



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87515 (13) C2
(51) МПК (2009)
A61K 31/137
A61P 13/10 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТОЛТЕРОДИНУ З ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

1

(21) а200703260
(22) 23.08.2005
(24) 27.07.2009
(86) РСТ/ЕР2005/009102, 23.08.2005
(31) 04020431.5
(32) 27.08.2004
(33) ЕР
(46) 27.07.2009, Бюл.№ 14, 2009 р.
(72) КРАМЕР АДРЕЙКА, SI, ПІСЕК РОБЕРТ, SI,
РАЙЕР ТАДЕЯ, SI
(73) КРКА, Д.Д. НОВО МЕСТО, SI
(56) US 6770295 B1, 03.08.2004
US 2003/185882 A1, 02.10.2003
US 6630162 B1, 07.10.2003
WO 03/053428 A, 03.07.2003
(57) 1. Фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням, що включає: зовнішній шар, нанесений на перший шар або на сердцевину з матриксу, де зовнішній шар включає гідрофобний полімер, що забезпечує пролонговане вивільнення, і щонайменше один елемент серцевини, який вибраний з
(I) інертної серцевини, де вказана інертна сердцевина має перший шар, що включає толтеродин і зв'язуючу речовину, і
(II) композиції серцевини з матриксу, де вказана композиція серцевини з матриксу є комбінацією матеріалу серцевини з матриксу, толтеродину і зв'язуючої речовини.
2. Фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням за п. 1, яка представлена у формі частинок, переважно заповнених в капсули або пресованих у пігулки.
3. Фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-2, яка включає толтеродин в кількості від 0,5 до 10,0 мас.%, переважно від 1,0 до 5,0 мас.% і зокрема від 1,5 до 2,5 мас.%, де кожна кількість розрахована для сольової форми.
4. Фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-3, де гідрофобний полімер, що забезпечує пролонговане вивільнення, вибраний із групи, що складається з нейтральних полімерів етилакрилату/метилметакрилату, етилцелюлози і полівінілацетату (ПВАц) і полівінілпіролідону (ПВП).

2

5. Фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-4, де кількість гідрофобного полімеру, що забезпечує пролонговане вивільнення, знаходиться в діапазоні від 2 до 35 мас.%, переважно від 4 до 25 мас.%, і/або де кількість серцевин-носіїв знаходиться в діапазоні приблизно від 40 до 90 мас.%, переважно від 60 до 80 мас.%, і/або де кількість зв'язуючої речовини знаходиться в діапазоні від 1 до 10 мас.%, переважно від 2 до 8 мас.% і переважніше від 3 до 5 мас.%, на основі фармацевтичної композиції.
6. Фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-5, де масове відношення толтеродину до зв'язуючої речовини складає від щонайменше 2:1 до 1:5, переважно від 1:1 до 1:3, де кожне відношення розраховано на основі толтеродину тартрату.
7. Фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-6, де покриття зовнішнім шаром переважно складає не менше 1,0 мг/см², що відповідає товщині приблизно 10 мкм.
8. Застосування композиції з пролонгованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-7 для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики невідкладного нетримання сечі й інших симптомів нестабільного або надактивного сечового міхура.
9. Застосування за п. 8, де вказану композицію з пролонгованим вивільненням вводять один раз на добу.
10. Спосіб приготування фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-7, при якому здійснюють стадії: нанесення і сушки першого шару на інертному елементі серцевини; нанесення і сушки другого шару на першому шарі частинок, причому вказані стадії нанесення оболонки і сушки здійснюють в одній ємності.
11. Спосіб приготування фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-7, при якому здійснюють стадії: приготування серцевини з матриксу із порошків за допомогою роторної технології або технології екструзії-сферонізації;

(19) UA (11) 87515 (13) C2

додаткового нанесення оболонки, де процес нанесення оболонки здійснюють за допомогою техно-

логії псевдозрідженого шару.

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, що включає толтеродин, переважно толтеродине тартрат, до застосування вказаної композиції для приготування лікарського засобу і до способу приготування такої фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням.

Препарати з пролонгованим вивільненням одержали високу оцінку у пацієнтів, а також лікарів, оскільки вони дають можливість застосовувати скорочені схеми прийому ліків, особливо у разі перорального введення. Переваги скорочених схем прийому ліків для пацієнтів полягають в більшій зручності, кращому дотриманні хворими режиму і схеми лікування, зменшенні тяжкості і частоти побічних ефектів, оскільки препарати з пролонгованим вивільненням підтримують по суті постійні рівні в крові і дозволяють уникнути коливань, властивих звичайним препаратами з негайним вивільненням, що вводяться більше ніж один раз на добу.

Толтеродин є добре відомим антимускариновим агентом, специфічно розробленим для лікування пацієнтів, що страждають від надактивного сечового міхура. Відомі форми введення толтеродину є, наприклад, пігулки з плівковим покриттям, що містять 1 міліграм або 2 міліграми толтеродину L-тартрата для негайного вивільнення в шлунково-кишковому тракті. Проте вважається, що ці форми введення асоційовані з побічними ефектами, такими як "сухість в роті". Крім цього, толтеродин є у продажу у вигляді лікарських форм з тривалим вивільненням, що зручніше для пацієнта. Внаслідок зменшення пікових концентрацій ліків, такому препарату властиве зменшення загальної частоти так званої "сухості в роті" в порівнянні з препаратами з негайним вивільненням.

