені в матрицю з уповільненим вивільненням. При цьому придатними є вказані на початку кислі речовини, полімери, дозування та молярні співвідношення кислоти речовини до пропіверину.

Для одержання матричних таблеток згідно з винаходом пропіверин або його фармацевтично прийнятні солі перемішують з однією або кількома кислими речовинами згідно з винаходом у молярному співвідношенні із здатними до утворення матриці допоміжними речовинами з уповільненим вивільненням активної речовини, такими як, наприклад, етери целюлози, етери целюлози, алгірати, ксантани, полівінілові спирти, жири, воски, та інші допоміжні речовини для утворення таблеток, такі як, наприклад, стеарат магнію, у тонко подрібненій формі з розміром гранул переважно менше 0,25мм та пресують до одержання таблеток. У випадку пропіверину та його солей з'ясували, що при цьому вибір кислих речовин може відбуватися незалежно від їх розчинності у воді. Так, наприклад, слабо розчинна у воді адипінова кислота та легко розчинна у воді винна кислота при застосуванні згідно з винаходом мають однакові профілі вивільнення. При контактуванні цих таблеток з водою, наприклад, у випадку матриці з алкілцелюлози, відразу утворюється гелевий шар високої в'язкості, який зменшує дифузію утвореної іонної пари пропіверин-кислота відповідно до бажаних показників вивільнення.

Поряд з описаними формами застосування,

що складаються з пропіверину, однієї або кількох кислих речовин та матеріалів з уповільненим вивільненням активної речовини, існує також можливість уповільнення вивільнення активної речовини з комбінацій пропіверину або однієї або кількох її фармацевтично прийнятних солей з однією або кількома активними речовинами, незалежно від того, чи містять застосовувані активні речовини кислі речовини, як у випадку описаної вище аскорбінової кислоти, чи не містять.

Наведені нижче приклади застосування пояснюють винахід, але в жодному разі не обмежують обсяг його охорони.

#### Приклади застосування

Всі значення в %, якщо не вказано нічого іншого, стосуються ваг. %.

#### Приклад 1

Композиції у формі гранул, що містять гідрохлорид пропіверину - 100%-не вивільнення через 15 хвилин.

Для одержання сферичних гранул лимонної кислоти 3,5кг лимонної кислоти з розміром частинок від 0,7 до 1,0мм (Roche) при температурі повітря 45°C за допомогою 2-компонентної форсунки у псевдокиплячому шарі обприскують суспензією, що містить 105г полівінілпіролідону (Kollidon® K25), 35г лимонної кислоти, 275г лактози (Microtose®), 210г тальку, 1500г 2-пропанолу та 300г води, у водному ізопропанолі та в результаті одержують 4,060кг (вихід 98,4% від теоретичного, від кількості матеріалу, що не містить розчинник) сферичних гранул лимонної кислоти.

3,75кг цих сферичних гранул лимонної кислоти на наступному етапі аналогічним чином уповільнюють суспензією, що містить 600г Eudragit® S12,5 (відповідно 75г Eudragit® S), 600г Eudragit® L 12,5 (відповідно 75г Eudragit® L), 20г триетилцитрату, 100г тальку, 1500г 2-пропанолу та 300г води, у водному ізопропанолі. Вихід: 4,013кг (99,8% від теоретичного, залежно від кількості матеріалу, що не містить розчинник).

Для нанесення покриття на активну речовину 3,95кг гранул лимонної кислоти з уповільненим вивільненням активної речовини аналогічним чином за допомогою 2-компонентної форсунки у псевдокиплячому шарі при температурі 45°C обприскують суспензією, що містить 1300г мікронізованого гідрохлориду пропіверину, 280г полівінілпіролідону (Kollidon® K25), 50г лимонної кислоти, 200г тальку, 50г стеарату магнію, 2100г 2-пропанолу та 400г води, у водному ізопропанолі. Вихід: 5,772кг гранул лимонної кислоти з уповільненим вивільненням активної речовини (90%, залежно від кількості матеріалу, що не містить розчинник).

Вміст гідрохлориду пропіверину у гранулах визначається за допомогою описаного в прикладі 6 методу, він становить до 20,9%, вміст лимонної кислоти - до 59,8%. Тому молярне співвідношення гідрохлориду пропіверину до лимонної кислоти складає 1:6,0.

За допомогою використовуваної кількості речовини визначають молярне співвідношення гідрохлориду пропіверину до лимонної кислоти 1:5,2. Ця різниця пояснюється втратами при розбризкуванні та зношенні.

Для наповнення до 2000г одержаних гранул додають 10г тонко подрібненого тальку та перемішують протягом 15 хвилин. Коефіцієнт вивільнення визначається за допомогою описаного у прикладі 5 методу та наведений в цьому ж прикладі в таблиці.

Потім речовину фільтрують, а фракцію з величиною гранул від 0,7 до 1,25мм у діаметрі (98,0%) переробляють далі. 215мг гранул відповідно 45мг гідро хлориду пропіверину поміщають у капсули з твердого желатину та застосовують для визначення біодоступності (Приклад 13).

#### Приклад 2

Композиції у формі гранул, що містять гідрохлорид пропіверину - приблизно 50%-не вивільнення через 3 години.

Для одержання сферичних гранул лимонної кислоти 3500г лимонної кислоти в гранулах (Roche) з розміром частинок від 0,7 до 1,0мм, як описано в Прикладі 1, у псевдокиплячому шарі обприскують суспензією, що містить 30г полівінілпіролідону (Kollidon®), 10г лимонної кислоти, 78г лактози (Microtose®) та 60г тальку в 340г 2-пропанолу та 75г води. В результаті одержують 3665г сферичних гранул лимонної кислоти (вихід 99,7% від теоретичного, від кількості застосовуваної сухої речовини).

На наступній стадії 3660г описаних вище гранул лимонної кислоти обприскують суспензією, що складається із 600г Eudragit® S 12,5 (75г сухої речовини Eudragit® S), 600г Eudragit® L 12,5 (75г сухої речовини Eudragit® L), 20г триетилцитрату та 100г тонко подрібненого тальку, в 1500г 2-пропанолу та 300г води. Вихід: 3930г, відповідно 100%, залежно від вмісту матеріалу, що не містить розчинника.

3650г цих гранул описаним вище способом обприскують суспензією, що містить 1000г тонко подрібненого гідрохлориду пропіверину, 215г полівінілпіролідону (Kollidon® K25), 40г лимонної кислоти, 155г тонкоподрібненого тальку та 40г стеарату магнію, в 2100г 2-пропанолу та 310г де мінералізованої води. Вихід: 5030г гранул активної речовини. Це відповідає 98,6%, від кількості сухої маси.

3500г гранул активної речовини на наступному етапі у псевдокиплячому шарі при температурі 40-45°C за допомогою 2-компонентної форсунки покривають суспензією, що містить 420г Eudragit® RS 12,5 (відповідно 52,5г Eudragit® RS сухої маси), 420г Eudragit® RL 12,5 (відповідно 48,4г Eudragit® RL сухої маси), 560г Eudragit® S 12,5 (відповідно 75г Eudragit® S сухої маси), 20г триетилцитрату, 120г тальку, 1400г 2-пропанолу та 210г води, у водному ізопропанолі для уповільнення вивільнення активної речовини та інтенсивно висушують у псевдокиплячому шарі. Вихід: 3815г (100% від теоретичного, залежно від кількості матеріалу, що не містить розчинника).

На 2900г гранул з уповільненим вивільненням активної речовини на наступному етапі за описаних вище умов наносять суспензію, яка складається із 1392г Eudragit® L 12,5, 16г триетилцитрату та 105г тонкоподрібненого тальку, у 1135г 2-пропанолу та 380г води. Вихід: 3190г гранул (99,8% від теоретичного, залежно від кількості сухої маси).

