

СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Ця заява втребує пріоритет за заявою на [патент Індії № 202011010072, поданою 9 березня 2020 року], винахід якої включено до цього документа в усій своїй повноті шляхом посилання.

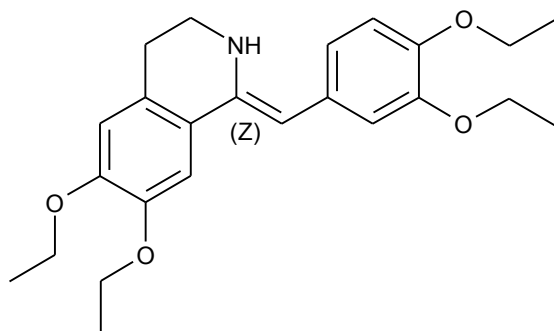
ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ ВІДНОСИТЬСЯ ВІНАХІД

У деяких аспектах цей винахід стосується лікарських форм з контрольованим вивільненням, які включають дротаверін або його сіль, або подібні діючі речовини, які схильні до окислювальної та гідролітичної деградації, а також методів їх приготування. У деяких аспектах винахід стосується лікування симптомів шлунково-кишкових, біліарних, урологічних та/або гінекологічних розладів, що характеризуються спастичними станами гладкої мускулатури, шляхом введення лікарських форм з контрольованим вивільненням, описаних у цьому винаході.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

У цій галузі техніки добре відомо про приготування лікарських форм, які передбачають контрольоване вивільнення фармакологічно активних речовин при пероральному введенні людям та тваринам. Лікарські форми з контрольованим вивільненням (КВ) зменшують кратність введення, необхідну для підтримки терапевтично ефективного рівнів препарату в плазмі. Крім того, продукуючи більш стабільні рівні препарату крові, такі лікарські форми можуть зменшити значні зміни рівнів препарату в плазмі, що спостерігаються між дозами. Лікарські форми з контрольованим вивільненням призначені для забезпечення більш тривалого періоду фармакологічної дії після введення, ніж той, що зазвичай досягається після введення дозованих форм з негайним вивільненням (НВ). Такі більш тривалі періоди реакції забезпечують терапевтичний ефект, який не досягається препаратами з негайним вивільненням. Крім того, препарати з контрольованим вивільненням призводять до кращої комплаєнтності пацієнтів.

Дротаверіну гідрохлорид [(Z)-1-(3,4-діетоксibenзиліден)-6,7-діетоксі-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін] є похідним бензилізохіноліну та є аналогом папаверіну.



Молекулярна маса дротаверіну становить 397,50 г/моль, а емпірична формула -C₂₄H₃₁NO₄. Дротаверін - це потужний спазмолітик, який діє безпосередньо на гладку мускулатуру, інгібуючи активність фосфодіестерази, і який позбавлений будь-яких антихолінергічних побічних ефектів. Дротаверін є селективним інгібітором ізоферменту фосфодіестерази IV і він був визнаний корисним для регулювання спастичних розладів гладкої мускулатури. Дротаверін має подвійний механізм дії. По-перше, він інгібує фермент фосфодіестерази IV (PDE IV). Це спричиняє підвищення рівня циклічного аденозинового монофосфату (cAMP) у гладкій мускулатурі, що призводить до зниження концентрації вільних іонів кальцію (Ca²⁺). По-друге, він інгібує кальмодулін (CM), який є білком, що зв'язує кальцій. Зменшення кількості іонів Ca²⁺ разом з інгібуванням кальмодуліну призводить до інгібування утворення "кальмодулін-кальцієвого комплексу" (CM-Ca²⁺). Цей процес інгібує фермент кінрази легких ланцюгів міозину (MLCK), що призводить до дефосфорилування комплексу фосфатів актоміозину і, таким чином, спричиняє нормалізацію гладкої мускулатури.

Дротаверін - це дуже потужний та безпечний антиспазматичний засіб (спазмолітик), придатний для перорального та парентерального введення. В даний час дротаверін продається як звичайний продукт з НВ, показаний при спазматичному болю гладкої мускулатури. Він знімає біль та запобігає спазму гладкої мускулатури різних органів незалежно від їх функції та іннервації. Перш за все, препарат поодиночі та в поєднанні з іншими препаратами показаний при лікуванні різних шлунково-кишкових, біліарних, урологічних та/або гінекологічних розладів, що характеризуються спастичними станами гладкої мускулатури.

Наприклад, дротаверін показаний при:

- i) спастичних станах шлунково-кишкового тракту: синдром подразненого кишечника, при жовчних коліках та спастичних станах жовчовивідних шляхів, наприклад, холецистолітаз, холецистит, холангіт.
- ii) ниркових коліках та спастичних станах сечостатевого тракту: нефролітаз, уретролітаз, пієліт, цистит.
- iii) спастичних станах матки: дисменорея, неминучий аборт, тетанус матки.

Він також широко використовується для стимуляції пологів, при терапії спастичного болю через виразку шлунку та дванадцятипалої кишки, а також перед інструментальними діагностичними процедурами. Затверджені добові дози становлять 120-240 мг (у 2-3 розділених дозах) у дорослих, 40-120 мг (у 2-3 розділених дозах) у дітей віком від 1 до 6 років та 80-200 мг (у 2-5 розділених дозах) у дітей старше 6 років. Через свою неантихолінергічну природу дротаверін може сміливо призначатись протягом тривалого періоду часу. Дротаверін був зареєстрований у більш ніж 50 країнах, в Європі, Азії, Африці та Центральній Америці.