Крім того, в WO 00/27364 описані гранули з контрольованим вивільненням, що включають серцевину, яка складається з по суті водорозчинного або розбухаючого у воді інертного матеріалу, перший шар ("захисне покриття") на серцевині, що складається з по суті не розчинного у воді полімеру, другий шар, що покриває перший шар і що містить активний інгредієнт, і третій шар з полімеру на другому шарі, що здійснює контрольоване вивільнення активного інгредієнту, де захисне покриття виконано так, щоб контролювати проникнення води в серцевину. У цих гранулах з контрольованим вивільненням наявність захисного покриття має очевидну значущість, оскільки у відсутності такого захисного покриття препарати володіють тривалішою фазою затримки вивільнення ліків, а також коротшою фазою нульового порядку вивільнення ліків. Крім цього, внаслідок міграції ліків в серцевину не всі ліки можуть вивільнитися.

Більш того, гранули з контрольованим вивільненням відповідно до рівня техніки демонструють профіль розчинності, що значно відрізняється при різній іонній силі і різному рН. Як добре відомо, величина рН в шлунково-кишковому тракті, а та-

кож іонна сила у вмісті шлунку і тонкої кишки може істотно варіювати. Для забезпечення надійнішого введення активної речовини пацієнту слід добитися менших варіацій фармакокінетичних параметрів у одного індивіда і між індивідами. Таким чином, зрозуміло, що в даній області техніки існує необхідність в розробці композиції з пролонгованим вивільненням, що включає толтеродин, яка забезпечує профіль розчинності, що володіє зменшеною залежністю від величини рН і/або іонної сили розчинювального оточення композиції з пролонгованим вивільненням. Крім того, для композиції з пролонгованим вивільненням за даним винаходом не потрібен спосіб приготування, що вимагає значних витрат часу і/або засобів, і зокрема не потрібне нанесення на серцевину захисного покриття у формі по суті не розчинного у воді полімеру.

На Фігурах представлено наступне:

Фіг.1 демонструє порівняння профілів розчинення Детрузитол® LP-5ab і LP-6ab у фосфатному буфері при рН 6,8.

Фіг.2 демонструє профілі розчинення гранул з капсул Детрузитол® (4 міліграми толтеродину) в різних середовищах розчинення.

Фіг.3 демонструє профілі розчинення капсул LP-5ab (4 міліграми толтеродину) у середовищах розчинення.

Фіг.4 демонструє профілі розчинення капсул LP-6ab (4 міліграми толтеродину) у різних середовищах розчинення.

Задачу даного винаходу вирішують створенням фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням згідно винаходу, що включає:

1) Інертну серцевину, перший шар, що нанесений на інертну серцевину і включає толтеродин і зв'язуючу речовину, і зовнішній шар, що включає гідрофобний полімер, який забезпечує пролонговане вивільнення, і що покриває перший шар, або

2) Можливо, серцевину з матриксу (що має у своєму складі, наприклад, матеріал, створюючий серцевину, зв'язуючу речовину і толтеродин), яка може бути приготовлена безпосередньо з порошків (що мають у своєму складі, наприклад, матеріал, створюючий серцевину, зв'язуючу речовину і толтеродин) і, нарешті, покрита зовнішнім шаром (що включає гідрофобний полімер, який забезпечує пролонговане вивільнення), що ефективно забезпечує контрольоване вивільнення активного інгредієнта. Вказана серцевина представлена у формі інертної серцевини, покритої першим і другим зовнішнім шаром, або у формі матриксу, причому, коли вказана серцевина з матриксу є комбінацією матеріалу, створюючого серцевину, толтеродина і зв'язуючої речовини, то тільки один шар, а саме зовнішній шар, виконаний так, щоб контролювати вивільнення ліків.

Зокрема, композиція може бути представлена у формі частинок, таких як гранули, заповнені в капсули або пресовані в пігулки. Ці частинки можуть мати будь-яку форму, відому у області техніки, наприклад по суті сферичну, і можуть мати

розмір від 0,2 до 2,0мм, переважно від 0,5 до 1,5мм, переважніше від 0,7 до 1,2мм. Розмір цих частинок може бути визначений за допомогою аналізів просіюванням. Способи заповнення частинок в капсули або пресування в пігулки відомі у області техніки.

Форми у вигляді безлічі частинок, зокрема, такі, як описано вище, володіють безліччю терапевтичних переваг в порівнянні з формами для введення у вигляді одиначної частинки. При пероральному прийомі форми у вигляді безлічі частинок, як правило, вільно розподіляються в шлунково-кишковому тракті, максимізувавши поглинання, мінімізуючи побічні ефекти і зменшуючи варіабельність у одного пацієнта і між пацієнтами.

Шари композиції з пролонгованим вивільненням, а саме перший шар, зовнішній шар, що розділяє шар і можливий(і) додатковий(і) шар(и) можуть бути нанесені на серцевину відповідно до способів, відомих в області техніки, зокрема, з використанням псевдозрідженого шару або покриваючої ванни. Переважно використовують апарат для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром, наприклад апарат для нанесення покриття шляхом розпилювання з дна, по дотичній або зверху. Система з псевдозрідженим шаром, наприклад Wurster або Huetlin, є системою, в якій повітряний струмінь, що нагнітається знизу, псевдозріджує частинки і здійснює сушку, поки покриваючий матеріал наноситься на серцевину. Для отримання частинок безпосередньо з порошків і для подальшого нанесення на них плівкового покриття можуть бути використані роторні системи або системи екструзії-сферонізації. Роторна система (псевдозріджений шар з розпилюванням по дотичній) є комбінацією системи з псевдозрідженим шаром, з твердим диском, що обертається, в основі. З іншого боку, в способі екструзії-сферонізації як правило здійснюють чотири фази: 1) змішують і зволожують активний інгредієнт з матеріалом, створюючим серцевину, і зв'язуючою речовиною з отриманням пасти, 2) пропускають пасту через екструдер; 3) сферонізують циліндри і 4) сушать.

