



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57165 (13) C2

(51) 7 A61K9/16,9/26,9/58,31/135,

A61P13/10,1/00

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

(54) КУЛЬКА З РЕГУЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ, СПОСІБ ЇЇ ВИГОТОВЛЕННЯ, БАГАТООДИНИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ

1

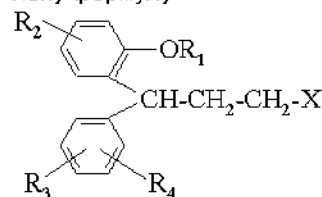
(21) 2001042824  
(22) 11 11 1999  
(24) 16 06 2003  
(86) PCT/SE99/02052, 11 11 1999  
(31) 9803871-4  
(32) 11 11 1998  
(33) SE  
(31) PCT/SE99/01463  
(32) 26 08 1999  
(33) SE  
(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р.  
(72) Грен Торкел, SE, Рінгберг Андерс, SE, Вікберг Мартін, SE, Велд Ренді Дж, US  
(73) ФАРМАЦІЯ АБ, SE  
(56) WO A1 9601621 25 01 1996  
WO A1 9629992 03 10 1998  
EP A2 0061217 29 09 1982  
(57) 1 Кулька з регульованим вивільненням, яка включає  
(i) серцевину із, по суті, водорозчинного або такого, що розбухає у воді інертного матеріалу, яка має  
(ii) перший шар з, по суті, водонерозчинного полімеру на серцевині,  
(iii) другий шар, який покриває перший шар і містить активний інгредієнт, і  
(iv) третій шар на другому шарі з полімеру, призначений для регульованого вивільнення активного інгредієнта,  
причому перший шар призначений для регулювання проникнення води у серцевину  
2 Кулька згідно з п. 1, в якій кількість полімеру у першому шарі є достатньою, щоб суттєво затримати проникнення води у серцевину  
3 Кулька згідно з пп. 1 або 2, в якій товщина першого шару є достатньою, щоб вплинути на швидкість вивільнення лікарського засобу з кульки  
4 Кулька згідно з пп. 1, 2 або 3, в якій масова частка першого шару складає більш 2%, краще більш 3%, від кінцевої композиції кульки  
5 Кулька згідно з будь-яким із пп. 1-4, в якій масова частка другого шару, як правило, складає від приблизно 0,05 до приблизно 80%, краще від приблизно 0,1 до приблизно 30% масових часток, від кінцевої композиції кульки  
6 Кулька згідно з будь-яким із пп. 1-5, в якій масова частка третього шару, як правило, складає від приблизно 1 до приблизно 50%, краще від прибли-

2

зно 2 до приблизно 25% масових часток, від кінцевої композиції кульки

7 Кулька згідно з будь-яким із пп. 1-6, в якій третій полімерний шар покритий четвертим шаром водорозчинного полімеру або додатковим функціональним покриттям

8 Кулька згідно з будь-яким із пп. 1-7, в якій активний інгредієнт вибирають з сполук, які мають загальну формулу



у якій  $\text{R}_1$  - водень або метил,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  і  $\text{R}_4$  незалежно - водень, метил, метокси, гідрокси, гідроксиметил, карбоміл, сульфаміл або галоген, і  $\text{X}$  - третична аміногрупа  $\text{---NR}_5\text{R}_6$ , в якій  $\text{R}_5$  і  $\text{R}_6$  - неароматичні гідрокарбильні групи, які можуть бути однакові або різні, особливо  $\text{C}_{1-6}$  - алкіл або адамантил, і які разом містять щонайменше три, краще щонайменше чотири атоми вуглецю, і кожен з яких може нести гідроксизамісник, і де  $\text{R}_5$  і  $\text{R}_6$  можуть утворювати кільце разом з аміним азотом, краще неароматичне кільце, в якому не має гетероатому, іншого ніж аміний азот, іх солі з фізіологічно придатними кислотами, і у випадку, коли сполуки можуть бути у формі оптичних ізомерів, рацемічну суміш і окремі енантіомери

9 Кулька згідно з п. 8, в якій активний інгредієнт вибирають з толтеродину, 5-гідроксиметилового метаболіту толтеродину, (S)-енантіомеру толтеродину, 5-гідроксиметилового метаболіту (S)-енантіомеру толтеродину або рацемату толтеродину, а також пролікарських форм і його фармакологічно прийнятних солей

10 Кулька згідно з п. 9, в якій активним інгредієнтом є толтеродин або його фармакологічно прийнятна сіль