У таких показаннях, як синдром подразненого кишечника (СПК), коли біль є переважаючим симптомом, антиспазматичні засоби були та залишаються основними засобами терапії. Дротаверін здійснює нормалізуючий вплив на гладку мускулатуру кишечника, що допомагає полегшити біль та не має побічних ефектів на відміну від антихолінергічних засобів. Антихолінергічних антиспазматичних засобів уникають при СПК, коли присутній закреп

(закреп при СПК - це переважаючий симптом).

Дротаверін приносить полегшення болю при спазму і у випадку СПК завдяки своїй унікальній адресній дії та призводить до нормалізації скорочення гладкої мускулатури. Таким чином, він не спричиняє закреп, що робить препарат придатним для використання у всіх типах СПК (СПК з переважанням діареї, СПК з переважанням закрепу та змішаний СПК). Антиспазматичний дротаверін давно використовується для полегшення болю при синдромі подразненого кишечника (СПК). Однак залишається питання, яке полягає в тому, що препарат повинен вводиться 2-3 рази на день, що може призвести до поганої комплаєнтності пацієнтів, а також до незручностей для них.

Біль у животі є поширеною проблемою у дітей. Різноманітні розлади можуть спричиняти у дітей гострий біль у животі. Дротаверін - це ефективний та безпечний фармацевтичний засіб при лікуванні рецидивуючого болю у животі в дитинстві. Цей препарат є найчастіше застосовуваним лікарським засобом по показаннях, не затверджених державними регулюючими органами, при проблемах травного тракту у дітей дошкільного та шкільного віку.

Дротаверін був пов'язаний з поліпшенням ходу першого періоду пологів без збільшення фето-материнської несумісності у жінок, що раніше не народжували. Дротаверін можна вважати ефективним та безпечним фармацевтичним засобом для скорочення тривалості першого періоду спонтанних пологів у жінок, що раніше не народжували.

Дротаверін є ефективним та корисним для покращення стану та/або лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози, розладів сечовипускання, розладів, пов'язаних з дисфункцією сечового міхура, симптомів нижнього тракту сечовипускання, пов'язаних або не пов'язаних з доброякісною гіперплазією передміхурової залози, нетримання сечовипускання, обструкції вихідного отвору сечового міхура, пов'язаної або не пов'язаної з доброякісною гіперплазією передміхурової залози, інтерстиціального циститу та надактивного сечового міхура.

Дротаверін дуже ефективно сприяє поодинокі або в поєднанні з іншими препаратами полегшенню болісного спазму при найрізноманітніших захворюваннях гастроентерологічного, урологічного, гінекологічного та/або акушерського походження і є препаратом першого вибору при невідкладній медичній допомозі. Дротаверін не маскує симптоми "гострого живота", і ця особливість дротаверіну робить його унікальним.

Спазмолітик, подібний дротаверіну, та антипростагландин, подібний мефенамічній кислоті, можуть використовуватись в якості анальгезії у жінок, яким у клініці була вставлена ВМС (внутрішньоматкова спіраль). Дротаверін зменшує біль на ранній стадії та підсилює стійкий знеболюючий ефект мефенамічної кислоти. Поєднання дротаверіну та мефенамічної кислоти є ефективним для зменшення болю під час процедури, а його дія триває довше, ніж дія парацетимольного блок-анестезії або внутрішньовенної седації.

Додавання дротаверіну до ацеклофенака забезпечує значний терапевтичний ефект у полегшенні болю, пов'язаного з первинною дисменореєю. Дротаверін продукує швидке полегшення болю завдяки антиспазматичній дії, тоді як ацеклофенак забезпечує стійкий знеболюючий ефект. Таким чином, комбінацію фіксованої дози ацеклофенака-дротаверіну з негайним вивільненням (НВ) слід вважати ефективним лікуванням первинної дисменореї, що добре переноситься.

У пацієнтів з гострим інфекційним гастроентеритом при лікуванні дротаверіну гідрохлоридом (80 мг) та парацетамолом (ПЦМ) 500 мг відбувається значне зниження болю в животі порівняно з пацієнтами, які отримували лише ПЦМ, демонструючи ефективність комбінації НВ з фіксованим дозуванням дротаверіну гідрохлориду (80 мг) та РСМ (500 мг) для поліпшення стану при болю в животі, пов'язаному з гострим інфекційним гастроентеритом.

У літературі були досліджені деякі інші можливі комбінації препаратів з дротаверіном:

У документі WO2016075617 описано, що комбінація знеболюючого та антиспазматичного препаратів, таких як, ібупрофен (400 мг) та дротаверін (80 мг), для лікування менструальних та черевних спазмів, полегшує біль, пов'язаний з менструацією та черевними спазмами.

У роботі Zhu, J. et al (2017), описано, що комбінована терапія кеторолака, диклофенака та дротаверіну є ефективною для послаблення болю у випадку гострої ниркової коліки, особливо болю внаслідок середнього та проксимального літіазу сечовідних шляхів, і що ця терапія була пов'язана зі зменшенням використання екстреної анальгезії.

Усі ці зареєстровані для продажу комбінації з дротаверіном є доступними у вигляді лікарських форм з негайним вивільненням, і в жодній з цих комбінацій не описані препарати з контрольованим вивільненням.