Одержані таким чином окремі покриті частинки, наприклад, гранули або гранули можуть бути заповнені в крупніші одиниці, такі як капсули, або формовані в пігулки відповідно до будь-якого із способів, відомих в рівні техніки.

Обидві описані вище системи з псевдозрідженим шаром (з розпилюванням з дна - технологія Wurster і роторна технологія) дуже ефективні і економічно доцільні, оскільки всі стадії виробництва, такі як нанесення покриття і сушка (у разі роторної технології також утворення серцевини), відбуваються в одному баку, наприклад в апараті для нанесення покриття з псевдозрідженим шаром. Навіть не дивлячись на те, що спосіб екструзії-сферонізації не є способом, що проводиться в одному баку, він виконується навіть швидше ніж вказаний спосіб, що проводиться в одному баку, і зважаючи на це також є дуже ефективним і економічним. Крім того, такий спосіб приготування дозволяє одержувати композиції, у яких відтворюваність характеристик вивільнення толтеродину є чудовою.

Толтеродину тартрат може бути одержаний відповідно до способу, описаного в EP 325571 або EP 667852, EP 960109, WO 01/49649, WO 03/14060, WO 98/03067, CN 1379018 або відповідно до описаного в статті Andersson, et al., Asymmetric Total Synthesis of (+)-Tolterodine, a New Muscarinic Receptor Antagonist, via Copper-Assisted Asymmetric Conjugate Addition of Aryl Grignard Reagents to 3-Phenyl-prop-2-enoyl-oxazolidinones, Journal of Organic Chemistry, vol.63, p.8067.8070 (1998).

Толтеродин з різним розміром частинок може бути використаний згідно винаходу, переважно використовують толтеродин, що має розмір частинок від 5 до 200мкм.

Толтеродин, що використовується в препараті за винаходом, може бути представлений в різних формах солі толтеродину. Приклади придатних солей є солями приєднання неорганічної кислоти, вибраної з соляної, бромистоводневої, фосфорної, азотної і сірчаної кислоти, або органічної кислоти, вибраної з оцтової, пропанової, гідроксиоцтової, щавлевої, молочної, виноградної, маленової, янтарної, фумарової, яблучної, глутарової, малеїнової, лимонної, цикламової, сульфонової, бензолсульфонової, пальмітинової кислоти і т.д. Приклади придатних солей також описані в WO 03/90734.

Термін "толтеродин", що використовується в даній заявці, включає толтеродин (N,N-диізопропіл-3-(2-гідрокси-5-метилфеніл)-3-фенілпропанамін), а також будь-яку сіль толтеродину з фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною кислотою(ами), зокрема, з винною кислотою, а саме толтеродину тартрат, і охоплює сполуки всіх стереоконфігурацій, тобто що зустрічаються в природі, а також стереоконфігурацій, що не зустрічаються в природі. Зважаючи на його довге і загальновизнане застосування як фармацевтично активної речовини, переважно, зокрема, толтеродину [(R,R)-тартрат].

Композиція переважно включає толтеродин в кількості, розрахованій по толтеродина тартрату, переважно від 0,5 до 10,0мас.%, від 1,0 до 5,0мас.%, переважніше від 1,0 до 3,0мас.% і зокрема від 1,5 до 2,5мас.%, де всі кількості представлені на основі загальної маси композиції з пролонгованим вивільненням. Відповідні кількості толтеродину й інших солей толтеродину для інших композицій легко можуть бути одержані шляхом розрахунку на основі вищезгаданих значень щодо толтеродину тартрата.

Безумовно, при бажанні фахівцем можуть бути приготовлені також лікарські форми, що дають можливість менше частого введення, такого як, наприклад, кожні 36год. або 48год.

Композиція може включати щонайменше один полімер, що забезпечує пролонговане вивільнення (такий як, наприклад, нейтральні полімери етилакрилат/метилметакрилат, етилцелюлоза, полівінілацетат (ПВАц) і полівінілпіролідон (ПВП) або їхні суміші) в кількості, переважно від 2 до 35мас.%, переважніше від 3 до 30мас.%, і найпреважніше від 4 до 25мас.%, де кожна кількість розрахована на основі загальної маси композиції з пролонгованим вивільненням.

Полімер, що забезпечує пролонговане вивільнення, може знаходитися в зовнішньому шарі, який може бути вибраний фахівцем в даній області техніки на основі загальних знань в області техніки. Несподівано сприятливі результати можуть бути отримані, коли полімер, що забезпечує пролонговане вивільнення, в зовнішньому шарі є нейтральним полімером етилакрилат/метилметакрилат, переважно Еудрагіт NE 30 D, етилцелюлозу або суміш полівінілацетату (ПВАц) і полівінілпіролідону (ПВП) (вживаного, наприклад, у формі заздалегідь приготовленої дисперсії ПВАц і ПВП) або їхньої суміші. Вибір вищезазначених полімерів, що забезпечують пролонговане вивільнення, а також складу зовнішнього шару і його товщини забезпечують особливо надійний і сприятливий профіль розчинення/вивільнення активної сполуки толтеродину при нейтральному і/або кислому діапазонах pH.