11 Кулька згідно з п. 10, в якій частина активного інгредієнта, яка вивільняється *in vitro*, складає не більше приблизно 30% через 1 годину, від 40 до приблизно 85% через 3 години, і не менш ніж приблизно 80% через 7 годин

(13) C2

(11) 57165

(19) UA

12 Кулька згідно з будь-яким із пп 1-11, в якій полімерний матеріал першого шару містить етилцелюлозу

13 Кулька згідно з будь-яким із пп 1-12, в якій другий шар містить гідроксипропілметил целюлозу як зв'язуюче

14 Кулька згідно з будь-яким із пп 1-13, в якій полімерний матеріал третього шару включає комбінацію гідроксипропілметил целюлози і етилцелюлози

15 Кулька згідно з будь-яким із пп 1-14, в якій серцевина має розмір приблизно 0,05 до приблизно 2 мм

16 Багатоодична композиція, яка включає кульку з регульованим вивільненням згідно з будь-яким із пп 1-15

17 Багатоодична композиція згідно з п 16, яка є капсулою

18 Спосіб виготовлення кульок з регульованим вивільненням, який включає такі операції

а) забезпечення серцевини з матеріалу, який, по суті, розчиняється або розбухає у воді,

б) нанесення першого шару з, по суті, водонерозчинного полімеру на вказану серцевину,

г) нанесення на вказаний перший шар другого ша-

ру, який включає активний інгредієнт і, як варіант, полімерне зв'язуюче, і

д) нанесення на вказаний другий шар третього полімерного шару, призначеного для регульованого вивільнення активного інгредієнта,

причому кількість матеріалу в першому шарі вибрана так, щоб забезпечити таку товщину шару, яка дозволяє проникнення води у серцевину

19 Спосіб лікування гіперфункції сечового міхура, який включає вживання терапевтично ефективної кількості кульок згідно з будь-яким з пп 8-15

20 Спосіб згідно з п 19, в якому активним інгредієнтом є толтеродин або його фармацевтично прийнятна сіль

21 Спосіб лікування ноктурії, який включає вживання терапевтично ефективної кількості кульок згідно з будь-яким із пп 8-15

22 Спосіб згідно з п 21, в якому активним інгредієнтом є толтеродин або його фармацевтично прийнятна сіль

23 Спосіб лікування порушень шлунково-кишкового тракту, який включає вживання терапевтично ефективної кількості кульок згідно з будь-яким з пп 8-15

Нові кульки з регульованим вивільненням, спосіб їх вивільнення та багатоодична композиція, що їх містить

Цей винахід стосується фармацевтичних кульок з регульованим вивільненням, які містять лікарський засіб, композицій, що містять кульки з регульованим вивільненням, а також способу виготовлення таких кульок

Як правило, кулька з регульованим вивільненням включає інертну серцевину, наприклад, сферу з цукру, що має внутрішній шар, який містить лікарський засіб, і зовнішній мембранний шар, що регулює вивільнення лікарського засобу з внутрішнього шару

Подібна кулька з регульованим вивільненням описана в патенті США №5,783,215, яка включає (i) серцевину з розчинного або нерозчинного інертного матеріалу, (ii) перший інертний шар на серцевині, який включає активний інгредієнт, диспергований у гідрофільному полімері, (iii) другий шар із гідрофільного полімеру, який покриває перший шар (як варіант), і (iv) найвіддаленіший від середини мембранний шар, призначений для регульованого вивільнення активного інгредієнту

У таких і подібних кульках з регульованим вивільненням прийнято наносити між інертною серцевиною і шаром, який містить активний інгредієнт, невелику кількість "ізолюючого покриття", наприклад, 1-3% водорозчинного полімеру, наприклад, гідроксипропілметил целюлози (ГПМЦ) або полівинілпіролідон (ПВП). Це робиться як правило для того, щоб ізолювати лікарський засіб від поверхні серцевини на той випадок хімічної взаємодії між лікарським засобом і серцевиною, та/або щоб згладити її поверхню, тим самим покращити якість покриття при нанесенні шару лікарського засобу і

мембранних шарів з регульованим вивільненням

Згідно з винаходом, було виявлено, що нанесенням відносно товстого шару водонерозчинного полімеру на інертну серцевину у вигляді ізолюючого покриття можна отримати декілька переваг в додаток до згаданих вище