Для подальшого уповільнення вивільнення активної речовини на 2500г гранул з уповільненим вивільненням активної речовини наносять суспензію, що містить 300г Eudragit® RL 12,5 (37,5г сухої маси), 4г триетилцитрату, 35г тонкоподрібненого тальку та 96,5г стеарату магнію, у 1370г 2-пропанолу та 340г води. Вихід: 2583г гранул, що відповідає виходу 99,5% від теоретичного, залежно від кількості сухої маси.

Перед наповненням 2500г гранул протягом 15 хвилин перемішують з 12,5г тонко подрібненого тальку та після цього відфільтровують. 2425г (96,5%) гранул мають розмір зерна від 0,7 до 1,25мм в діаметрі.

Вміст гідрохлориду пропіверину у гранулах визначають згідно з описаним у Прикладі 6 методом, він становить до 13,7%.

Вміст лимонної кислоти у даних гранулах визначають згідно з описаним у Прикладі 6 методом, він становить до 53,0%. Таким чином встановлюють молярне співвідношення гідрохлорид пропіверину-лимонна кислота 1:8,1.

За допомогою використовуваної кількості речовини визначають молярне співвідношення гідрохлориду пропіверину до лимонної кислоти 1:6,9. Ця різниця пояснюється втратами при розбризкуванні та зношенні.

Для визначення біодоступності за Прикладом 13 328мг гранул відповідно 45мг гідрохлориду пропіверину поміщають у капсули з твердого желатину. Коефіцієнт вивільнення визначають за допомогою описаного у Прикладі 5 метод та наводять в таблиці нижче.

#### Приклад 3

Композиції у формі гранул, що містять гідрохлорид пропіверину - приблизно 20%-не вивільнення через 3 години та приблизно 80%-не вивільнення приблизно через 10 годин.

#### Приклад 3.1

##### Величини в технічному масштабі

Аналогічним чином, в аналогічних кількостях та аналогічного складу, як описано в Прикладі 1, одержують 5638г (96,7% від теоретичного, від кількості матеріалу, що не містить розчинник) гранул лимонної кислоти з уповільненим вивільненням активної речовини, які містять гідрохлорид пропіверину.

2900г описаних вище гранул активної речовини обприскують суспензією, що складається з 600г Eudragit® TM RS 12,5 (75г сухої речовини Eudragit® RS), 304г Eudragit® RL 12,5 (38г сухої речовини Eudragit® RL), 600г Eudragit® S 12,5 (75г сухої речовини Eudragit® S), 20г триетилцитрату та 120г тонко подрібненого тальку, в 1415г 2-пропанолу та 220г де мінералізованої води. Вихід: 3227г гранул з уповільненим вивільненням активної речовини (відповідно 100% від теоретичного, від кількості матеріалу, який не містить розчинник).

Після цього 3100г цих гранул обприскують суспензією, яка складається з 868г Eudragit® S 12,5 (108,5г Eudragit S сухої маси), 11г триетилцитрату, 65г тонко подрібненого тальку, 840г 2-пропанолу та 100г води. Вихід гранул становить 3285г, що відповідає 100% від теоретичного, від кількості гранул, що не містять розчинник.

Перед наповненням 3200г одержаних таким

чином гранул перемішують протягом 15 хвилин при додавання 16г тонко подрібненого тальку та після цього відфільтровують. Експериментально визначений вміст гідрохлориду пропіверину у фракції гранул розміром від 0,7мм до 1,25мм (3120г, відповідно 97% від теоретичного) становить 18,8%.

Вміст лимонної кислоти у гранулах визначається за допомогою описаного у Прикладі 6 методу потенціометричного титрування та становить до 50,7%.

На основі експериментально визначених вмістів встановлюють молярне співвідношення активна речовина/лимонна кислота 1:5,7.

Теоретичне співвідношення, підраховане на основі використовуваних мас, становить 1:5,2. Ця різниця пояснюється втратами при розбризкуванні та зношенні.

240мг описаних вище гранул, що відповідає 45мг гідрохлориду пропіверину, поміщають у капсули з твердого желатину та застосовують для визначення біодоступності в Прикладі 13.

Коефіцієнт вивільнення визначають за допомогою описаного у Прикладі 5 методу та наводять нижче в таблиці.

#### Приклад 3.2

##### Величини у виробничому масштабі

Для одержання сферичних гранул лимонної кислоти як первинних гранул 250,0кг грануляту лимонної кислоти (Roche) з розміром частинок від 0,7 до 1,0мм за допомогою 2-компонентної форсунки у псевдокиплячому шарі обприскують суспензією, що складається із 7,5кг полівінілпіролідону (Kollidon® K25), 2,5кг лимонної кислоти, 19,6кг лактози та 15,0кг тонко подрібненого тальку, в 89,3кг 2-пропанолу та 19,6кг демінералізованої води. Таким чином одержують 282,0кг первинних сферичних гранул лимонної кислоти (вихід 95,7% від теоретичного, від кількості матеріалу, що не містить розчинник).

Після цього 200,0кг первинних гранул таким самим способом обприскують суспензією, що складається із 4,0кг Eudragit® 5100, 4,0кг Eudragit L100, 1,1кг триетилцитрату та 5,3кг тонко подрібненого тальку, в 94,0кг 2-пропанолу та 11,0кг демінералізованої води. Вихід: 214,0кг, що відповідає 99,8% від теоретичного, від кількості застосовуваної сухої маси.

Шляхом подальшого фільтрування ізолюють всі гранули діаметром менше, ніж 1,25мм.

Одержані таким способом гранули на наступній стадії в 2 етапи обприскують суспензією, що загалом містить 85,3кг гідрохлориду пропіверину, 22,7кг полівінілпіролідону (Kollidon® K25), 8,5кг лимонної кислоти, 11,1кг тонко подрібненого тальку, 0,802кг стеарету магнію, 165,5кг 2-пропанолу та 48,2кг демінералізованої води. Вихід на 2 стадіях становить 94,8%, від кількості застосовуваної сухої маси.

243,0кг одержаних таким чином гранул активної речовини, які містять 21,75% гідрохлориду пропіверину, для уповільнення вивільнення активної речовини у псевдокиплячому шарі покривають суспензією, що складається з 54,7кг Eudragit® RS 12,5 (6,7кг Eudragit® RS сухої речовини), 27,8кг Eudragit® RL (3,4кг Eudragit® RL сухої речовини),



6,7кг Eudragit® S100, 1,8кг триетилцитрату та 10,8кг тонко подрібненого тальку, в 207,3кг 2-пропанолу та 23,8кг демінералізованої води. Вихід: 99,2% від теоретичного „уповільнених” частинок, що не містять розчинник.

237,4кг описаних вище гранул з уповільненим вивільненням активної речовини у псевдокиплячому шарі покривають суспензією, що складається з 5,7кг Eudragit® S100, 0,582кг триетилцитрату та 3,5кг тонко подрібненого тальку, в 44,6кг 2-пропанолу та 5,4кг демінералізованої води.

Перед фільтрування гранули висушують протягом 60г при температурі 70°C. Потім 13,0кг гранул протягом 10 хвилин перемішують з 65г тальку та після цього відфільтровують за допомогою 1,25мм фільтру.

12,8кг такої фракції гранул з розміром частинок менше, ніж 1,25мм містять 18,8% гідрохлориду пропіверину та 49,8% лимонної кислоти, що визначено за допомогою описаного у способі 6 методу. Молярне співвідношення активна речовина/лимонна кислота становить 1:5,6.

240мг одержаних таким чином гранул, що відповідає 45мг гідрохлориду пропіверину, поміщають у капсули з твердого желатину та застосовують для визначення біодоступності у Прикладі 14.

Вивільнення пропіверину з гранул здійснюють за описаних у Прикладі 5 умов. Результати наведені нижче в таблиці.

#### Приклад 4

Композиція у формі гранул, що містить пропіверин

2400г сферичних гранул лимонної кислоти, одержаних тим самим способом, як описано в Прикладі 3.2, у псевдокиплячому шарі при температурі повітря 40-75°C покривають суспензією, що складається з 48г Eudragit® S100, 48г Eudragit L100, 13г триетилцитрату, 65г тонко подрібненого тальку, 1860г ізопропанолу та 200г води.