Спосіб введення лікарських засобів не впливає на фармакокінетичні параметри, такі як елімінація, період напіввиведення, кліренс плазми, нирковий кліренс та уявний об'єм розподілу дротаверіну, (Bolaji Oo et al., 1996). Були досліджені фармакокінетичні параметри таблеток дротаверіну 80 мг з негайним вивільненням (НВ). Елімінація препарату в основному відбувається ненирковими шляхами, оскільки нирковий кліренс становив лише 0,31 +/- 0,13 % від загального кліренсу плазми. Показник абсолютної біодоступності був змінним та залежним від конкретних суб'єктів і знаходився в діапазоні 24,5-91 % із середнім значенням 58,2 +/- 18,2 % (середнє +/- стандартне відхилення). Можна припустити, що висока різниця у показниках біодоступності дротаверіну гідрохлориду після перорального введення призводить до значних міжособистих відмінностей у терапевтичній реакції на препарат. У дослідженнях фармакокінетики та біодоступності дротаверін показав швидку абсорбцію, а саме: початок дії впродовж 12 хвилин після перорального введення таблеток з дозою 80 мг та майже 90 % абсорбцію препарату з тонкої кишки. Пікові рівні препарату в плазмі були отримані через 1-3 години, а елімінація напіввиведення становить від 7 до 11,95 години. Дротаверін, як здавалося, був дуже безпечним у токсикологічних дослідженнях, оскільки повідомлений пероральний LD50 для дротаверіну -> 1000 мг/кг маси тіла, а отже, має широкий терапевтичний діапазон (Blasco G, 1996).

У документі CN102149382 йдеться про те, що дротаверін у вільній формі або у вигляді солі є корисним для поліпшення стану та/або при лікуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози, порушеннях сечовипускання, станах, пов'язаних з дисфункцією сечового міхура, симптомів нижнього тракту сечовипускання,

які пов'язані чи не пов'язані з доброякісною гіперплазією передміхурової залози, нетримання сечі, обструкції вихідного отвору сечового міхура, інтерстиціального циститу та надактивного сечового міхура, пов'язаних або не пов'язаних з доброякісною гіперплазією передміхурової залози; де переважною сіллю дротаверіну є дротаверіну гідрохлорид. Запропоновані фармацевтичні композиції були придатними для введення пероральним або парентеральним способами і можуть бути також приготовлені для під'язичного, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, внутрішньошкірного, місцевого або ректального введення. Фармацевтичні композиції готують шляхом включення фармацевтичної добавки (добавок) у співвідношенні від 1 % масової частки до 90 % масової частки на основі ваги дротаверіну або його солі. Приклади допоміжних речовин, що використовуються для приготування твердих фармацевтичних композицій, включають, наприклад, лактозу, сахарозу, крохмаль, тальк, целюлозу, декстрин, каолін, кальцію карбонат тощо.

При приготуванні твердої композиції у вигляді таблетки діючий компонент змішується з допоміжними речовинами. Таблетки можуть бути вкриті сахарозою або іншими придатними матеріалами, або вони можуть бути оброблені таким чином, що вони мають пролонговану або відстрочену дію препарату, і вони постійно вивільняють заздалегідь задану кількість активного інгредієнта. Препарат у вигляді желатинових капсул отримують шляхом змішування діючого інгредієнта з розріджувачем і шляхом виливання отриманої суміші у м'які або тверді желатинові капсули. При приготуванні рідких композицій для перорального введення повідомляється про використання звичайного інертного розріджувача, такого як вода або рослинне масло. Наведено опис рідких композицій, що включають, на додаток до інертного розріджувача, допоміжні речовини, таких як зволожуючі речовини, суспензійні добавки, підсолоджувачі, ароматизатори, барвники та консерванти. Отримана рідка композиція може заповнюватись у капсули, виготовлені з матеріалу, що абсорбується, наприклад, з желатину. У винаході, описаному в [документі CN102149382], наведено Приклади розчинників або суспензійних середовищ, що використовуються для приготування композицій для парентерального введення, а саме, ін'єкції та супозиторії включають воду, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, бензиловий спирт, етилолеат, лецитин тощо. Приклади речовин основи, що використовуються для супозиторіїв, включають, наприклад, масло какао, емульговане масло какао, лауриновий ліпід, вітепсол. Коли композиції, наведені у [документі CN102149382], вводять людині парентеральним або пероральним способом, щоденна доза дротаверіну коливається від 15 до 250 мг; та переважно від 120 до 240 мг. Більш переважно, доза дротаверіну гідрохлориду становить 40 мг від одного до шести разів на день, або 80 мг, від одного до трьох разів на день в якості лікарської форми з негайним вивільненням. Дію дротаверіну досліджували на індукованому плато скорочення в ізолюваному м'язі-детрузорі людини. У документі CN102149382 показано, що дротаверін індукує значне, залежне від концентрації, розслаблення скорочення м'язу-детрузора людини.