Товщина зовнішнього шару може знаходитися в діапазоні від 10 до 40мкм, переважно від 15 до 30мкм і переважніше від 20 до 30мкм. Полімери, що забезпечують пролонговане вивільнення, можуть наноситися у формі водної суспензії або у формі розчину в органічному розчиннику.

Зовнішній шар також може включати пластифікатор для додаткового сприяння утворенню плівки і збільшення її гнучкості. Відповідні пластифікатори можуть бути вибрані фахівцем в даній області техніки відповідно до загального знання у області техніки і є, наприклад, 1,2-пропіленгліколь, триетилцитрат, поліетиленгліколь і триацетин, причому триетилцитрат є переважним пластифікатором. Переважно, щоб кількість пластифікатора знаходилася в діапазоні від 0 до 30мас.%, переважно від 0,5 до 19мас.%, на основі сухої маси полімеру(ів), що забезпечує(ють) пролонговане вивільнення, як визначено вище.

У зовнішньому шарі також може бути використаний агент, що зменшує клейкість, такий як тальк. Масове співвідношення агента, що зменшує клейкість, і полімеру(ів), що забезпечує пролонговане вивільнення, може бути вибрано фахівцем в даній області техніки відповідно до загального знання в області техніки. Зокрема, масове співвідношення агента, що зменшує клейкість, і полімера, що забезпечує пролонговане вивільнення, може складати від 1:1 до 1:10 (мас/мас), переважно від 1:1 до 1:5 (мас/мас).

Товщина зовнішнього шару контролює швидкість вивільнення толтеродину з композиції з пролонгованим вивільненням. У контексті даного винаходу термін "швидкість вивільнення" означає кількість толтеродину, яка вивільняється з композиції в заданий період часу. Початково, вода повинна проходити через зовнішній шар і проникати в перший шар і/або серцевину для розчинення фармацевтично активної речовини толтеродину перед тим, як вказаний толтеродин міг би дифундувати через зовнішній шар. Як повинно бути зрозумілим, товщина і/або склад зовнішнього шару повинні бути вибрані відповідно до хімічних і/або фізичних властивостей толтеродину, таких як, наприклад, розмір його молекули, властивості розчинності, для того, щоб набути оптимальної властивості пролонгованого вивільнення

фармацевтичної композиції. Автори даного винаходу виявили, що фармацевтична композиція за даним винаходом, зокрема, структура зовнішнього шару несподівано забезпечує бажане вивільнення толтеродину як фармацевтично активну речовину. Для переважних в даний час застосувань в композиції з пролонгованим вивільненням як фармацевтично активна сполука присутній тільки толтеродин (крім агентів для приготування, таких як зв'язуючі речовини, фарбники і т.д.).

Швидкість вивільнення толтеродину зменшується із збільшенням товщини зовнішнього шару. Проте, при приготуванні композиції з пролонгованим вивільненням за даним винаходом слід підтримувати також мінімальну кількість зовнішнього шару. Покриття, що забезпечується зовнішнім шаром, переважно складає не менше $1,0\text{мг}/\text{см}^2$, що відповідає товщині приблизно 10мкм, оскільки інакше може відбутися, наприклад, неконтрольоване швидке вивільнення толтеродину. Зокрема, у такому разі можуть виникнути дефекти плівки і вибухові ефекти. Профілі розчинності гранул за даним винаходом представлені Фіг.1, 3 і 4 і є дуже сприятливими, оскільки вони забезпечують, наприклад, вивільнення, щонайменше, 50%, але менше ніж 90% за час розчинення 5 годин при pH від 1,2 до 6,8 в умовах, що імітують вивільнення. Такий профіль розчинності вельми бажаний, оскільки він забезпечує вивільнення активної речовини толтеродину у відповідних областях-мішенях шлунково-кишкового тракту в добре збалансованих кількостях.

Крім швидкості вивільнення товщина зовнішнього шару впливає також на період затримки. У контексті справжньої заявки термін "період затримки" позначає час від першого контакту фармацевтичної композиції з водою до першого вимірюваного вивільнення толтеродину. При збільшенні товщини зовнішнього шару також збільшується період затримки.

При приготуванні композиції з пролонгованим вивільненням на основі толтеродину, зокрема толтеродину тартрата, для введення один раз на добу зовнішній шар забезпечує покриття від 1 до $5\text{мг}/\text{см}^2$, переважно від 1 до $3\text{мг}/\text{см}^2$. Товщина покриття зовнішнього шару може бути легко визначена фахівцем в даній області техніки за допомогою електронного мікроскопу.

Важлива перевага композицій із пролонгованим вивільненням за даним винаходом полягає в тому, що в них не потрібно застосовувати захисне покриття на інертній серцевині, таке як, наприклад, шар по суті не розчинного у воді полімеру, або іншими словами, композиція з пролонгованим вивільненням за даним винаходом сприятливо дозволяє, щоб інертна серцевина не знаходилася в безпосередньому контакті з шаром з полімером, по суті не розчинним у воді.