По-перше, в разі, коли, наприклад, розчинна серцевина подібна тій, що складається з цукру, тривалість часу, протягом якого кулька насичується лікарським засобом, може збільшитися до максимуму. Таким чином, шляхом запобігання стану, коли розчинна серцевина стає ємністю, в якій розчиняється лікарський засіб, можна значно підвищити, відносний період часу, протягом якого насичений розчин залишиться всередині кульки під час вивільнення. Це означає, що буде отримана по суті довша нульова фаза вивільнення лікарського засобу (фаза, коли швидкість вивільнення є по суті постійною), і не відбувається її небажане зменшення. Іншими словами, в цілому, використання товстого ізолюючого покриття дозволить змінювати профіль вивільнення лікарського засобу як передбачено заздалегідь, особливо лікарських засобів з середньою і високою водорозчинністю. Крім того, вивільняється весь лікарський засіб, і не відбувається його проникнення в ізолююче покриття

По-друге, можна зменшити потенціальний вплив матеріалу серцевини, особливо осмотичний тиск або розбухання матеріалу серцевини, спроможні потенційно викликати внутрішній тиск і розрив плівки

По-третє, первісну стадію спокою (вивільнення дуже малої кількості лікарського засобу, або вивільнення не відбувається), яка як правило характерна для відомих кульок з регульованим

вивільненням, особливо при використанні композицій з повільним вивільненням і повільним припливом води, можна суттєво зменшити або виключити незалежно від постійної швидкості вивільнення

Отже, першим аспектом цього винаходу є кулька з регульованим вивільненням, яка включає

(i) серцевину із по суті водорозчинного або такого, що розбухає у воді інертного матеріалу, яка має

(ii) перший шар з по суті водонерозчинного полімеру на серцевині,

(iii) другий шар, який покриває перший шар і містить активний інгредієнт, і

(iv) третій шар на другому шарі з полімеру, призначений для регульованого вивільнення активного інгредієнту, причому перший шар призначений для регулювання проникнення води у серцевину

Використаний вище термін "для регулювання проникнення води у серцевину" означає, що приплив води до серцевини має бути затримано регулюванням таким чином, що профіль вивільнення лікарського засобу зміниться як передбачено заздалегідь. Таким чином, у багатьох випадках бажано суттєво або повне виключення проникнення води, проте в інших випадках певний регульований приплив води до серцевини може бути прийнятним

Вищезазначений перший шар водонерозчинного матеріалу крім того може забезпечити механічне з'єднання з серцевиною

Як варіант, вищезазначений третій шар, або шар з регульованим вивільненням покривають одним або більше додаткових шарів з водорозчинного або нерозчинного полімеру, наприклад, нетермопластичного розчинного полімеру, для зменшення клейкості кульок в процесі подальшої обробки, наприклад, отвердіння і заповнення капсул, або другого функціонального покриття, такого як внутрішнє покриття, яке затримує початок вивільнення лікарського засобу. Як варіант, такий додатковий шар може містити лікарський засіб для негайного вивільнення

Як правило, масова частка вищезазначеного першого шару (ii) складає більше приблизно 2% від кінцевої композиції кульки, краще більше приблизно від 3% до приблизно 80%

Масова частка вищезазначеного другого шару (iii) як правило складає від приблизно 0.05 до приблизно 60%, краще від приблизно 0.1 до приблизно 30% кінцевої композиції кульки

Масова частка вищезазначеного третього шару (iv) як правило складає від приблизно 1 до приблизно 50%, краще від приблизно 2 до приблизно 25% кінцевої композиції кульки

Серцевина, як правило, має розмір в діапазоні від приблизно 0.05 до приблизно 2 мм

Другим аспектом цього винаходу є багатоодична композиція, яка містить кульки з регульованим вивільненням, такі як капсула або таблетка

Краще, якщо для серцевин використовують матеріал, що розчиняється або розбухає у воді, можна використати будь-який подібний матеріал, який звичайно використовують для серцевин, або будь-який інший фармацевтичне прийнятний ма-

теріал, який розчиняється або розбухає у воді, у формі кульок або таблеток. Кульки, головним чином являють собою сфери з суміші цукроза/крохмаль (Sugar Spheres NF), кристали цукрози або штамповані і висушені сфери, які, як правило, складаються з таких середовищ як мікророзчинна целюлоза і лактоза

Суттєво водонерозчинним матеріалом у першому або ізолюючому покритті, як правило, є "GI нерозчинний" або "GI частково розчинний" утворюючий плівку полімер, (латекс або розчинений у розчиннику). Полімером може бути етилцелюлоза, бутират ацетатцелюлози, поліметакрилати, такі як співполімер етилакрилат/метилметакрилату (Eudragit NE-30-D) і співполімер амоніометакрилату, тип А і Б (Eudragit RL30D і RS30D), а також силіконові еластomers. Як правило, разом з полімером використовують пластифікатор. Прикладами є дибутилсебацат, пропіленгліколь, триетилцитрат, трибутилцитрат, касторова олія, ацетильовані моноглицериди, ацетилтриетилцитрат, ацетилбутилцитрат, діетилфталат, дибутилфталат, триацетин, фракціонована кокосова олія (триглицериди з ланцюгами середньої довжини)