2500г одержаних таким способом гранул з уповільненим вивільненням активної речовини за аналогічних технічних умов обприскують суспензією, що складається з 828г основи пропіверину, 177г полівінілпіролідону (Kollidon® K25), 63г лимонної кислоти, 200г тонко подрібненого тальку та 32г стеарату магнію, в 3100г 2-пропанолу та 400г води. Вихід: 3740г гранул активної речовини, відповідно 98,4% від теоретичного, від кількості застосовуваної сухої речовини.

3250г гранул активної речовини аналогічним чином обприскують суспензією, що складається з 720г Eudragit® RS 12,5 (90г сухої маси Eudragit® RS), 368г Eudragit® RL12,5 (46г Eudragit® RL сухої маси), 90г Eudragit® S100, 24г триетилцитрату та 146г тонко подрібненого тальку, в 1930г 2-пропанолу та 300г демінералізованої води.

3500г одержаних таким способом гранул з

уповільненим вивільненням активної речовини у псевдокиплячому шарі за аналогічних умов обприскують суспензією, що складається з 86г Eudragit® S100, 9г триетилцитрату, 52г тонко подрібненого тальку, 129,9г 2-пропанолу та 80г води.

Одержані таким способом гранули містять 19,4% пропіверину та 40,4% лимонної кислоти, вміст визначений описаним у Прикладі 6 методом. Таким чином визначають молярне співвідношення активна речовина/лимонна кислота 1:4,0.

Вивільнення пропіверину з гранул визначають наведеним у Прикладі 5 методом та наводять нижче в таблиці.

#### Приклад 5

Визначення коефіцієнту вивільнення - протиставлення коефіцієнту вивільнення з прикладів 1-4, 7-12

Визначення коефіцієнту вивільнення гідрохлориду пропіверину або пропіверину з усіх описаних форм для орального застосування відбувається за допомогою описаного в [Ph. Eur. 3, 2.93] пристрою з обертальної корзини при 100об./хв. через 17 годин.

Для цього певну кількість гранул, що відповідає 45мг гідрохлориду пропіверину, зважують в 6 пристроях. Вивільнення триває спочатку одну годину в 750мл шлункового соку (0,1 М розчин соляної кислоти) при температурі 37°C. Після підрахування вивільнення через одну годину від цього середовища відмовляються та подальше вивільнення відбувається в 750мл 50мМ буферного розчину гідрофосфату калію рН 5,8 при температурі 37°C наступні 16 годин.

Кількісне визначення гідрохлориду пропіверину або пропіверину у середовищі вивільнення відбувається за допомогою on line спектрального УФ/VIS-фотометра. Для вимірювання середовище вивільнення на певний час з відповідних резервуарів вивільнення через поліпропіленовий фільтр за допомогою 6-канального насоса перекачують у проточні кювети спектрального фотометра. Вимірювання екстинкції відбувається при 239нм, причому додатково визначають також екстинкцію при 247нм. Для підрахування вмісту гідрохлориду пропіверину/пропіверину значення екстинкції при неосновній довжині хвиль віднімають від екстинкції при вимірюваній довжині хвиль.

Вирахування коефіцієнту вивільнення відбувається у порівнянні з контрольною речовиною, вивільнення якої вимірюють за аналогічних умов у УФ/VIS-спектрометрі. Кількість гідрохлориду пропіверину або пропіверину, яка вивільнюється протягом першої години у 0,1 М розчині соляної кислоти, додають до інших показників вивільнення.

Одержані показники вивільнення наведені в Таблицях 1 та 2 як середнє значення шестикратного визначення.

Таблиця 1

Вивільнення гідрохлориду пропіверину/пропіверину в % - Приклади 1-4 (н. в. - не визначено)

Час [год.]	Приклад 1 (гранули) гідрохлорид пропіверину - 100% через 15 хвилин	Приклад 2 (гранули) гідрохлорид пропіверину - 50% через 3 години	Приклад 3.1 (гранули) гідрохлорид пропіверину - 20% через 3год., 80% через 10год.	Приклад 3.2 (гранули) гідрохлорид пропіверину - 20% через 3год., 80% через 10год.	Приклад 4 (гранули) Пропіверин - 20% через 3год., 70% через 10год.
0,08	103,06	н. в.	н. в.	н. в.	н. в.
0,17	101,41	н. в.	н. в.	н. в.	н. в.
0,25	100,05	н. в.	н. в.	н. в.	н. в.
0,5	н. в.	0,43	0,00	0,69	0,59
1	101,08	6,41	0,85	1,00	2,76
1,5	-	14,75	4,70	1,38	7,57
2	-	23,92	10,01	5,26	13,01
3	-	42,07	22,65	20,61	23,64
4	-	57,78	35,87	33,37	32,80
5	-	70,11	48,18	44,82	41,13
6	-	79,16	58,83	55,28	48,49
7	-	85,44	67,55	64,15	54,84
8	-	89,62	74,38	71,03	60,66
9	-	92,29	79,53	76,16	65,48
10	-	93,94	83,29	79,88	69,73
11	-	94,93	85,96	82,50	72,95
12	-	95,51	87,80	84,58	75,78
13	-	95,83	89,03	86,22	78,33
14	-	96,01	89,84	87,42	79,89
15	-	96,11	90,36	88,44	81,81
16	-	96,16	90,69	89,33	83,05
17	-	96,19	90,89	90,04	85,78

Таблиця 2

Вивільнення гідрохлориду пропіверину/пропіверину в % - Приклади 7-13 (н. в. - не визначено)

Час [год.]	Приклад 7 (гранули) Пропіверин HCl, неуповільнений гранули лимонної кислоти	Приклад 8 (гранули) Пропіверин HCl лимонна кислота 1:12	Приклад 9 (гранули) Пропіверин HCl, Eudragit RS/RL/S 1,5:1:2,5	Приклад 10 (сферичні таблет.) Пропіверин HCl, лимонна кислота	Приклад 11 (матричні таблет.) Пропіверин HCl, винна кислота	Приклад 12 (матричні таблет.) Пропіверин HCl, адипінова кислота	Приклад 13 (матричні таблет.) без додавання кислоти
0,08	н. в.	н. в.	н. в.	н. в.	н. в.	н. в.	н. в.
0,17	н. в.	н. в.	н. в.	н. в.	н. в.	н. в.	н. в.
0,25	н. в.	н. в.	н. в.	н. в.	н. в.	н. в.	н. в.
0,5	0,30	0,00	0,52	0,35	2,69	0,16	4,64
1	0,56	0,00	1,47	1,80	6,17	5,12	9,55
1,5	5,58	3,41	10,48	3,26	11,08	10,66	15,63
2	17,42	8,80	28,60	6,41	14,54	14,61	20,38
3	37,14	35,46	48,91	16,54	20,96	21,75	27,99
4	55,53	59,52	67,24	26,82	26,92	28,23	34,34
5	63,46	78,80	78,84	38,45	32,43	34,29	39,52
6	68,17	83,27	83,36	49,61	37,57	39,91	44,19
7	71,00	87,54	84,00	59,24	42,30	45,03	48,25
8	73,81	90,13	84,82	65,53	46,75	49,95	52,14
9	75,90	91,38	85,56	71,55	50,94	54,47	55,71
10	77,48	91,72	86,22	75,12	54,80	58,74	58,70
11	77,81	92,01	86,90	77,83	58,33	62,73	61,81
12	78,26	92,42	87,72	80,67	61,61	66,14	64,65
13	78,65	92,76	88,41	82,98	64,75	69,42	67,34
14	79,00	93,10	89,19	84,82	67,61	72,58	69,71
15	79,46	93,51	89,75	85,36	70,36	75,44	72,06

Продовження таблиці 2

16	79,81	93,94	89,93	86,16	72,91	79,99	74,14
17	80,20	94,32	90,26	86,40	75,33	80,49	76,74

## Приклад 6

Визначення вмісту пропіверин/гідрохлорид пропіверину за допомогою високоефективної рідинної хроматографії, вмісту лимонної кислоти за допомогою потенціометричного титрування та вмісту 2-пропанолу за допомогою газової хроматографії.