Документ [EP2709599 B1] стосується стійкої фармацевтичної композиції дротаверіну гідрохлориду з негайним вивільненням для перорального введення. У документі пропонується фармацевтична композиція у вигляді м'якої капсули для перорального введення, що містить від 5 до 30 % (масова частка) дротаверіну гідрохлориду; принаймні 60 % (масова частка) рідкої суміші неіонної гідрофільної поверхнево-активної речовини та неіонної гідрофобної поверхнево-активної речовини, де неіонною гідрофільною поверхнево-активною речовиною є полісорбат 80, а неіонною гідрофобною поверхнево-активною речовиною є пропіленглікольмонокаприлат; де співвідношення маси дротаверіну гідрохлориду до рідкої суміші поверхнево-активної речовини становить від 1:3 до 1:7. У документі [EP2709599 B1] розглядається проблема з композиціями на основі желатину, яка представляє собою очевидне падіння розчинення при старінні, пов'язане з міжмолекулярним зшиванням продуктів, що містять желатин. Таке зшивання спричиняє утворення набряклої, дуже тонкої, жорсткої, гумової, водонерозчинної мембрани, також відомої як пелікула. Пелікула діє як бар'єр і обмежує вивільнення препарату. Такі препарати, як дротаверін або його фармацевтично прийнятні солі чи гідрати, мають тенденцію реагувати з желатином і індукують зшивання, завдяки якому можливість падіння розчинення під час досліджень стійкості препарату є високою. У документі [EP2709599 B1] йдеться про те, що таке зшивання желатину долається додаванням певних слабких кислот, таких як винна кислота, лимонна кислота або їхні комбінації в поєднанні з гліцином; у кількості приблизно від 0,1 до 1,0 % маси на основі формули желатинової оболонки. Крім того, в цьому документі йдеться про те, що переважна желатинова композиція для використання при побудові м'яких желатинових капсул для використання з композиціями дротаверіну включає желатин та пластифікатор (пластифікатори), подібний пропіленгліколю, а також сорбіт. Результати показують, що 100 % (масова частка) розведеного дротаверіну гідрохлориду вивільняється через 30 хвилин для таблетки NoSpra® та через 45 хвилин для композиції відповідно до документа [EP2709599 B1].

Документ [EP1200088A2] стосується анагетичної/жарознижувальної композиції з негайним вивільненням у вигляді таблетки, що включає парацетамол та дротаверіну гідрохлорид, а також фосфат кодеїну в якості активних інгредієнтів в суміші з однією або кількома органічними кислотами чи калію сорбатом в якості стабілізаторів, одним або кількома зазвичай використовуваними фармацевтичними допоміжними матеріалами. Загально використовуваними наповнювачами та основами були лактоза, манітол, сорбіт, гліданти, наприклад, магнію стеарат, стеаринова кислота та тальк, а також речовини, що сприяють дезінтеграції, наприклад, полі(вінілполі-піролідон), крохмаль, целюлоза та пігменти, наприклад, оксиди заліза (III) або органічні барвники. Фармацевтичні композиції з документа [EP1200088A2], як варіант, використовували наповнювачі типу сахариду та органічну кислоту в якості стабілізатора. Також кількість продуктів розкладання у композиціях з документа [EP1200088A2] виявилась низькою навіть після тривалого періоду часу в умовах прискорених та довгострокових тестів стійкості. Повідомлялось, що таблетки, які виробляються відповідно до документа [EP1200088A2], є стійкими з точки зору як фізичних, так і хімічних аспектів.

У індійській патентній [заявці 1625/DEL/2006] пропонується тверда пероральна фармацевтична композиція, яка містить дві терапевтично ефективні речовини і яка використовуватиметься як антиспазматична та знеболююча композиція. У заявці йдеться про те, що антиспазматичні препарати, такі як дротаверін, часто призначаються з протизапальними засобами, коли є запальний стан, пов'язаний з м'язовими спазмами. У заявці

описано, що два препарати, тобто кеторолак триметамін та дротаверіну гідрохлорид, коли вони знаходяться у складі дозованої форми у вигляді суміші, зазнають певного обсягу деградації. У заявці несумісність між препаратами була обійдена шляхом уникнення контакту між кеторолаком і дротаверіном, та шляхом отримання твердої пероральної фармацевтичної композиції у вигляді двошарової таблетки. Тверда лікарська форма також включає фармацевтично прийнятний носій, який включає один або кілька розріджувачів, зв'язувальних речовин, дезінтегрантів, глідантів та змашувальних речовин.

У документі [RU2535049C1] описано процес приготування стабілізованого дротаверіну гідрохлориду. З метою захисту дротаверіну гідрохлориду від окислювального розкладання/деградації дротаверіну гідрохлорид кристалізується у присутності стабілізуючої добавки з суміші лимонної кислоти та її натрієвої солі в кількості до 1,0 % від маси дротаверіну гідрохлориду, поданого для кристалізації. У цьому документі наведено опис методу отримання стабілізованої речовини дротаверіну гідрохлориду шляхом введення стабілізуючих добавок, який характеризується тим, що стабілізуючі добавки вводяться в реакційну масу під час процесу перекристалізації дротаверіну гідрохлориду з розчину. У документі [RU2199308C1] описано, що стабілізація дротаверіну гідрохлориду проводиться шляхом введення у розчин стабілізуючих добавок, таких як натрію сульфід, етиловий спирт тощо.

У документі [WO2019149917A1] наведено опис фармацевтичної композиції з негайним вивільненням, яка містить, у одній дозованій формі, метамізол, дротаверін та кофеїн, і характеризується тим, що метамізол у згаданій композиції присутній у формі грануляту, що містить метамізол, а дротаверін та кофеїн присутні поза гранулятом. У документі [WO2019149917A1] йдеться про те, що комбінація метамізолу, дротаверіну та кофеїну відома своїм сильним знеболюючим ефектом, і така комбінація може використовуватись у разі сильного і постійного болю та лихоманки. Крім того, комбінація знеболюючої речовини (метамізолу) з антиспазматичною речовиною (дротаверін) ефективно полегшує спастичні болі, що виникають під час мігрені, менструації, колік тощо. Третя діюча речовина (кофеїн) у цій композиції допомагає, забезпечуючи швидшу дію препарату та посилює знеболюючу дію інших речовин (метамізол та дротаверін). Усі процитовані вище документи описують препарати з негайним вивільненням, і жоден з них не стосується лікарських форм дротаверіну з контрольованим вивільненням.