Другий шар який містить активний інгредієнт може складатись з активного інгредієнту (лікарського засобу) з полімером в якості зв'язуючого або без нього. Зв'язуюче якщо використовується, як правило є гідрофільним, але може бути водорозчинним або водонерозчинним. Полімерами для використання у другому шарі, що містить активний лікарський засіб, є гідрофільні полімери, такі як полівінілпіролідон (ПВП), поліалкіленгліколь, такий як поліетиленгліколь, желатин, полівініловий спирт, крохмаль і його похідні, похідні целюлози, такі як гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), гідроксипропілцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, карбоксиетилцелюлоза, карбоксиметилгідроксиетилцелюлоза, полімери акрилової кислоти, поліметакрилати, або будь-який інший фармацевтичне прийнятний полімер

У даному винаході можна використати різні терапевтичне активні засоби. Хоча терапевтичним засобом, як правило, є лікарський засіб малої або середньої дози, в цьому винаході можуть бути застосовані лікарські засоби високої дози. Краще, якщо терапевтичним засобом є розчинний або помірно водорозчинний лікарський засіб (наприклад, такий, що має розчинність, що відповідає менше 1 до приблизно 30 мл води на грам розчиненої речовини при температурі між 15°C і 25°C)

Співвідношення лікарського засобу до гідрофільного полімеру у другому шарі, як правило, в діапазоні від 1:100 до 100:1 (масові частки)

Придатні полімери для використання у третьому шарі, або мембрані, для регулювання вивільнення лікарського засобу можна вибрати з водонерозчинних полімерів або полімерів з розчинністю, яка залежить від рН, таких як, наприклад, етилцелюлоза, фталат гідроксипропілметилцелюлози, фталат ацетатцелюлози, тримелітат ацетатцелюлози, поліметакрилати, або їх суміші, які за бажанням поєднують з пластифікаторами, такими як згадані вище. Як варіант, шар з регульованим вивільненням включає, в додаток до вищезазна-

чених полімерів, іншу речовину (речовини) з різними характеристиками розчинності для регулювання проникності, і тим самим швидкості вивільнення шару з регульованим вивільненням. Полімери, які можна використати як модифікатори разом з, наприклад, етилцелюлозою, включають ГПМЦ, гідроксиетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, поліетиленгліколь, полівінілпіролідон (ПВП), полівініловий спирт, полімери з розчинністю, яка залежить від pH, такі як фталат ацетатцелюлози або співполімер амоніометакрилату і співполімер метакрилової кислоти або їх суміші. За бажанням до шару з регульованим вивільненням можна додати такі добавки як цукроза, лактоза і фармацевтичні поверхнево-активні речовини.

Третім аспектом даного винаходу є спосіб виготовлення кульок з регульованим вивільненням і відповідна композиція. Цей спосіб включає такі операції:

а) забезпечення серцевини з матеріалу, який по суті розчиняється або розбухає у воді

б) нанесення першого шару-з по суті водонерозчинного полімеру на вказану серцевину,

г) нанесення на вказаний перший шар другого шару, який включає активний інгредієнт і, як варіант, полімерне зв'язуюче, і

д) нанесення на вказаний другий шар третього полімерного шару, призначеного для регульованого вивільнення активного інгредієнту, причому кількість матеріалу в першому шарі вибрана так, щоб забезпечити таку товщину шару, яка дозволяє регулювання проникнення води в серцевину.

Як варіант, спосіб включає ще одну операцію нанесення на серцевину одного або більше додаткових полімерних шарів, призначених для регульованого вивільнення активного інгредієнту, як було згадано вище.

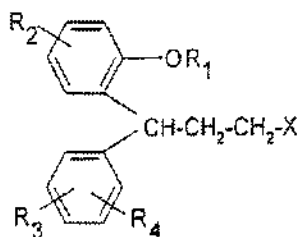
Виготовлення багатоодиночної композиції включає додаткову операцію перетворення готових кульок у фармацевтичну композицію, наприклад, заповненням заздалегідь визначеної кількості кульок у капсулу, або пресуванням кульок у таблетки.

Операції нанесення шарів або покриття краще виконувати розбризкуванням розчину або дисперсії відповідних матеріалів шарів на серцевину, краще у пристрої для нанесення покриття у псевдозрідженому шарі.