Зокрема, елемент серцевини фармацевтичної композиції за винаходом може включати інертну серцевину, покриту першим (внутрішнім) шаром, що включає толтеродин і зв'язуючу речовину, причому вказаний другий шар, нанесений на вказану інертну серцевину.

Термін "інертна серцевина" відноситься до серцевини, приготовленої з будь-якого фармацевти-

чно прийнятного матеріалу, який може бути формований в частинки і по суті не викликає руйнування толтеродину (тобто не викликає збільшення руйнування толтеродину більше ніж, наприклад, на 5%, переважно не більше ніж на 2%) або навіть збільшує стабільність толтеродину в порівнянні з тою ж самою сполукою (толтеродином), яку зберігають саму по собі в ідентичних умовах зберігання (наприклад, протягом трьох місяців після отримання при 2°C).

Ця інертна серцевина(и) може бути приготовлена з фармацевтично прийнятних моносахаридів, дисахаридів, олігосахаридів, полісахаридів і їхніх сумішей, таких як сахароза і крохмаль або целюлоза, така як мікросталічна целюлоза. Зокрема, інертна серцевина може складатися не менше ніж з 62,5%, але не більше ніж з 91,5% сахарози, а залишок складає крохмаль. Фармацевтична композиція може включати інертну серцевину(и) в кількості переважно від 40 до 90мас.%, переважніше від 55 до 85мас.%, і найпреважніше від 60 до 80мас.%, де кожна кількість приведена на основі загальної маси композиції з пролонгованим вивільненням.

Ця інертна серцевина(и) покрита першим (внутрішнім) шаром, як докладніше проілюстровано нижче, що включає толтеродин і зв'язуючу речовину. Ця зв'язуюча речовина може бути будь-якою фармацевтично прийнятною зв'язуючою речовиною, відомою у області техніки. Наприклад, зв'язуюча речовина може бути вибрана з групи, що складається з похідних целюлози і ПВП (полівінілпіролідону). Переважні похідні целюлози є гідроксипропілметилцелюлоза і/або гідроксипропілцелюлоза. Кількість зв'язуючої речовини в першому шарі і/або матриксі складає переважно від 1 до 10мас.%, переважніше від 2 до 8мас.%, ще переважніше від 3 до 5мас.%, і ще переважніше від 3 до 4мас.%, де кожна кількість приведена на основі загальної маси фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням.

Масове відношення толтеродину до зв'язуючої речовини в першому шарі і/або матриксі може складати, наприклад, від 2:1 (мас/мас.) до 1:5 (мас/мас), переважно від 1:1 (мас/мас.) до 1:3 (мас/мас), де кожне відношення розраховано на основі толтеродину тартрата.

Перший і другий зовнішній шар також може включати агент, що зменшує клейкість. Такий агент, що зменшує клейкість, рекомендується у випадку, якщо використовують вищі концентрації зв'язуючої речовини. Агент, що зменшує клейкість, такий як тальк, зменшує тенденцію прилипання і таким чином запобігає агломерації гранул, а також адгезійним ефектам у відношенні до стінки під час процесу нанесення покриття.

Як матеріал для утворення структурованої частинки - матричної гранули (з порошків), що не розпадається з легкістю в шлунково-кишковому тракті, використовують мікросталічну целюлозу. Переважно, щоб масове відношення в препараті складало більше 30%, переважніше від 50 до 60%. Гранули, приготовлені з мікросталічною целюлозою і толтеродином, недостатньо міцні і також не забезпечують достатнього контрольованого вивільнення активної речовини толтеродину.

Для поліпшення затримуючого ефекту на стадії грануляції можуть бути використані ті ж самі полімери, які використовують для нанесення покриття (нейтральні полімери етилакрилат/метилметакрилат, етилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза або суміші ПВАц і ПВП у вигляді окремого полімеру або сумішей цих полімерів). Можливо, ці полімери можуть бути використані в додатковому процесі(ах) нанесення зовнішнього покриття для забезпечення бажаного вивільнення толтеродину з гранул.

Препарат з серцевиною з матриксу складається з матеріалу серцевини з матриксу, толтеродину і зв'язуючої речовини. В цьому випадку всі матеріали комбінують, наприклад, за допомогою стадії змішування, скріплення і сушки з утворенням композиції матриксу серцевини. Зокрема, матриксная гранула може бути приготовлена шляхом гранулювання толтеродину і матеріалу серцевини з матриксу, наприклад мікросталічної целюлози, з гідрофобним полімером етилцелюлозою або поліметакрилатом, або ПВАц/ПВП або гідрофільним полімером, таким як гідроксипропілцелюлоза, і, можливо, покриття тим же самим або іншим полімером, контролюючим вивільнення ліків.

Додаткові інгредієнти, відомі в області приготування фармацевтичних композицій, можуть бути включені до складу серцевини з матриксу і/або в один із шарів, описаних вище, і/або бути представлені у формі додаткового шару (не кажучи про те, що на інертну несучу серцевину не нанесений по суті нерозчинний у воді полімер). Наприклад, можуть бути додані фарбники, сахароза, лактоза, поверхнево-активні речовини фармацевтичної категорії, і/або смакові добавки.

Композиції з пролонгованим вивільненням за даним винаходом можуть бути використані для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики невідкладного нетримання сечі й інших симптомів нестабільного або надактивного сечового міхура.