1. Для кількісного визначення вмісту пропіверин/гідрохлориду пропіверину в різних формах застосування використовують метод високоефективної рідинної хроматографії, який дозволяє відокремлювати складові матриці від аналітів.

Використовуваний метод дає правильні результати, оскільки він точно визначає селективність для аналітів, лінійність в заданому діапазоні, правильність та точність, що підтверджують звичайні дослідження.

Для кількісного визначення вмісту пропіверин/гідрохлориду пропіверину у формах застосування, що містять активну речовину, в 100мл вимірювальній колбі точно зважують, наприклад, необхідну кількість тонко подрібненої форми застосування, яка відповідає 15,0мг гідрохлориду пропіверину, додають 50мл метанолу, а також краплю 0,1 М розчину соляної кислоти та протягом 10 хвилин піддають обробці в ультразвуковій ванні. Після цього додають 40мл води та протягом 10 хвилин суспензію знову піддають обробці в ультразвуковій ванні. Після охолодження до кімнатної температури наповнюють водою до калібраційної позначки.

Хроматографію здійснюють за допомогою звичайного наявного у продажу пристрою, який складається з насоса, автодискреетизатора, колонної камери та УФ/VIS-детектора, при швидкості току 1,0мл/хв., температурі колонии 40°C та довжині хвилі детектора 220нм, причому тривалість дії становить 5 хвилин, а кількість впорскуваного розчину для порівняння складає 20мкл. Як стаціонарну фазу застосовують обернено-фазовий матеріал [LiChrospher 60 Select B, 5мкм, 125×4мм, фірма Merck] та мобільну фазу, що складається з 56 об'ємних частин 10мМ буферного розчину гідрофосфату калію, рН 1,0 (з 85%-ною фосфорною кислотою), а також 44 об'ємні частині ацетонітрилу. Кількісне визначення вмісту пропіверин/гідрохлориду пропіверину у пробі відбувається як подвійне визначення по відношенню до відповідного піку в хроматограмі розчину для порівняння при однаковій довжині хвилі. Результат вказаний у формі застосування у ваг. %.

2. Кількісне визначення вмісту лимонної кислоти в різних формах застосування відбувається за допомогою потенціометричного титрування першої точки еквівалентності лимонної кислоти.

Застосовуваний метод точно визначає селективність, правильність та точність, причому показано, що допоміжні речовини або гідрохлорид пропіверину не фальсифікують результат.

Для здійснення цього методу 50,0мг тонко по-

дрібненої форми застосування точно зважують, додають 50мл демінералізованої води та приблизно протягом 5 хвилин піддають обробці в ультразвуковій ванні. Після цього титрують за допомогою 0,1 М розчину натрієвого лугу до першої точки еквівалентності.

1мл використаного натрієвого лугу відповідає 6,403мг лимонної кислоти.

3. Кількісне визначення вмісту 2-пропанолу в композиціях у формі гранул здійснюють за допомогою газової хроматографії. Цей метод дає правильні результати, оскільки він точно визначає селективність для аналітів, лінійність в заданому робочому діапазоні, правильність та точність, що підтверджують звичайні дослідження.

Для визначення вмісту 2-пропанолу в композиціях у формі гранул 100мг відповідної форми зважують в різних центрифужних трубках та додають 1,0мл диметилформамід. Після цього суспензію протягом 2 хвилин екстрагують в ультразвуковій ванні, протягом 3 хвилин центрифугують при 10000об./хв., а надосадову рідину декантують в пробірку.

Як розчин для порівняння зважують 100мг 2-пропанолу у 100мл вимірювальній колбі та наповнюють диметилформамідом до 100мл. 2,5мл цього розчину наповнюють диметилформамідом до 50мл (500м.ч. від кількості гранул у розчині для проб).

Хроматографію здійснюють за допомогою наявного у продажу газового хроматографа, який містить інжектор, термостатовану колонну, а також вогнево-іонізаційний детектор та працює на гелії.

Як стаціонарну фазу застосовують, наприклад, BTR-CW-колонну, 10м довжиною, внутрішнім діаметром 0,53мм та товщиною плівки 1,0мкм. При витраті колони 6мл/хв., об'ємі впорскування 1мкл та температурі колони 60°C 2-пропанол елюють приблизно через 0,6хв.

Кількісне визначення вмісту 2-пропанолу в пробі відбувається як подвійне визначення по відношенню до відповідного піку в хроматограмі розчину для порівняння. Результат вказаний у формі застосування в м.ч.

## Приклад 7

Уповільнення вивільнення активної речовини зі сферичних гранул лимонної кислоти

Способом, описаним у Прикладі 1, при однаковій кількості застосування одержують 3990г (відповідно 96,7% від теоретичного, залежно від кількості матеріалу, що не містить розчинник) сферичних гранул лимонної кислоти.

Для нанесення покриття на активну речовину 3650г „неуповільнених" сферичних гранул лимонної кислоти при температурі повітря 45°C за допомогою 2-компонентної форсунки у псевдокиплячому шарі обприскують суспензією, що складається з 1200г гідрохлориду пропіверину, 260г полівінілпіролідону (Kollidon® K25), 45г лимонної кислоти, 185г тальку, 45г стеарату магнію, 1940г 2-

пропанолу та 370г демінералізованої води, у водному ізопропанолі. В результаті одержують 5250г "неуповільнених" гранул лимонної кислоти, що містять активну речовину з уповільненим вивільненням активної речовини (вихід: 97,5%, від кількості матеріалу, що не містить розчинник).

3500г одержаних таким способом гранул активної речовини на наступному етапі у псевдокиплячому шарі при температурі приточного повітря 40-45°C за допомогою 2-компонентної форсунки обприскують суспензією, що складається з 720г Eudragit® RS 12,5 (90г сухої речовини Eudragit® RS), 365г Eudragit® RL 12,5 (відповідно 45г Eudragit® RL сухої речовини), 720г Eudragit® S 12,5 (90г Eudragit® S сухої речовини), 24г три етилацетату та 144г тонко подрібненого тальку, 1700г 2-пропанолу та 264г води, у водному ізопропанолі. Вихід гранул з уповільненим вивільненням активної речовини складає 3700г, що відповідає 95,0% від теоретичного, від кількості сухого матеріалу.

2800г одержаних таким чином гранул за аналогічних технологічних умов обприскують суспензією, що складається з 781г Eudragit® S 12,5 (відповідно 98г Eudragit® S сухої речовини), 100г триетилцитрату та 58,5г тонко подрібненого тальку, в 760г 2-пропанолу та 90г води. В результаті одержують 2960г гранул, що відповідає виходу 100% від теоретичного, залежно від кількості гранул, що не містять розчинник.

Перед наповненням 2900г одержаних таким чином гранул перемішують, додаючи 15г тальку, а після цього фільтрують. Фракція гранул розміром від 0,7мм до 1,25мм (2650г, відповідно 91% від теоретичного) містить 19,0% гідрохлориду пропіверину, що було визначено описаним у Прикладі 5 методом. Вміст лимонної кислоти визначається за допомогою описаного у Прикладі 6 методу титрування та складає до 53%.

За допомогою використовуваної кількості речовини визначають молярне співвідношення активної речовини до лимонної кислоти 1:5,8.

Вивільнення гідрохлориду пропіверину з описаних вище гранул визначають за допомогою описаного у Прикладі 5 методу. Результати наведені у Прикладі 5 в таблиці.

#### Приклад 8

Композиція у формі гранул, що містить гідрохлорид пропіверину - молярне співвідношення активної речовини до лимонної кислоти 1:12

Описаним у Прикладі 1 способом при аналогічній кількості застосування (відповідно 97,4% від теоретичного, від кількості сухої речовини) одержують сферичні гранули лимонної кислоти.