Після завершальної операції покриття, кульки піддають "отвердінню" у пристрої з псевдозрідженим шаром або у пристрої для сушіння на піддонах, шляхом нагрівання до температури приблизно 30-80°C, наприклад, протягом 30-180 хвилин. Перед завершення процесу кульки охолоджують до температури приблизно 35°C.

Фармацевтичну композицію згідно з винаходом вживають orally.

Клас сполучень, які можна використати як активні інгредієнти у даному винаході, включає 3,3-дифенілпропіламіни, описані у патентах США №5,382,600, 5,559,289 і 5,586,464, на повні описи яких робиться посилання і які мають загальну формулу



у якій  $R_1$  - водень або метил,  $R_2$ ,  $R_3$  і  $R_4$  незалежно - водень, метил, метокси, гідрокси, гідроксиметил, карбомойл, сульфамойл або галоген, і  $X$  - третична аміногрупа  $-NR_5R_6$ , в якій  $R_5$  і  $R_6$  - неароматичні гідрокарбильні групи, які можуть бути однакові або різні, особливо  $C_{1-6}$  алкіл або адамантил, і які разом містять щонайменше три, краще щонайменше чотири атоми вуглецю, і кожен з яких може нести гідрокси замісник, і де  $R_5$  і  $R_6$  можуть утворювати кільце разом з змінним азотом, краще неароматичне кільце, в якому не має гетероатому, іншого ніж змінний азот, іх солі з фізіологічно придатними кислотами, і у випадку, коли сполуки можуть бути у формі оптичних ізомерів, рацемічну суміш і окремі енантіомери. Конкретним прикладом є толтеродин, тобто (R)-N,N-діізопропіл-3-(2-гідрокси-5-метилфеніл)-3-фенілпропанамін, а також відповідний (S)-енантіомер, рацемат і активні метаболіти 5-гідроксиметилу, пропікарські форми і їх фармацевтичне прийнятні солі.

Корисні аналоги вищезазначених сполук розкриті в WO 98/43942, на повний опис якого робиться посилання.

Всі вищезазначені сполуки мають антихолінергічну активність і можуть використовуватися для лікування, між іншим, порушень сечової системи включно з гіперфункцією сечового міхура. Гіперфункція сечового міхура пов'язана з частотою сечовипускання, а також з раптовим та/або сильним нетриманням сечі. Порушення, пов'язані з гіперфункцією сечового міхура, включають також ніктурію, тобто нічне пробудження для сечовипускання. Гіперфункція сечового міхура часто пов'язана з рухливістю м'яза-стискувача, а порушення функції сечового міхура можуть крім того виникати завдяки невропатії центральної нервової системи (гіперрефлексія м'яза-стискувача) включно з ураженнями спинного мозку і мозку, такими як склероз і інсульт. Симптоми гіперфункції сечового міхура можуть також бути результатом, наприклад, синдрому інтравезикальної обструкції у чоловіків (як правило, в результаті гіпертрофії простати), інтерстиціального циститу, локального набряку і подразнення, що викликані раком сечового міхура, радіаційного циститу, який викликаний радіотерапією ниркової миски а також циститу. Сполуки також мають спазмолітичну активність і можуть використатися для лікування порушень шлунково-кишкового тракту, включно з його гіперфункцією.

Конкретно, кульки та багатоодиночна композиція, відповідно, згідно з даним винаходом проявили себе дуже придатними для введення вищезазначеного лікарського засобу толтеродину, хімічна назва якого (R)-N,N-діізопропіл-3-(2-гідрокси-5-метилфеніл)-3-фенілпропанамін, вони також можуть бути придатними для його споріднених

сполук, тобто основного, активного метаболіту толтеродину тобто (R)- N,N-діізопропіл-3-(2-гідрокси-5-гідроксиметилфеніл)-3-фенілпропанамін, відповідний (S)-енантіомер толтеродину, тобто (S)-N,N-діізопропіл-3-(2-гідрокси-5-метилфеніл)-3-фенілпропанамін, 5-гідроксиметилловий метаболіт (S)-енантіомеру, тобто (S)-N,N-діізопропіл-3-(2-гідрокси-5-гідроксиметилфеніл)-3-фенілпропанамін, а також відповідний рацемат толтеродину, тобто (R,S)-N,N-діізопропіл-3-(2-гідрокси-5-метилфеніл)-3-фенілпропанамін, і пролікарські форми, а також їх прийнятні солі