Як детально описано вище, композиція з пролонгованим вивільненням за даним винаходом може бути приготовлена для введення одного або кілька разів на добу або для введення кожного другого, третього, четвертого, шостого, сьомого дня і т.д. Для поліпшення дотримання пацієнтом режиму і схеми лікування, зокрема, бажана форма для введення один раз на добу.

Композиція з пролонгованим вивільненням за даним винаходом може переважно вводитися у формі для перорального введення.

Відповідно до ще одного аспекту даного винаходу також запропонований спосіб приготування фармацевтичної композиції толтеродину з пролонгованим вивільненням, причому вказана фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням має перший шар, що включає толтеродин і зв'язуючу речовину, де перший шар нанесений на інертну серцевину, і другий шар, що включає гідрофобний полімер, який забезпечує пролонговане вивільнення, де другий шар нанесений на перший шар. Спосіб включає наступні стадії: нанесення першого шару на інертну серцевину, причому вказані стадії нанесення оболонки і сушки здійснюють в одній ємкості одночасно; нанесення другого ша-

ру на перший шар, причому вказані стадії нанесення оболонки і сушки здійснюють в одній ємкості одночасно.

Відносно технічних аспектів способу приготування може бути переважно, щоб вказані стадії нанесення оболонки і сушки першого шару і вказані стадії нанесення оболонки і сушки другого шару здійснювалися в одній ємкості.

Спосіб приготування композиції за даним винаходом є вигідним відносно технології приготування, а також відносно витрат на виробництво і часу виробництва, оскільки фази способу, тобто стадії нанесення оболонки і сушки, а також утворення другого і третього шару, можуть бути здійснені в одній і тій же ємкості. Несподівано виявилось, що в результаті цієї простої комбінації відтворюваність способу і, отже, якість виходить в результаті фармацевтичної композиції є чудовими.

У разі роторної технології або технології екструзії-сферонізації інертна серцевина не потрібна. В цьому випадку всі матеріали комбінують, наприклад, за допомогою стадій змішування, скріплення і сушки з утворенням препарату серцевини з матриксу. Зокрема, може бути приготовлена матриксна гранула, в якій толтеродин і матеріали, серцевини з матриксу, наприклад, мікрокристалічна целюлоза, гранульований з гідрофільним полімером - гідроксипропілцелюлозою - або з гідрофобним полімером - етилцелюлозою або поліметакрилатом - і, можливо, покритий тим же самим або полімером, що відрізняється, контролюючим вивільнення ліків. Це може бути система з одним баком, що вимагає менше часу в порівнянні із згаданим вище способом, але переважно використовується для системи з високою дозою.

Таким чином, згідно даного винаходу запропонована ще одна вигідна композиція з пролонгованим вивільненням, що забезпечує покращені властивості розчинності, менш залежні від іонної сили і величини рН середовища, використовуваного для розчинення композиції з пролонгованим вивільненням за даним винаходом. Це забезпечує істотні переваги з погляду менших варіацій фармакокінетичних параметрів у індивіда або між індивідами. Крім того, для композиції з пролонгованим вивільненням не потрібен спосіб приготування, що викликає значні витрати часу, і/або дорогий, і зокрема не потрібне нанесення захисного покриття у формі по суті не розчинного у воді полімеру на елемент серцевини.

Винахід докладніше проілюстрований наступними прикладами, що не обмежують його об'єм.

Приклад 1

Композиція з пролонгованим вивільненням LP-5ab

65,0г гідроксипропілцелюлози розчиняли в 500г дистильованої води. 75,0г тальку суспендували в 300г дистильованої води. 60,0г толтеродину тартрата диспергували в 1200г дистильованої води і нагрівали при 40°C. Потім при перемішуванні для отримання по суті гомогенної дисперсії додавали розчин гідроксипропілцелюлози і суспензію тальку. Цю дисперсію потім розпилювали на 2385г інертних несучих серцевин, тобто гранул непареля в апараті Wurster з псевдозрідженим шаром з утворенням несучих серцевин з другим

шаром. Для того, щоб уникнути осадження перемішування продовжували протягом всього процесу нанесення оболонки.

2412,62г покритих серцевин додатково покривали в апараті Wurster з псевдозрідженим шаром дисперсією, приготовленою з 804,17г Еудрагіт NE 30 D (30% дисперсія сополімера етилакрилата/метилметакрилата), 241,25г тальку і 884,58г очищеної води.

Приклад 2

Композиція з пролонгованим вивільненням LP-6ab

65,0г полівінілпіролідона (ПВП) розчиняли в 500г дистильованої води. 75,0г тальку суспендували в 300г дистильованої води. 60,0г толтеродина тартрата диспергували в 1200г дистильованої води і нагрівали при 40°C. Потім при перемішуванні для отримання по суті гомогенної дисперсії додавали розчин полівінілпіролідону і суспензію тальку. Цю дисперсію потім розпилювали на 2385г інертних несучих серцевин, тобто гранул непареля в апараті Wurster з псевдозрідженим шаром з утворенням несучих серцевин з другим шаром. Для того, щоб уникнути осадження перемішування, продовжували протягом всього процесу нанесення оболонки.

2412,62г покритих несучих серцевин додатково покривали в апараті Wurster з псевдозрідженим шаром дисперсією, приготовленою з 1447,52г Surelease (25% дисперсія, що складається в основному з етилцелюлози, пластифікованої з фракціонованим кокосовим маслом) і 965,08г дистильованої води.