3750г одержаних таким способом гранул описаним у Прикладі 1 методом покривають суспензією, що складається з 600г Eudragit® S 12,5 (відповідно 75г Eudragit® S), 600г Eudragit® L 12,5 (відповідно 75г Eudragit® L), 2 г триетилцитрату, 100г тальку, 1500г 2-пропанолу та 300г води, у водному ізопропанолі для уповільнення вивільнення активної речовини. Вихід: 4000г, що відповідає 99,5% від теоретичного, залежно від кількості матеріалу, що не містить розчинник.

3500г одержаних таким чином сферичних гранул лимонної кислоти з уповільненим вивільненням активної речовини за допомогою 2-

компонентної форсунки у псевдокиплячому шарі при температурі приточного повітря 45°C обприскують суспензією, що складається з 575г гідрохлориду пропіверину, 250г полівінілпіролідону (Kollidon® K25), 45г лимонної кислоти, 175г тальку, 45г стеарату магнію, 1860г 2-пропанолу та 350г води, у водному ізопропанолі. Вихід: 4490г гранул активної речовини (відповідно 97,8% від теоретичного, від кількості матеріалу, що не містить розчинник).

3500г одержаних таким чином гранул активної речовини за аналогічних технологічних умов обприскують суспензією, що складається з 720г Eudragit® RS 12,5 (відповідно 90г Eudragit® RS сухої речовини), 365г Eudragit® RL 12,5 (відповідно 45г Eudragit® RL сухої речовини), 720г Eudragit® S 12,5 (відповідно 90г Eudragit® S сухої речовини), 24г триетилцитрату та 144г тонко подрібненого тальку, 1700г 2-пропанолу та 264г де мінералізованої води, у водному ізопропанолі. Вихід: 3894г гранул з уповільненим вивільненням активної речовини, що відповідає 100% від теоретичного, залежно від кількості висушеної речовини.

Після цього 3100г одержаних таким чином гранул з уповільненим вивільненням активної речовини обприскують суспензією, що складається з 865г Eudragit® S 12,5 (108г Eudragit® S сухої речовини), 110г триетилцитрату, 65г тальку в 840г 2-пропанолу та 100г води. Одержують 3380г гранул активної речовини з подвійним покриттям (99,9% від теоретичного, від кількості матеріалу, що не містить розчинник).

Перед наповненням капсул з твердого желатину активною речовиною 3000г одержаних таким чином гранул перемішують з додаванням 15г тальку та після цього фільтрують. Фракція гранул розміром від 0,7мм до 1,25мм (2750г, відповідно 91,7% від теоретичного) містить 9,8% гідрохлориду пропіверину, що було визначено описаним у Прикладі 6 методом. Вміст лимонної кислоти визначають описаним у Прикладі 6 титруванням та складає до 55,2%. На основі цього визначають молярне співвідношення активна речовина/лимонна кислота 1:11,8.

Коефіцієнт вивільнення гідрохлориду пропіверину з описаних вище гранул визначають за допомогою описаного у Прикладі 5 методу. Результати наведені в таблиці, вони показують, що вивільнення активної речовини, як і в Прикладі 3.1, на першій та другій годинах є значно уповільненим. Далі вміст лимонної кислоти підвищується, що приводить до підвищення осмотичного тиску та прискорення вивільнення активної речовини.

#### Приклад 9

Композиція у формі гранул, що містить гідрохлорид пропіверину - співвідношення Eudragit RS/RL/S 1,5:1:2,5

Описаним у Прикладі 1 способом при аналогічній кількості застосування одержують 4000г (відповідно 97,0% від теоретичного, від кількості матеріалу, що не містить розчинник) сферичних гранул лимонної кислоти.

Для уповільнення вивільнення активної речовини 3750г одержаних таким чином гранул обприскують суспензією аналогічного кількісного складу, як описано в Прикладі 1. В результаті одержують 3980г гранул лимонної кислоти з уповільненим

вивільненням активної речовини, що відповідає виходу 99,0%, від кількості матеріалу, що не містить розчинник.

3500г одержаних таким чином сферичних гранул лимонної кислоти з уповільненим вивільненням активної речовини за допомогою 2-компонентної форсунки у псевдокиплячому шарі при температурі приточного повітря 45°C обприскують суспензією, що складається з 1100г гідрохлориду пропіверину, 250г полівінілпіролідону (Kollidon® K25), 45г лимонної кислоти, 175г тальку, 45г стеарату магнію, 1860г 2-пропанолу та 350г води, у водному ізопропанолі. Вихід: 4990г гранул активної речовини (відповідно 97,5%, від кількості матеріалу, що не містить розчинник).

4000г одержаних таким чином гранул за аналогічних технологічних умов обприскують суспензією, що складається з 615г Eudragit® RS 12,5 (відповідно 77г Eudragit® RS сухої речовини), 410г Eudragit® RL 12,5 (відповідно 51г Eudragit® RL сухої речовини), 1025г Eudragit® S 12,5 (відповідно 128г Eudragit® S сухої речовини), 27г триетилцитрату та 165г тонко подрібненого тальку, 1950г 2-пропанолу та 300г води (демінералізованої), у водному ізопропанолі. В результаті одержують 4440г гранул з уповільненим вивільненням активної речовини, що відповідає 99,8% від теоретичного, від вмісту висушеної речовини.

3100г одержаних таким чином гранул з уповільненим вивільненням активної речовини аналогічним чином обприскують такою ж суспензією, як описано в Прикладі 8. Одержують 3100г гранул активної речовини з покриттям (вихід 91,6% від теоретичного, від кількості матеріалу, що не містить розчинник).

Перед наповненням капсул з твердого желатину 2500г гранул активної речовини фільтрують при додаванні 15г тонко подрібненого тальку. Фракція гранул розміром від 0,7мм до 1,25мм (2450г, відповідно 98,0% від теоретичного) містить 18,5% гідрохлориду пропіверину, що було визначено описаним у Прикладі 6 методом. Вміст лимонної кислоти визначають описаним у Прикладі 6 титруванням та складає до 49%. На основі цього визначають молекулярне співвідношення пропіверин/лимонна кислота 1:5,6.

Коефіцієнт вивільнення гідрохлориду пропіверину за описаних вище гранул з покриттям визначають за допомогою описаного у Прикладі 5 методу. Результати наведені в таблиці.

#### Приклад 10

Композиція у формі сферичних таблеток, що містить гідрохлорид пропіверину

Для одержання таблетки зі сферичних частин, стійких до шлункового соку, у ренській мішалці протягом 5 хвилин перемішують 1,25кг гідрохлориду пропіверину (розмір гранули менше, ніж 0,25мм), 2,97кг лимонної кислоти (розмір гранули менше, ніж 0,25мм), 0,80кг полівінілпіролідону (Kollidon® K 25), 1,44кг лактози (Tabletose®). Для розділення агломератів суміш пропускають через пробивне решето з діаметром отворів 0,81мм та ще раз перемішують протягом 5 хвилин. Після цього до цієї суміші через фільтр з розміром отворів 0,5мм додають 0,05кг стеарату магнію та ще раз перемішують протягом 2 хвилин. Молярне

співвідношення гідрохлорид пропіверину/лимонна кислота в суміші становить 1:5.

Одержану таким чином суміш пресують та після цього одержані частини подрібнюють. Фракції розміром 0,6-1,2мм відсівають. Одержану частину дрібних фракцій знову пресують, подрібнюють та просівають, доки загальна кількість частинок не буде представлена у формі гранул вказаного вище розміру. Вихід становить 5,28кг, відповідно 81,1% від теоретичного.

3,5кг одержаних таким чином гранул у псевдокиплячому шарі за допомогою 2-компонентної форсунки при температурі приточного повітря 50°C обприскують водною суспензією, що складається з 967г Eudragit® NE 30 D (відповідно 290г сухої маси), 467г Eudragit® L 30D (відповідно 140г сухої маси), 100г тальку та 3300г води, та після цього висушують при температурі приточного повітря 40°C та зменшеній кількості повітря. Вихід становить 3,985кг, відповідно 93,8% від теоретичного, від кількості матеріалу, що не містить розчинник.