Толтеродин відомий на ринку і призначений для лікування нестабільності або гіперфункції сечового міхура з такими симптомами, як сильне нетримання сечі, сильна потреба в сечовипусканні і часте сечовипускання. Вищезазначений 5-гідроксиметилловий метаболіт толтеродину значно впливає на терапевтичний дію толтеродин. Основною характеристикою толтеродину є наявність значно меншої кількості побічних явищ, ніж у оксibuтирина, який використовували раніше, особливо схильність викликати сухість у роті

Якщо толтеродин є активним інгредієнтом у кульці з регульованим вивільненням, частина активного інгредієнту, яка вивільняється *in vitro*, краще складає не більше приблизно 30% через одну годину, від 40 до приблизно 85% через 3 години і не менш, ніж приблизно 80% через 7 годин

Вживання композиції з регульованим вивільненням згідно з даним винаходом дозволяє добре регулювання вивільнення толтеродину, і тим самим підтримування у пацієнта рівень активної частки або часток у сироватці по суті постійним протягом щонайменш 24 годин

Термін "частки або часток" означає, у випадку толтеродину і його споріднених сполук, суму вільних або незв'язаних (тобто незв'язаних протеїном) концентрацій (i) толтеродину і його активних метаболітів, якщо вживають толтеродин (або його пролікарську форму), або (ii) толтеродин і його активний метаболіт та/або (S)-енантіомер толтеродину і його активний метаболіт, якщо вживають відповідний рацемат (або пролікарську форму), або (iii) активний метаболіт, якщо вживають (R)-5-гідроксиметилловий метаболіт толтеродину (або пролікарську форму), або (iv) (S)-енантіомер толтеродину і його активний метаболіт, якщо вживають (S)-енантіомер (або пролікарська форма), або (v) активний (S)-метаболіт, якщо вживають (S)-5-гідроксиметилловий метаболіт

Термін "по суті постійним" відносно рівня активної частки або часток у сироватці означає, що профіль сироватки після вживання композиції з регульованим вивільненням в основному не показує ніяких пікових величин. Вищезазначене можна також відобразити у вигляді математичної формули з посиланням на "коефіцієнт флуктуації" (КФ) для концентрації (незв'язаної) активної частки (або суми активних часток, якщо це релевантно) у сироватці, в якій коефіцієнт флуктуації КФ розраховують як

$$КФ = (C_{\text{макс}} - C_{\text{мін}}) / AUC_{\tau} / \tau$$

у якій  $C_{\text{макс}}$  і  $C_{\text{мін}}$  - це максимальна і мінімальна концентрації, відповідно, активної частки,

$AUC_{\tau}$  - область під кривою концентрації сироватки (крива залежності концентрації від часу), і  $\tau$  - відрізок дозового інтервалу протягом часу  $\tau$ . Композиція з регульованим вивільненням згідно з даним винаходом легко дозволяє отримання середнього коефіцієнту флуктуації (для  $n$  щонайменш 30), який не вище приблизно 2.0, ще краще, не вище ніж приблизно 1.5, зокрема не вище ніж приблизно 1.0, наприклад, не вище ніж приблизно 0.8

Для толтеродину і його 5-гідроксиметилового метаболіту 24-годинний проміжок часу, виражений як AUC незв'язаної активної частки (толтеродин плюс метаболіт), знаходиться в діапазоні від приблизно 5 до приблизно 150 нМ\*година, краще від приблизно 10 до приблизно 120 нМ\*година, в залежності від дози, необхідної конкретному пацієнту. Зазначені інтервали значень базуються на розрахунку незв'язаних концентрацій активної частки, якщо припустити, що незв'язана частка складає 37% для толтеродину і 36% для 5-гідроксиметилового метаболіту (Nilvebrant, L, та інші, Life Sciences, том 60, №13, 14 (1997) 1129-1136)

Відповідно, для толтеродину і його 5-гідроксиметилового метаболіту, середні рівні активної частки в незв'язаній сироватці (крові) або плазмі (толтеродин плюс метаболіт) знаходяться як правило в діапазоні приблизно 0.2 до приблизно 6 нМ, краще в діапазоні приблизно 0.4 до приблизно 5 нМ

Толтеродин, його відповідний (S)-енантіомер і рацемат, а також його виготовлення описані, наприклад, у вищезазначеному патенті США №5,382,600. Опис активного (R)-5-гідроксиметилового метаболіту толтеродину (а також (S)-5-гідроксиметилового метаболіту) наведено у вищезазначеному патенті США №5,559,289, (S)-енантіомер, його нехопінгерична спазмолітична активність і використання для лікування порушень сечового і шлунково-кишкового тракту описані в WO 98/03067