У документі [OM Prakash et al., 2013], повідомлено про розробку плаваючої системи доставки плаваючих лікарських засобів, що містять дротаверін. Основна мета дослідження, про яке повідомив OM Prakash, полягала в тому, щоб розробити плаваючі таблетки дротаверіну гідрохлориду, які подовжують час перебування в шлунку на загальний час флотації, що перевищує 24 години. Це дослідження також описує використання комбінації гідрофільних (ГПМЦ) та гідрофобних (carbopol-934P) полімерів як необхідних компонентів разом з натрію карбонатом та лимонною кислотою як газотворюючих речовин для забезпечення 24-годинного профілю вивільнення лікарського засобу. Лікарська форма відповідно до цього дослідження демонструє дуже повільне розчинення з приблизно 50 % вивільненням препарату за 8 годин; 75 % вивільненням препарату за 16 годин і близько 99 % розчинення за 24 години. Це лише дослідницька робота і, схоже, вона не має промислової застосовності. Мета цієї дослідницької роботи полягала в тому, щоб збільшити час перебування препарату в шлунку, і у ній немає жодного опису життєздатної лікарської форми з контрольованим вивільненням. На основі ідей цього попереднього рівня техніки кваліфікований фахівець у цій галузі не може розробити лікарську форму дротаверіну, що має профіль контрольованого виведення тривалістю 12-24 години.

Дротаверіну гідрохлорид є дуже уразливим до окислення. Він зазнає окислювальної деградації окислювальним розкладанням до дротаверальдіну у нейтральному або лужному середовищі, тоді як після впливу світла молекула деградує до перпаріну, а потім до перпаральдіну шляхом дегідратування.

У дослідженнях сумісності було встановлено, що на хімічну стійкість твердих фармацевтичних композицій дротаверіну гідрохлориду суттєво впливають вміст води допоміжних речовин таблетування, гранул та таблеток, а також хімічний склад композиції. Відомий рівень техніки не дав жодної підказки для приготування лікарських форм дротаверіну з контрольованим вивільненням, які є хімічно стійкими. Була досліджена взаємодія дротаверіну гідрохлориду з низкою допоміжних речовин таблетування, таких як магнію стеарат (який широко використовується в таблетках), і було встановлено, що деградація дротаверіну гідрохлориду значно посилюється його лужним гідролізом, особливо в присутності води. Крім того, на хімічну нестійкість дротаверіну гідрохлориду значно впливає pH композиції, і швидкість деградації значною мірою посилювалась в присутності магнію стеарату. Розроблена лікарська форма поточного винаходу напрочуд демонструє хорошу стійкість навіть у присутності магнію стеарату і, отже, вона успішно подолати обмеження, пов'язані з додаванням магнію стеарату, про які повідомлялось на попередньому рівні техніки.

Також існує необхідність контролювати рівні вмісту води для забезпечення мінімальної деградації дротаверіну гідрохлориду в готовому продукті. Крім того, дротаверіну гідрохлорид або подібний тип молекул препарату, які є чутливими до кисню, також можуть вимагати капсуляції або спеціального покриття чи мікросередовища з інертним газом, наприклад, азотом тощо, у первинній упаковці готової продукції для подальшого поліпшення терміну придатності.

Можливо, через дуже високу сприйнятливості дротаверіну до окислювальної та гідролітичної деградації, а також з інших причин, лікарська форма дротаверіну з контрольованим вивільненням (CR) ніколи не вважалась можливою або здійсненою.

Мета будь-якої системи доставки лікарських засобів - забезпечити терапевтичну кількість препарату в організмі для досягнення, а потім підтримання бажаної концентрації лікарських засобів. Послідовна, тривала доставка лікарського засобу призводить до кращої комплаєнтності пацієнтів, оскільки пацієнти не потребують багаторазових введень препарату. Лікарські форми з контрольованим вивільненням також є безпечнішими, оскільки зменшується кількість побічних ефектів, пов'язаних з небезпечними піками в концентраціях лікарських засобів. Таким чином, існує необхідність у лікарській формі з КВ з меншою частотою прийому лікарського засобу, переважно з однією дозою на день. Зокрема, у цій галузі існує потреба у пероральній лікарській формі

дротаверину, що забезпечує контрольоване вивільнення препарату, гарантуючи при цьому швидкий початок дії. У цьому винаході пропонуються лікарські форми дротаверину або його солі, які вивільняють препарат з однієї таблетки або капсули, яку ковтають, таким чином, щоб вивільняти препарат протягом усього дня.

Один з варіантів здійснення розроблених лікарських форм поточного винаходу демонструє "двофазний профіль вивільнення" з успішним включенням "миттєвих та пролонгованих" порцій вивільнення для негайного та постійного полегшення болю.

Список літератури:

1. Bolaji OO, Onyeji CO, Ogundaini AO, Olugbade TA, Ogunbona FA. Pharmacokinetics and bioavailability of Drotaverine in humans. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1996; липень-вересень; 21 (3): 217-21.

2. Blasko G. Pharmacology, mechanism of action and clinical significance of a convenient antispasmodic agent: Drotaverine. J Am Med Assoc Ind. Physicians" Update 1998; 1:63-9.