3,0кг одержаних таким чином частинок з уповільненим вивільненням активної речовини у ренській мішалці протягом 20 хвилин перемішують з 5,0кг тонко подрібненої целюлози (тип 101), 0,52кг полівінілпіролідону (Kollidon® K 25) та 1,0кг Croscrovidon XL. Після цього через фільтр з розміром отворів 0,50мм до суміші додають 0,1кг стеарату магнію та ще раз перемішують протягом 5 хвилин.

Одержану таким чином прес-суміш на циркуляційному пресі з продовгуватими плунжером (довжина 19мм, ширина 8,5мм, радіус вигину 8мм) пресують до одержання таблеток масою 865мг та опором зламу 100-140 N.

За допомогою описаних у Прикладі 6 методів визначають вміст гідрохлориду пропіверину 5,2% та лимонної кислоти 11,8%. На основі цих результатів підраховують молярне співвідношення активної речовини до лимонної кислоти 1:48. Ця різниця пояснюється втратами при розбризкуванні та зношенні на різних технологічних етапах.

Вивільнення гідрохлориду пропіверину визначають за допомогою описаного у Прикладі 5 методу. Значення вносять в таблицю.

#### Приклад 11

Матричні гелеві таблетки, що містять гідрохлорид пропіверину та винну кислоту

Для одержання стійких по відношенню до шлункового соку матричних селевих таблеток, що містять гідрохлорид пропіверину та винну кислоту, у ренській мішалці протягом 10 хвилин перемішують 132,5г винної кислоти з розміром гранул менше, ніж 250мкм, 112,5г гідрохлориду пропіверину, 187,5г гіпромелози (Methocel® K100) та 62,5г тонкоподрібненої целюлози, пропускають через пробивне решето з діаметром отворів 0,81мм та ще раз перемішують протягом 10 хвилин. Частину суміші розтирають з 5,0г стеарату магнію та пропускають через фільтр з розміром отворів 500мкм. Після цього знову перемішують протягом 2 хвилин.

Одержану таким чином прес-суміш на циркуляційному пресі з плунжером розміром 8мм (радіус вигину 9мм) пресують до одержання гранул з опором зламу 50 N-70 N та коефіцієнтом зносу менше, ніж 0,5%.

350г одержаних таким чином гранул у псевдо-

киплячому шарі за допомогою 2-компонентної форсунки обприскують суспензією, що складається з 48г Eudragit® L 12,5 (6,0г Eudragit® L сухої речовини), 60мг стеарату магнію, 600мг тальку та 600мг триетилцитрату, у 40г 2-пропанолу.

Одержують 355г стійких до шлункового соку матричних гелевих таблеток, що відповідає виходу 99,4%.

Вміст гідрохлориду пропіверину визначають за допомогою описаного у Прикладі 6 методу, він становить до 22,3%. На основі цього показника визначають молярне співвідношення активна речовина/винна кислота 1:3,2. Коефіцієнт вивільнення гідрохлориду пропіверину з матричних таблеток визначають за допомогою описаного у Прикладі 5 методу, показники наводять там в таблиці.

#### Приклад 12

Матричні таблетки, що містять гідрохлорид пропіверину та адипінову кислоту

Для одержання стійких по відношенню до шлункового соку матричних таблеток, що містять гідрохлорид пропіверину та адипінову кислоту, у ренській мішалці протягом 10 хвилин перемішують 132,5г адипінової кислоти з розміром гранул менше ніж 250мкм, 112,5г гідрохлориду пропіверину, 187,5г гіпромелози (Methocel® K100) та 62,5г тонко подрібненої целюлози, пропускають через пробивне решето з діаметром отворів 0,81мм та ще раз перемішують протягом 10 хвилин. Частину суміші розтирають з 5,0г стеарату магнію та пропускають через фільтр з розміром отворів 500мкм. Після цього знову перемішують протягом 2 хвилин.

Одержану таким чином прес-суміш на циркуляційному пресі з плунжером розміром 8мм (радіус вигину 9мм) пресують до одержання гранул з опором зламу 50 N-70 N та коефіцієнтом зносу менше, ніж 0,5%.

350г одержаних таким чином гранул у псевдокиплячому шарі за допомогою 2-компонентної форсунки обприскують суспензією, що складається з 48г Eudragit® L 12,5 (6,0г Eudragit® L сухої речовини), 60мг стеарату магнію, 600мг тальку та 600мг триетилцитрату, у 40г 2-пропанолу.

Одержують 356г стійких до шлункового соку матричних таблеток, що відповідає виходу 99,6%.

Вміст гідрохлориду пропіверину визначають за допомогою описаного у Прикладі 6 методу, він становить до 22,7%. На основі цього показника визначають молярне співвідношення активна речовина/адипінова кислота 1:3,2. Коефіцієнт вивільнення гідрохлориду пропіверину з матричних таблеток визначають за допомогою описаного у Прикладі 5 методу, показники наводять там в таблиці.

#### Приклад 13

Матричні таблетки, що містять гідрохлорид пропіверину без додавання кислоти

Для одержання стійких по відношенню до шлункового соку матричних таблеток, що містять гідрохлорид пропіверину без кислоти речовини, у ренській мішалці протягом 10 хвилин перемішують 45г гідрохлориду пропіверину з розміром гранул менше 0,25мм, 247 тонко подрібненої целюлози (типу 101) та 67г гіпромелози (Methocel® K100), пропускають через пробивне решето з діаметром отворів 0,25мм та ще раз перемішують протягом

10 хвилин. Частину суміші розтирають з 3,6г стеарату магнію та пропускають через фільтр з розміром отворів 0,25мм. Після цього знову перемішують у ренській мішалці протягом 2 хвилин.

Одержану таким чином суміш на циркуляційному пресі з двояковипуклим плунжером розміром 8мм (радіус вигину 9мм) та надсічкою на верхньому плунжері пресують до одержання гранул з опором зламу 100-150 N, середньою масою 244мг та коефіцієнтом зношення менше, ніж 0,5%.

300г одержаних таким чином гранул у псевдокиплячому шарі за допомогою 2-компонентної форсунки обприскують суспензією, що складається з 40г Eudragit® L 12,5 (відповідно 5,0г Eudragit® L сухої речовини), 0,05г стеарату магнію, 0,5г тальку та 0,5г триетилцитрату, у 60г 2-пропанолу.

Одержують 356г стійких до шлункового соку матричних таблеток, виход 99%. Вміст гідрохлориду пропіверину визначають за допомогою описаного у Прикладі 6 методу, він становить до 12,2%. На основі цього показника визначають вміст гідрохлориду пропіверину на таблетку, він становить 30,3мг. Тому при підрахування коефіцієнта вивільнення згідно з Прикладом 5 замість 45мг використовують лише 30мг гідрохлориду пропіверину. При підрахування коефіцієнта вивільнення враховують також виправлений показник вмісту. Всі інші параметри вивільнення залишаються незмінними. Ці показники наведені в таблиці Прикладу 5 як середнє значення шестикратного визначення.

#### Приклад 14

Порівняльне дослідження біодоступності композицій у формі гранул з Прикладів 1, 2 та 3.1

У клінічному дослідженні порівнюють біодоступність та фармакокінетику композицій у формі гранул з Прикладів 1, 2 та 3.1.

Для цього 6 пацієнтів як разовий прийом одержують композиції у формі гранул, що містять відповідно по 45мг гідрохлориду пропіверину з використанням методу випадкового перехресного дослідження. Протягом 48 годин у проміжку від 20 хвилин до 12 годин перевіряють рівень крові до 25 разів. Вміст пропіверину та його основного метаболіту пропіверин-N-оксиду у сироватці визначають за допомогою ефективного HPLC-методу. Для цього до 0,5мл заморожених сироваточних або контрольних проб після розтавання додають 0,5мл фосфорної кислоти (4%) та після цього екстрагують за допомогою твердих фаз (Nexus cartridges, 1мл, 30мг). Елюати випарюють до висихання та поміщають у 100мкл мобільної фази.