Далі наведено більш детальний опис винаходу на необмежуваних прикладах здійснення, які проілюстровані кресленнями, що додаються, на яких

Фіг 1 - графік, на якому показана частина вивільненого лікарського засобу і час для кульок толтеродину з різними товщинами ізолюючого покриття згідно з наведеним нижче

Прикладом 1, і

Фіг 2 - графік, на якому показані частина вивільненого лікарського засобу і час для кульок толтеродину згідно з наведеним нижче. Прикладом 1 з ізолюючим покриттям, масова частка складає відповідно 14% і 0%. Полімерна композиція у третьому шарі кульок з ізолюючим покриттям 0% підібрана так, що первісне вивільнення лікарського засобу є приблизно таким, як у кульок з ізолюючим покриттям 14%

Приклад 1

Типова кулька, що містить L-тартрат толтеродину в якості активного інгредієнту має таку структуру

Серцевина сфера з цукру, яка містить крохмаль, з діаметром приблизно 0.8 мм (є у продажу), містить 73% від маси готової кульки, призначення

основа для покриття

Перший шар "ізолююче покриття" Surelease® (Surelease® - водна дисперсія для нанесення покриття у вигляді плівки, приблизно 25% твердих часток, складається головним чином з етилцелюлози, пластифікованої фракціонованою кокосовою олією, виготовляє Colorcon, Inc, США), містить приблизно 12% від маси готової кульки

Призначення створення більш рівномірної поверхні, збільшення до максимуму періоду, протягом якого лікарський засіб насичується всередині кульки, і зведення до мінімуму осмотичні дії, регулювання швидкості вивільнення лікарського засобу разом з третім шаром,

Другий шар\_ L- тартрат толтеродину/гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), містить приблизно 3% від маси готової кульки, співвідношення Surelease® ГПМЦ складає 5:1, призначення постачання лікарського засобу,

Третій шар Surelease/ГПМЦ складає приблизно 12% від маси готової кульки,

співвідношення Surelease® ГПМЦ складає 6:1, призначення регулювання швидкості вивільнення лікарського засобу

Кульки з тришаровим покриттям з вищезазначеними характеристиками виготовляли так

1200г сфер з цукру, 20-25 меш, завантажували в пристрій з псевдозрідженим шаром Вурстера і послідовно покривали при номінальній температурі продукту 36-40°C такими трьома покриваючими рідинами

(1) рідина Surelease® для ізолюючого покриття, виготовлена змішуванням 788г Surelease® з 563г очищеної води,

(2) розчин, який містить лікарський засіб, виготовлений шляхом розчинення 35.0г L-тартрат толтеродину у 2190г очищеної води, з наступним змішуванням розчину з 6.6г гідроксипропілметилцелюлози 5 cP, і

(3) рідина для покриття з тривалим вивільненням, виготовлена змішуванням 29г ГПМЦ 5 cP з 375г очищеної води з наступним змішуванням з 695г Surelease®

Після сушіння на піддонах протягом трьох годин при 70°C покритими сферами заповнювали тверді желатинові капсули розміром №4 або №3 і отримували капсули L-тартрат толтеродину з 2мг і 4мг композиції відповідно

	Капсула 2мг	Капсула 4мг
L-тартрат толтеродину	2,0мг	4 0мг
цукрові сфери, 20-25 меш	68 6мг	137 2мг
Surelease®	21 2мг	42 4мг
ГПМЦ	2 0мг	4 0мг

Як варіант, перед сушінням у псевдозрідженому шарі у пристрої Wurster на кульку можна нанести четвертий шар

Четвертий шар\_ ГПМЦ, містить приблизно 1% від маси готової кульки, призначення зменшення липкості кульок для подальшої обробки (отвердіння і заповнення)

Для описаної вище кульки, подібний четвертий шар можна нанести покриваючим розчином, отри-

маним розчиненням 16.4г ГПМЦ у 234г води

Вивчення товщини ізолюючого покриття

Вплив товщини ізолюючого покриття на вивільнення лікарського засобу

Були виготовлені чотири партії кульок 20-25 меш, які містили (i) ізолююче покриття Surelease® (0, 2, 10 або 14%), (ii) шар ГПМЦ/шар лікарського засобу (L-тартрат толтеродину) - 4% (співвідношення лікарський засіб/ГПМЦ=5:4), шар Surelease®/ГПМЦ-10% (співвідношення Surelease® ГПМЦ=6:1), і (iv) останній шар ГПМЦ (1%), Партії виготовляли головним чином так, як описано вище, і проводили отвердіння одну годину при 70°C