Приклад 3

Композиція з пролонгованим вивільненням LP-4

1836,0 г мікрокристалічної целюлози і 54,0 г толтеродину тартрата змішували в роторному грануляторі під час розпилювання дисперсії, приготовленої з 1500 г Еудрагіт NE 30 D і 1800г дистильованої води. Одержані частинки були сферами, що мають розмір частинок від 0,2 до 1,0мм.

2112,62г серцевин з матриксу в роторному грануляторі додатково покривали дисперсією, приготовленою з 268,17г Еудрагіт NE 30 D (30% дисперсія сополімера етилакрилата/метилметакрилата), 80,42г тальку і 295,00г дистильованої води.

Приклад 4

Композиція з пролонгованим вивільненням LP-17b

1045,0г мікрокристалічної целюлози, 1045,0г моногідрата лактози, 54,0г толтеродина тартрата і гідроксипропілцелюлозу змішували в грануляторі, на суміш розпилювали 1050,0г дистильованої води з отриманням вологої пасти. Пасту, що виходить в результаті, пропускали через екструдер з отриманням продукту у формі "вермішелі". Процес здійснювали в сферонізаторі, в якому одержували сферичні частинки (серцевини з матриксу).

2284,80г серцевин з матриксу (розмір частинок від 0,75 до 1,25мм) додатково покривали в апараті Wurster з псевдозрідженим шаром дисперсією, приготовленою з 380,92г Еудрагіт NE 30 D (30% дисперсія сополімера етилакрилата/метилметакрилата), 80,42г тальку і 295,00г дистильованої води.

та/метилметакрилата), 114,28 тальку і 419,10г очищеної води.

Приклад 5

Тести розчинення

Гранули, відповідні 4 міліграм толтеродину тартрата відповідно до прикладу LP-5ab і LP-6ab, і гранули з капсул Детрузитол®, відповідні рівню техніки, піддавали тесту розчинення в судині. Тест розчинення здійснювали з використанням Апарату I згідно Фармакопеї США ("USP apparatus I") (Фармакопея США 27, стор.2303) в середовищах при 100об./хв у трьох різних середовищах розчинення (900мл) при 37°C:

- фосфатному буфері (Фармакопея США 27, стор.2724), що має рН 6,8 (іонна сила буфера, розрахована відповідно до літературного джерела Daniel C. Harris, Quantitative Chemical Analysis, стор.175, складає 0,083моль/л)

- фосфатному буфері (Фармакопея США 27, стор.2724) з додаванням 0,22моль/л KCl), що має рН 6,8 (іонна сила буфера, розрахована відповідно до літературного джерела Daniel C. Harris, Quantitative Chemical Analysis, стор.175, складає 0,524моль/л). Цей фосфатний буфер забезпечує відносно вищу іонну силу в порівнянні з вищезазначеним фосфатним буфером (Фармакопея США);

- 0,1М (моль/л) HCl рН=1,2

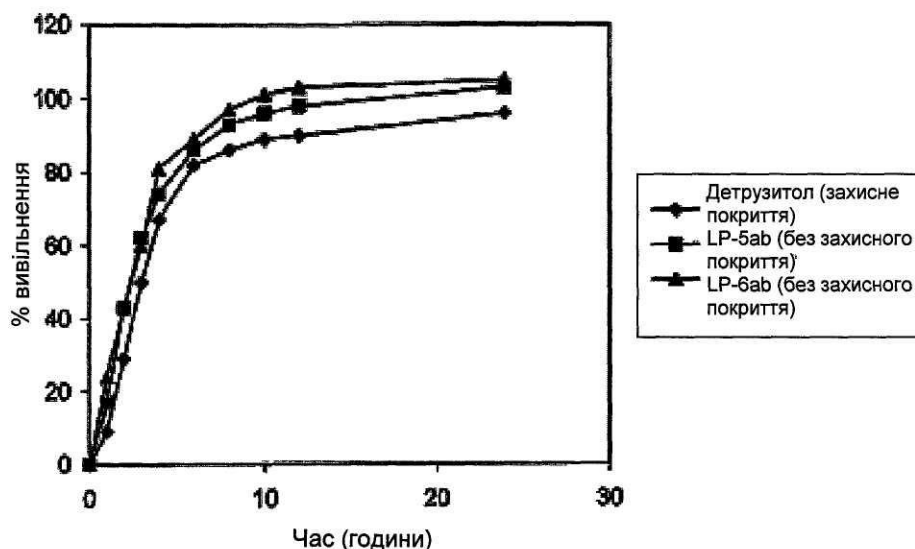
Розчинення контролювали за допомогою апарату для вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), обладнаного ультрафіолетовим (УФ) детектором при 205нм.