3. Om Prakash, S Saraf, M Rahman, Neeraj Agnihotri, and Vinay Pathak. Formulation and Evaluation of Floating Drotaverine Hydrochloride Tablets Using Factorial Design. Res J Pharm, Bio and Chem Sci, 2003; жовтень-грудень; 4 (4): 546-555.

4. Zhu, J. & Cao, Y. & Yu, M.-L & Liu, C. & He, W. & Zeng, B. & Li, J. Efficacy and safety of combination therapy with Drotaverine and ketorolac versus ketorolac monotherapy for acute renal colic: A retrospective study of 322 patients. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2017; 10; 3454-3461.

У одному варіанті здійснення цей винахід пропонує лікарську форму з дротаверіном або його сіллю чи подібними діючими речовинами (вони схильні до окислювальної та гідролітичної деградації).

У іншому варіанті здійснення цей винахід пропонує стійкі лікарські форми з дротаверину або його сіллю чи подібними діючими речовинами (вони схильні до окислювальної та гідролітичної деградації) для введення один раз або двічі на день (приблизно на 12-24 години).

У іншому варіанті здійснення цей винахід пропонує стійкі лікарські форми дротаверину або його солей з контрольованим вивільненням з більш рівномірною та передбачуваною пероральною біодоступністю порівняно з лікарськими формами попереднього рівня техніки.

У іншому варіанті здійснення цей винахід пропонує методи приготування лікарських форм з контрольованим вивільненням з дротаверіном або його сіллю або подібними діючими речовинами (вони схильні до окислювальної та гідролітичної деградації).

У іншому варіанті здійснення цей винахід пропонує метод лікування симптомів шлунково-кишкових, біліарних, урологічних та/або гінекологічних розладів, що характеризуються спастичними станами гладкої мускулатури, шляхом введення лікарських форм з контрольованим вивільненням з цього винаходу.

Таким чином, у важливому аспекті цей винахід пропонує стійку лікарську форму (форми) з KB, що містить дротаверін або його солі, з дозуванням один раз або двічі на день, використовуючи підкислювачі та полімери. Вибрані полімери мають різні характеристики гідрофільності, гідрофобності, набухання, ерозії та залежної від pH розчинності, які забезпечують гнучкість у контролі вивільнення лікарських засобів. Розроблені лікарські форми з KB можна вводити у вигляді багатошарової таблетки з багатошаровим покриттям, або капсули. У деяких варіантах здійснення даного винаходу лікарські форми дротаверину з KB, описані в цьому документі, можуть вводитись дозами один раз на день, що призводить до кращої зручності та комплаєнтності пацієнтів. Вони можуть бути лікарськими формами у вигляді одношарових, двошарових або тришарових таблеток або міні-таблеток з багатошаровим покриттям або кульок або мікросфер, спресованих у вигляді таблеток MUPS (таблетки з мікрокапсул з діючою речовиною) або заповнених у капсули. Використовувані оболонки капсул можуть бути виготовлені з желатину або з матеріалів на нежелатиновій основі.

З метою ідентифікації різних параметрів для таблетованої лікарської форми були проведені випробування шару HB та шару KB (контрольоване вивільнення). Найкраща лікарська форма-прототип, що має як шар HB, так і шар KB, була вибрана на основі їх профілів розчинення. Різні концентрації супердезінтегрантів, а саме, натрію крохмалю гліколату, натрію кроскармелози та кросповідону використовувались поодиноко або в поєднанні для поліпшення вивільнення препарату з шару HB, а для розробки шару KB використовуються різні сорти полімерів поодиноко або в поєднанні в різних концентраціях.

Пероральний прийом - це найзручніший і зазвичай застосовний спосіб доставки лікарських засобів через його простоту введення, високу комплаєнтність пацієнта, ефективність витрат, найменші обмеження щодо стерильності та гнучкість у розробці дозованої форми. Дротаверін має швидкий початок дії, яка ініціює полегшення від болю протягом 12 хвилин після перорального введення. Таким чином, перевага композицій та методів цього винаходу полягає в поліпшенні лікування захворювань шляхом зміни профілів швидкості вивільнення лікарських засобів при доставці лікарського засобу, що містить дротаверін, порівняно з таблетками HB при введенні перорально. Це, в свою чергу, призведе до зменшення частоти прийому доз з трьох разів на день до одного-двох разів на день, що забезпечує більшу зручність та кращу комплаєнтність пацієнтів.

В іншому варіанті здійснення лікарські форми дротаверину з KB з цього винаходу забезпечують рівномірний та терапевтично ефективний прогнозований рівень концентрації препарату в плазмі у кровотоку протягом періоду 12-24 години, тим самим уникаючи коливань рівня препарату в плазмі, які зазвичай спостерігаються при терапії з використанням таблеток з HB. Лікарська форма з контрольованим вивільненням, що вводиться один раз на день, також зменшує добову кількість таблеток, які приймаються пацієнтами. Лікарські форми з KB, що містять дротаверін або його сіль, запропоновані цим винаходом, розробляються у такий спосіб, що достатня кількість препарату вивільняється негайно впродовж першої години для досягнення рівнів у плазмі, подібних рівням в результаті введення дозованої форми з негайним вивільненням, і таким чином, що решта препарату поступово вивільняється протягом 24 годин, щоб підтримувати концентрацію препарату в межах терапевтичного вікна. Таким чином, лікарські форми, наведені у цьому винаході, гарантують швидке та тривале вивільнення дротаверину або його солі. Лікарські форми дротаверину з KB з цього винаходу уникають коливань рівнів у плазмі зі зниженими побічними ефектами через спрощену схему прийому порівняно з рівнями, отриманими при введенні

дозованої форми з негайним вивільненням, тим самим покращуючи комплаєнтність пацієнта.

СТИСЛИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Цей винахід стосується лікарських форм з KB, що містять дротаверін або його солі чи подібну антиспазматичну речовину. Лікарські форми з даного винаходу містять дротаверін або його солі, один або кілька полімерів та одну або кілька фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, так що при введенні перорально лікарські форми вивільняють дротаверін або його солі шляхом контрольованого вивільнення (KB) протягом тривалого періоду часу (наприклад, 12-24 години). Термін "Контрольоване вивільнення", що використовується в цьому описі, застосовуватиметься до дозованих форм, матриць, частинок, покриттів, їх порцій, або композицій, які будь-яким чином змінюють вивільнення активного інгредієнта. Типи контрольованого вивільнення включають модифіковані, пролонговані, безперервні, розширені, відстрочені тощо.

У деяких аспектах цей винахід стосується лікарських форм з контрольованим вивільненням, що містять дротаверін або його сіль і вводяться один раз або двічі на день, які уникають коливань рівнів препарату в плазмі, зменшують добову кількість таблеток, які приймаються пацієнтами, та побічні ефекти, і які сприяють спрощеній схемі прийому, тим самим покращуючи комплаєнтність пацієнтів. В деяких варіантах здійснення даного винаходу лікарські форми вивільняють достатню кількість дротаверіну або його солі негайно впродовж першої години після введення для досягнення рівнів препарату у плазмі, подібних рівням, отриманим в результаті введення звичайної дозованої форми з негайним вивільненням, тим самим швидко досягаючи мінімальної ефективної концентрації (МЕК). Після цього препарат поступово вивільняється впродовж 12-24 годин, щоб підтримувати концентрацію препарату в межах терапевтичного вікна, а саме, МЕК.

В деяких варіантах здійснення лікарські форми з KB з цього винаходу використовують полімери, а саме: гіпромелозу, гідроксietилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу або їх солі, етилцелюлозу, карбоміри, метакрилові кислоти та поліетиленоксиди (неіонні полімери) поодиночі або в поєднанні, акрилові сополімери та інші допоміжні речовини для виготовлення таблеток та, як варіант, один або кілька полімерів з наведеною вище переліку для плівкового покриття пресованих таблеток.

В деяких варіантах здійснення лікарські форми з KB з цього винаходу також містять підкислювачі. Підкислювач може вибиратись, наприклад, з лимонної кислоти, фумарової кислоти, молочної кислоти, малеїнової кислоти, яблучної кислоти та винної кислоти, поодиночі або в поєднанні.

Лікарські форми з KB можуть містити інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, включаючи наповнювачі, засоби для підвищення текучості, змащувальні речовини. Додаткові інгредієнти у розроблених лікарських формах також можуть включати стабілізатори, наприклад, підкислювачі, антиоксиданти тощо.

Крім того, дротаверіну гідрохлорид або аналогічний тип молекули лікарського засобу, який є чутливим до кисню, також може вимагати капсуляції або спеціального покриття або мікросередовища з інертним газом, наприклад, азотом тощо, у первинній упаковці готового продукту для подальшого поліпшення терміну придатності. Придатні приклади препаратів, які є схильними до окислювальної деградації, вибираються, зокрема, з дротаверіну, мебеверіну, алеваріну, папаверіну та їх фармацевтично прийнятних солей.

Лікарські форми з контрольованим вивільненням (KB) доставляють препарат організму, щоб встановити терапевтично ефективний рівень активного інгредієнта у крові, і щойно рівень препарату у крові буде досягнуто, вони продовжують підтримувати постійні рівні препарату у крові впродовж тривалих періодів часу шляхом доставки препарату в організм з тією ж швидкістю, з якою організм виводить препарат. Уникаючи піків та мінімальних показників рівня активного інгредієнта у крові, пов'язаних з дозованими формами з негайним вивільненням, системи доставки лікарських засобів з контрольованим вивільненням знижують частоту несприятливих ефектів або побічних ефектів. Крім того, системи доставки лікарських засобів з контрольованим вивільненням зменшують частоту прийому доз, що призводить до зручності для пацієнта в контексті дозування та дотримання конкретних режимів дозування.

Цей винахід також описує дозовані форми з KB для дротаверіну, який має фракцію швидкого (негайного) вивільнення, яка дає можливість забезпечити достатню концентрацію препарату, дротаверіну, у крові для отримання швидкого терапевтичного ефекту, та фракцію повільного (контрольованого) вивільнення, що підтримує цей терапевтичний ефект. Таким чином, в деяких аспектах цей винахід пропонує дозовану форму з KB для дротаверіну або його солі, так що достатня кількість препарату вивільняється протягом приблизно 1 години після введення для досягнення рівнів мінімальної ефективної концентрації (МЕК), подібно дозованої формі з негайним вивільненням, а решта препарату вивільняється протягом приблизно 12-24 годин для досягнення такої терапевтичної ефективності, як у випадку дозованої форми з доставкою препарату один раз або двічі на день.

Крім того, в деяких аспектах цей винахід пропонує методи приготування лікарських форм з контрольованим вивільненням дротаверіну або його солей. Також у деяких аспектах цей винахід додатково пропонує лікарські форми з контрольованим вивільненням дротаверіну або його солей для лікування принаймні одного симптому шлунково-кишкових, біліарних, урологічних та/або гінекологічних розладів, що характеризуються спастичними станами гладкої мускулатури у суб'єкта.