Треба звернути увагу на те, що кількість покриття для шару (i) виражена відносно комбінації серцевини і ізолюючого покриття, а кількість покриття для шарів (ii-iv) - відносно маси готової кульки

П'яту партію кульок також виготовляли так само як і партію з ізолюючим покриттям 0%, але третій покриваючий шар модифікували (співвідношення у шарі Surelease® ГПМЦ збільшували від 6:1 до 11:1), так що первісна швидкість вивільнення лікарського засобу була такою, як у композиції ізолюючого покриття 14%, що описана вище

Вимірювали вивільнення лікарського засобу in vitro при 37°C у фосфатному буфері з pH 6.8 з додаванням 0.22М хлориду калію Використовували пристрій для тестування дослідження розчинення згідно з Фармакопоею США Результати показані на графіках Фіг 1 і 2 Як показує графік 1, з потовщення ізолюючого шару, швидкість вивільнення лікарського засобу зменшується і набуває більш нульового порядку

На Фіг 2 показано порівняння композиції ізолюючого покриття 0% (11:1 Surelease® ГПМЦ) з ізолюючим покриттям (6:1 Surelease® ГПМЦ) 14% Можна побачити, що після незначного періоду відставання, який спостерігається у кульок з ізолюючим покриттям 0%, початкові швидкості вивільнення подібні Проте, після того, як вивільнено приблизно 15-20%, швидкість вивільнення з кульок з ізолюючим покриттям 0% падає, а швидкість вивільнення з кульок з ізолюючим покриттям 14% залишається з нульовим порядком Дійсно, для кульок з ізолюючим покриттям 0% швидкість вивільнення між 45-60% складає тільки приблизно половину початкової (перші 20%) швидкості вивільнення У порівнянні, для партії з ізолюючим покриттям 14%, швидкість вивільнення в межах 45-60% є ідентичною швидкості вище перших 20%,

Аналогічно способу, описаному у Прикладі 1 вище, були виготовлені інші ілюстративні композиції кульок, які містять L-тартрат толтеродину в якості активного інгредієнту, як описано у наведених нижче Прикладах 2 і 3

Приклад 2

400г сфер з цукру (20-25 меш, виготовлені Edward Mendell Co, USA) завантажували у пристрій з розпиленням на псевдозріджений шар (Nica, Sweden) і наносили покриття з Surelease®, після чого піддавали отвердінню у сушильній камері при 70°C протягом 5 годин

На покриті серцевини розбризкували розчин L-тартрат толтеродину і гідроксипропілову целюлозу

у воді

Отримані сфери покривали сумішшю етилцелюлози, гідроксипропілцелюлози і триетилцитрату (пластифікатор). Матеріали для покриття розчиняли у суміші диетилметану і етанолу.

Отримані кульки мали такий склад, виражений у масових частках

Сфери з цукру	75,7
Surelease®	13
L-тарtrat тортеродину	4,9
ГПЦ	1,5
Етилцелюлоза	4,3
Триетилловий цитрат	0,6

Отримані сфери показали подовжене вивільнення L-тарtrat тортеродину протягом щонайменше 10 годин. Вивільнення було в основному постійним.

Приклад 3

4800г сфер з цукру (18-20 меш, виготовлені Edward Mendell Co, USA) покривали Surelease® у пристрої Wurster з псевдозрідженим шаром, до теоретичного збільшення маси 10%, після чого піддавали твердінню у сушильній камері при 60°C протягом 6 годин.

На серцевині (1200г) з обробленими таким чином сферами розбризкували розчин L-тарtrat

тортеродину і гідроксипропілову целюлозу у воді.

1000г отриманих сфер після цього покривали розбризкуванням водною дисперсією патексу з поперечним зв'язком полідиметилсилоксану (ПДМС) з блокованою кінцевою гідроксильною групою (Dow Corning, USA) і колоїдним кремнеземом (Dow Corning, USA) до теоретичного збільшення маси 15%.

Отримані кульки мали такий склад, виражений у масових частках

Сфери з цукру	76
Surelease®	7,8
L-тарtrat тортеродину	2,8
ГПМЦ	0,4
ПДМС	8,7
Колоїдний кремнезем	4,3

Отримані сфери показали подовжене вивільнення L-тарtrat тортеродину протягом щонайменше 11 годин. Швидкість вивільнення була майже постійною.

Цей винахід описано на кращих прикладах його втілення і ні в якому разі ними не обмежений. Навпаки, спеціалістам у даній галузі зрозуміло, що можуть мати місце різні зміни, модифікації, які не виходять за межі суті винаходу, як визначено у наступній формулі винаходу.