На Фіг.1 показано порівняння профілів розчинення у фосфатному буфері (що має на початку

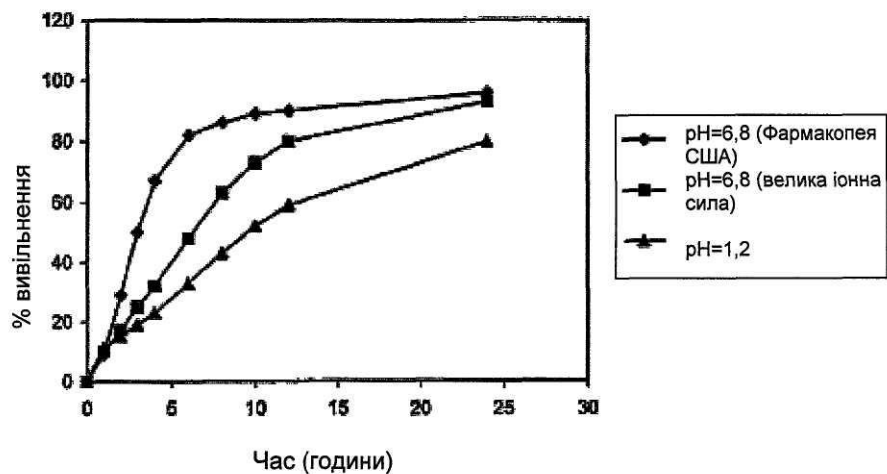
тесту рН=6,8) гранул фармацевтичної композиції відповідно до рівня техніки (Детрузитол®), що включають 4 міліграми толтеродину тартрата і що мають захисне покриття на серцевині гранули, і гранул, що включають 4 міліграми композицій LP-5ab і LP-6ab за даним винаходом. Як можна бачити на Фіг.1, гранули, що включають 4 міліграми композицій LP-5ab і LP-6ab без захисного покриття демонструють вельми схожі профілі вивільнення толтеродину тартрата при порівнянні з гранулами композиції Детрузитол®, що має захисне покриття. Одержані авторами винаходу результати у протилежність існуючому в даний час рівню техніки підтверджують, що захисне покриття не володіє вирішальним значенням для досягнення бажаного профілю розчинення (препарат без захисного покриття не показує фазу затримки або більш коротшій фазу нульового порядку вивільнення ліків і загальний час вивільнення ліків з серцевини).

На Фіг.2 показано, що гранули Детрузитол®, що включають 4 міліграми толтеродину [(R,R)-тартрата] розчиняються в значно меншому ступені як при меншій величині рН (рН=1,2) так і при вищій іонній силі. Таким чином, властивості розчинності значно варіюють залежно від фізіологічних умов, що мають місце у ссавців або людини, яка поглинає вказану композицію з пролонгованим вивільненням.

На Фіг.3 і Фіг.4 показано, що гранули, які включають 4 міліграми композицій LP-5ab і LP-6ab, забезпечують профіль розчинення, що менш розрізняється, у присутності середовища, яке має як вищу іонну силу, так і менше значення рН.

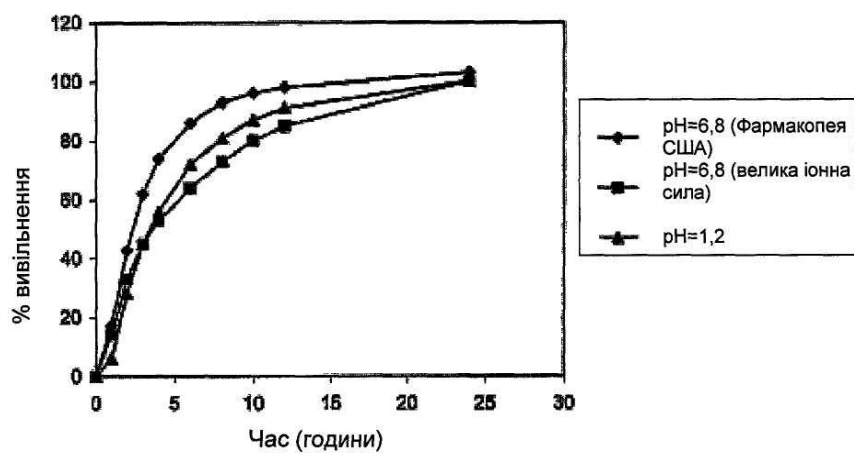


Порівняння профілів розчинення у фосфатному буфері з рН = 6,8



Профілі розчинення капсул Детрузітол 4 міліграм в різних середовищах розчинення

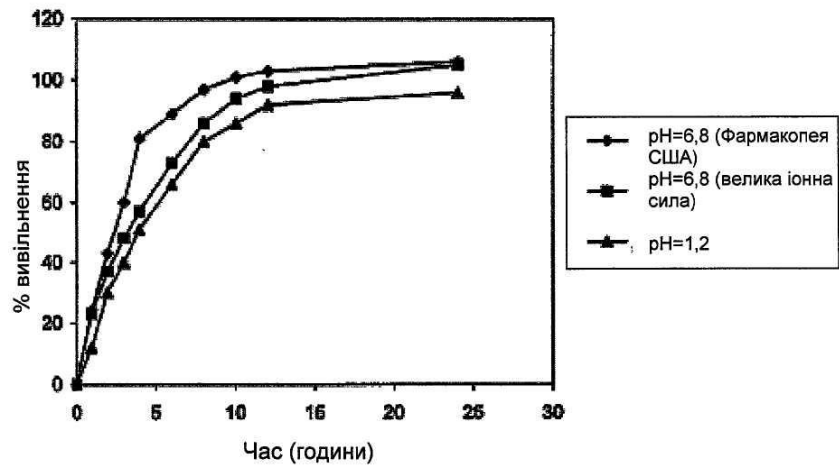
Фіг. 2



Профілі розчинення капсул LP-5ab 4 міліграми в різних середовищах розчинення

Фіг. 3

Профілі розчинення капсул LP-6ab 4 міліграми в різних середовищах розчинення



Профілі розчинення капсул LP-6ab 4 міліграми в різних середовищах розчинення

Fig. 4