Хроматографію здійснюють за допомогою наявного у продажу пристрою, який складається з насоса, автодискретизатора, колонної камери та матричного детектора, при швидкості току 1,2мл/хв., температурі колони 40°C та довжині хвиль детектора 202нм, причому тривалість дії становить приблизно 5 хвилин, а кількість розчину для порівняння (однаково оброблені сирова точні проби при застосуванні гідрохлориду пропіверину та пропіверин-N-оксиду) складає 20мкл. Як стаціонарну фазу застосовують обернено-фазовий матеріал (попередня колонна: LiChrocart 10×2мм, LiChrospher 60, RP-select B, 5мкм (Merck); розподільна колонна: LiChrospher 60-5, select B, 125×2мм

(Macherey-Nagel)) та як мобільну фазу суміш з 70 об'ємних частин ацетонітрилу та 30 об'ємних частин фосфатного буферу рН 7,3 (2мМ розчин гідрофосфату калію та гідрофосфату динатрію). Визначення результатів відбувається за допомогою Chromeleon Chromatography Data System (хроматографічна інформаційна система). За таких умов вміст пропіверину визначають до 99% та вміст пропіверин-N-оксиду до 95%. При повторному вимірюванні (n=5) сироваточних проб (10нг/мл пропіверину або 20нг/мл N-оксиду) коефіцієнт варіації концентрації становить 6%.

На основі визначених концентрацій складають криві концентрації-часу (рівень крові) через проміжок часу 48 годин та підраховують площу під цими кривими (Area Under the Curve=AUC). Цей параметр є показником кількості доступного у кровообігу через певний проміжок часу пропіверину або пропіверин-N-оксиду (біодоступність).

Одержані на основі даного дослідження AUC-значення для пропіверину (див. таблицю) підтверджують, що уповільнення вивільнення лікарської речовини (Приклади 2 та 3.1) не призводить до зниження біодоступності на відміну від композиції у формі гранул з миттєвим вивільненням (Приклад 1). Таким чином показано, що при прийомі пропіверину у формі композицій з уповільненим вивільненням активної речовини згідно з винаходом біодоступність пропіверину залишається незмінною навіть у віддалених відділах кишечника. Це означає, що при вивільненні пропіверину у віддалених відділах кишечника не відбувається зниження біодоступності, що зазвичай спостерігається при застосування основних лікарських речовин та є очікуваним через відомі фізико-хімічні властивості пропіверину.

Всупереч припущенню, що причиною цього може бути незмінна резорбція пропіверину у віддалених відділах кишечника, встановили, що справжньою причиною несподівано виявилось зменшення перетворення на пропіверин-N-оксид (метаболіт). Кількість (AUC) утвореного пропіверин-N-оксиду або співвідношення метаболіт/вихідна речовина зменшується при зростаючому уповільненні вивільнення активної речовини (див. таблицю). Таким чином при прийомі оральних форм застосування пропіверину або його фармацевтично прийнятних солей з уповільненим

вивільненням активної речовини при однаковій біодоступності активної речовини пропіверин відбувається зменшення систематичного навантаження організму небажаним метаболічним продуктом пропіверин-N-оксид.

Клінічно ефективним для індивідуально безпечного дозування слід вважати той несподіваний факт, що варіативність кількості пропіверину (AUC), виражена як коефіцієнт варіації (VK), при уповільненні вивільнення активної речовини значно зменшується (див. таблицю). Вивільнення активної речовини зменшується на 27% для композиції з Прикладу 3.1 із значним уповільненням вивільнення активної речовини.

На Фіг.1 та 2 зображені криві концентрації-часу (рівень крові) пропіверину або пропіверин-N-оксиду після прийому композицій у формі гранул за Прикладом 1, 2 та 3.1 як середній показник результатів 6 досліджуваних пацієнтів. Для порівняння також зображений рівень крові після прийому 3 драже (по 15мг гідрохлориду пропіверину) препарату Mictonorm® (середній показник результатів 34 пацієнтів). Композиція за Прикладом 1 може бути вихідною для даного препарату.

Рівень крові на Фіг.1 та 2 показує, що уповільнення вивільнення активної речовини приводить до значного зменшення швидкості підвищення концентрації пропіверину та пропіверин-N-оксиду. Додатково знижується максимальний рівень концентрації (Приклад 1 порівняно з Прикладом 2). При значному уповільненні, як в Прикладі 3.1, вже не спостерігається дискретний максимум концентрації, тобто рівень крові вирівнюється при відносно однаковій концентрації протягом тривалого проміжку часу, не зменшуючи при цьому біодоступність.

Крім того очевидно, що за допомогою форм застосування згідно з винаходом, наприклад, з Прикладу 3.1, а також з урахуванням кореляції in-vitro/in-vivo за 24 години можливо досягти клінічно ефективного рівня крові.

При уникненні максимального рівня концентрації можливо очікувати також зменшення частоти та/або тяжкості антихолінергічних побічних ефектів.

Результати дослідження біодоступності після прийому композицій Прикладів 1, 2 та 3.1 як середнє значення наведені нижче в таблиці.

Таблиця

Біодоступність (AUC) пропіверину та пропіверин-N-оксиду

Параметр	Композиція у формі гранул Приклад 1	Композиція у формі гранул Приклад 2	Композиція у формі гранул Приклад 3.1
Пропіверин AUC <sub>0-48год.</sub> [нг год. мл <sup>-1</sup> ] VK[%]	1667 62	1705 47	1596 27
Пропіверин-N-оксид AUC <sub>0-48год.</sub> [н г год. мл <sup>-1</sup> ]	13076	8779	7829

Продовження таблиці

AUC-співвідношення пропіверин-N-оксид/пропіверин	7,8:1	5,15:1	4,9:1
AUC пропіверин-N-оксиду (Приклад 1) [%]	100	71	63

## Приклад 15

Дослідження біоеквівалентності композиції у формі гранул з Прикладу 3.2 у порівнянні з препаратом Mictonorm®

При дослідженні біоеквівалентності біодоступності пропіверину, що входить до складу здатного до швидкого вивільнення препарату (Mictonorm®), порівнюють з біодоступністю пропіверину, що входить до складу композиції з Прикладу 3.2.

Для цього 12 здорових пацієнтів чоловічої статі та 12 здорових пацієнтів жіночої статі з використанням методу випадкового перехресного дослідження одержують протягом 7 днів або трічі на день по драже Mictonorm® (по 15мг гідрохлориду пропіверину), або один раз на день композицію з Прикладу 3.2 (45мг гідрохлориду пропіверину). Зміна призначення ліків відбувається після фази вимивання через 14 днів. На сьомий день встановлюють постійний рівень крові протягом 24 годин у проміжку від 30 хвилин до 2 годин. Вміст пропіверину та його основного метаболіту пропіверин-N-оксиду в сироватці встановлюють за допомогою описаного у прикладі 13 HPLC-методу.

На основі визначених концентрацій складають криві концентрації-часу за умов повторюваного прийому (постійний рівень крові) протягом 24 годин та підраховують площу під цими кривими (Area Under the Curve = AUC<sub>0-24год, ss</sub>). Цей параметр є показником кількості доступного у кровообігу через 24 години пропіверину або пропіверин -N-оксиду.

Результати (див. таблицю показників біоеквівалентності) підтверджують зроблене у Прикладі 13 спостереження, що біодоступність пропіверину залишається незмінною, якщо його приймають у формі композиції у вигляді гранул з уповільненим вивільненням активної речовини. Біоеквівалентність існує між торговим препаратом (3×15мг) та композицією з прикладу 3.2 (1×45мг). Навіть усереднені через 24 години концентрації сироватки є однаковими (див. C<sub>average</sub> в таблиці).

Крім того підтверджується також перевага (Приклад 13) зменшення варіативності біодоступності пропіверину при прийомі композицій у формі гранул у порівнянні з торговим препаратом. Коефіцієнт варіативності пропіверин-AUC для композиції у формі гранул становить лише 15% (торговий препарат: 31%). Таким чином клінічно можливим є індивідуальне дозування.

У всіх 24 пацієнтів відбувається зменшення AUC пропіверин-N-оксиду при прийомі композиції у формі гранул у порівнянні з торговим препаратом. Таким чином середнє значення AUC значно зменшується після прийому композиції у формі гранул у порівнянні з торговим препаратом. Навіть усереднена через 24 години концентрація сироватки при прийомі композиції у формі гранул є значно ниж-

чою (див. C<sub>average</sub> в таблиці). Все описане вище підтверджує описане у Прикладі 13 зменшення навантаження клінічно небажаним продуктом перетворення протверин-N-оксид за умов повторюваного (постійного) прийому.

Незмінні пропіверин-значення для AUC та C<sub>average</sub> при прийомі композиції у формі гранул підтверджують також, що уповільнення вивільнення активної речовини не призводить до накопичення пропіверини в смислі підвищення рівня крові через певний проміжок часу.

Таблиця

## Показники біоеквівалентності

Параметр	Miktonorm® 3×15мг	Композиція у формі гранул Приклад 3.2 1×45мг
Пропіверин AUC <sub>0-24год, ss</sub> [нг год. мл <sup>-1</sup> ] VK [%]	1677 31	1711 15
Пропіверин-N-оксид AUC <sub>0-24год, ss</sub> [нг год. мл <sup>-1</sup> ]	11080	9316*
AUC-співвідношення пропіверин-N-оксид/пропіверин	6,6:1	5,4:1
AUC <sub>0-24год, ss</sub> пропіверин-N-оксиду від Miktonorm® [%]	100	84*
Пропіверин C <sub>average</sub> [нг/мг]	69,8	71,3
Пропіверин-N-оксид C <sub>average</sub> [нг/мг]	462	388*

\* значно менше значення, ніж при прийомі торгового препарату Miktonorm®

Поряд з показниками біодоступності та фармакокінетики в даному дослідженні визначають також побічні ефекти. Нижче в таблиці наведені показники частоти побічних ефектів, які у зв'язку з прийомом пропіверину класифікуються лікарем як "точно", "вірогідно" або принаймні як "можливо". При прийомі композиції у формі гранул частота типових для пропіверину антихолінергічних побічних ефектів зменшується майже вдвічі (порушення акомодатії та підвищена чутливість до світла) або на ¼ (сухість в роті). Загальна частота всіх побічних ефектів зменшується майже на третину.



## Побічні ефекти

Вид побічного ефекта (NW)	Miktonorm® 3×15мг	Композиція у формі гранул Приклад 3.2 1×45мг
Типові для пропіверину антихолінергічні NW:		
а) порушення акомодатії/підвищена чутливість до світла	19	10 (53%)
б) сухість в роті	20	15 (75%)
Сума інших NW	12	8 (66%)
Сума всіх NW	51	33 (65%)

## Приклад 16

Кореляція in vitro/in vivo

Для моделювання процесу вивільнення активної речовини з різних форм застосування корелюють вивільнення in vitro форм застосування за допомогою показників in vivo. Якщо можливо показати кореляцію показників in vivo та in vitro, то можливо також спрогнозувати процес вивільнення in vivo інших форм застосування на основі їх процесу вивільнення in vitro.

По-перше для кореляції in vivo/in vitro слід зазначити, що механізм вивільнення in vitro для розглянутих лікарських форм є ідентичним. Це підтверджує гомоморфність (однакова форма) відповідних профілів вивільнення.

Для цього одержані у Прикладі 5 показники вивільнення in vitro композицій з Прикладу 2 та 3.1, що містять гідрохлорид пропіверину, описують за допомогою функції Вейбулла:

$$M_{(t)} = M_0 \left( 1 - e^{-\lambda t^\beta} \right)^\tau$$

$M_{(t)}$  означає кількість вивільненого гідрохлориду пропіверину на період часу  $t$ ,

$M_0$  означає загальну кількість вивільнення гідрохлориду пропіверину [%],

$\lambda$  означає константу вивільнення [г/год.],

$\beta$  означає фактор збільшення,

$\tau$  означає коефіцієнт зсуву функції на осі часу (час затримки) [год].

Узгодження кривої відбувається для всіх форм застосування окремо та здійснюється за допомогою відповідної програми, наприклад, HOEGIP-PC-програми, методом найменших квадратичних похибок.

Для математичного порівняння двох профілів вивільнення in vitro криві стандартизують на 100% вивільненого гідрохлориду пропіверину наприкінці досліджень. Після цього часові показники узгоджують за допомогою такої лінійної трансформації:

$$t_{i, \text{Прикл}2, \text{trans}} = \left( t_{i, \text{Прикл}2} - \tau_{\text{Прикл}2} \right) \left( \frac{\lambda_{\text{Прикл}2}}{\lambda_{\text{Прикл}3.1}} \right)^{\frac{1}{\beta}} + \tau_{\text{Прикл}3.1}$$

або

$$t_{i, \text{Прикл}3.1, \text{trans}} = \left( t_{i, \text{Прикл}3.1} - \tau_{\text{Прикл}3.1} \right) \left( \frac{\lambda_{\text{Прикл}3.1}}{\lambda_{\text{Прикл}2}} \right)^{\frac{1}{\beta}} + \tau_{\text{Прикл}2}$$

в якій

$t_{i, \text{Прикл}2, \text{trans}}$  означає трансформований показ-

ник часу  $i$ -чної величини на період часу  $t_i$  форми застосування з Прикладу 2,

$t_{i, \text{Прикл}2}$  означає нетрансформований показник часу  $i$ -чної величини вивільнення in vivo за Прикладом 2,

$\tau_{\text{Прикл}2}$  означає час затримки вивільнення за Прикладом 2,

$\lambda_{\text{Прикл}2}$  означає контраст вивільнення речовини з форми застосування за Прикладом 2.

Те саме стосується індексів з Прикладу 3.1.

Результати зображені на Фіг.3 (трансформація від Прикладу 2 до Прикладу 3.1) та 4 (трансформація від Прикладу 3.1 до Прикладу 2). Коефіцієнти кореляції трансформації складають 0,9997 від прикладу 2 до прикладу 3.1 або 0,99969 для трансформації від Прикладу 3.1 до Прикладу 2. Ці значення підтверджують майже повну ідентичність форм профілю вивільнення in vitro. Цей факт служить передумовою для порівняння показників вивільнення in vivo та in vitro.

На наступному етапі наведені у Прикладі 13 показники рівнів пропіверину в сироватці у 6 пацієнтів після одноразового прийому форм застосування з Прикладу 2 або 3.1 за допомогою методу деконволюції додають до кумулятивного профілю вивільнення in vivo. Для цього кількості активної речовини в сироватці на одиницю часу розглядають з урахуванням метаболічного розщеплення активної речовини через певний проміжок часу.

Після цього була зроблена спроба відобразити одержані таким чином профілі вивільнення in vitro за допомогою описаної вище лінійної трансформації осі часу на профілі вивільнення in vivo.

Показники вивільнення in vivo або in vitro форм застосування з Прикладів 2 та 3.1 представлені на Фіг.5 та 6. Очевидно, що профілі вивільнення, зображені на кривих, для двох форм застосування в багатьох місцях співпадають. Таким чином можна показати, що профілі вивільнення in vivo Прикладів 2 та 3.1 можна визначати за допомогою відповідних експериментів для визначення вивільнення in vitro. Отже, на основі одержаних профілів вивільнення in vitro можна підрахувати співвідношення вивільнення in vivo з тестованих не на людині форм застосування та передбачити їх придатність для досягнення клінічно релевантного рівня крові, а також їх практичне значення.