В цьому документі наведені варіанти здійснення даного винаходу:

В одному варіанті здійснення цього винаходу розкривається лікарська форма з контрольованим вивільненням, що містить дротаверін або його сіль, полімер або суміш полімерів та принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, при цьому згадана лікарська форма включає щонайменше один підкислювач та антиоксиданти в кількості від 0 до 10 % за вагою.

В іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма містить від приблизно 10 до приблизно 300 мг дротаверіну або його солі.

У ще одному варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма містить дротаверін або його сіль в кількості від 15 % до 60 % (масова частка) лікарської форми.

У іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що сіль дротаверіну у лікарській формі - це дротаверіну гідрохлорид.

У ще одному варіанті здійснення цей винахід описує, що принаймні один підкислювач у лікарській формі вибирається з групи, що складається з лимонної кислоти, фумарової кислоти, молочної кислоти, малеїнової кислоти, яблучної кислоти, винної кислоти та комбінації цих кислот.

У ще одному варіанті здійснення цей винахід описує, що полімер або суміш полімерів вибирається з групи, що складається з гіпромелози, гідроксіетилцелюлози, гідроксіпропілцелюлози, гідроксіпропілметилцелюлози, карбоксиметилцелюлози, метилцелюлози, карбоксиметилцелюлози натрію або їх солей, етилцелюлози, карбомірів, метакрилових кислот, поліетиленоксидів (ПЕО) та комбінації цих речовин.

В іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що полімер - це поліетиленоксид (ПЕО).

У іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що полімер або суміш полімерів - це гідроксіпропілметилцелюлоза, що має уявну в'язкість, яка знаходиться у діапазоні приблизно 100-150000 сП, де, як варіант, полімер або суміш полімерів - це K100, K4M, K15M, K100M, E4M, E10M, Methocel K100M CR, або комбінація цих полімерів.

В іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма містить полімер з контрольованим вивільненням в кількості від 05 % до 30 % (масова частка) лікарської форми.

У ще одному варіанті здійснення цей винахід описує, що принаймні одна фармацевтично прийнятна допоміжна речовина у лікарській формі вибирається з групи, що складається з камедей, наповнювачів, засобів для підвищення текучості, змашувальних речовин, дезінтегрантів, розріджувачів, зв'язувальних речовин, глідантів та комбінації цих речовин.

В іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що у лікарській формі камеді вибираються з групи, що складається з ксантанової камеді, камеді карайї, камеді бобів ріжкового дерева, альгінової кислоти, натрію альгінату, акрилових полімерів та комбінації цих речовин; розріджувачі вибираються з групи, що складається з мікрокристалічної целюлози, лактози, дикальційфосфату, крохмалю та комбінації цих речовин; зв'язувальні речовини вибираються з групи, що складається з крохмалю, полівінілпіролідону, природної або синтетичної камеді, целюлозних полімерів та комбінації цих речовин; змашувальні речовини та гліданти вибираються з групи, що складається з тальку, колоїдного діоксиду кремнію, магнію стеарату та комбінації цих речовин; а дезінтегранти вибираються з групи, що складається з натрію крохмалю гліколяту, натрію кроскармелози та кросповідону та комбінації цих речовин.

В іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма призначена для пероральної доставки.

У ще одному варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма - це таблетка, міні-таблетка, таблетка або капсула MUPS (таблетки з мікрокапсул з діючою речовиною).

У ще одному варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма знаходиться у вигляді одношарових, двошарових, багатшарових, покритих або не покритих оболонкою таблеток, або мікросфер з багатшаровим покриттям, гранул або кульок, які можуть заповнюватись у капсули або пресуватись у таблетки.

У іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма містить порцію контрольованого вивільнення та порцію негайного вивільнення.

У ще одному варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма, як варіант, включає функціональне або нефункціональне покриття.

В іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що таблетка або капсула готуються методом вологої грануляції, сухої грануляції / ударного ущільнення або процесом прямого пресування.

У ще одному варіанті здійснення цей винахід описує, що капсула містить оболонки, виготовлені з желатину або з матеріалів на нежелатиновій основі.

В іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма вивільняє дротаверін або його сіль впродовж принаймні 24 годин.

У іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма викликає мінімальну ефективну концентрацію у плазмі суб'єкта, подібну концентрації, отриманій в результаті введення звичайної дозованої форми з негайним вивільненням, впродовж приблизно 1 години, а решта препарату поступово вивільняється впродовж періоду, що складає приблизно 12-24 години, щоб підтримувати концентрацію препарату в межах терапевтичного вікна дротаверіну.

В ще одному варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма має профіль вивільнення розчиненням *in vitro* від 25 % до 40 % через приблизно 1 годину, від 30 % до 50 % через приблизно 2 години, від 40 % до 65 % через приблизно 4 години, від 60 % до 85 % через приблизно 8 годин і не менше приблизно 85 % через приблизно 16 годин.

У одному варіанті здійснення цього винаходу розкривається лікарська форма з контрольованим вивільненням, що включає дротаверін або його сіль, полімер або суміш полімерів і принаймні одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма містить від приблизно 10 до приблизно 300 мг дротаверіну або його солі.

У ще одному варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма містить дротаверін або його солі в кількості від 15 % до 60 % (масова частка) лікарської форми.

У іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що сіль дротаверіну у лікарській формі - це дротаверіну гідрохлорид.

У ще одному варіанті здійснення цей винахід описує, що полімер або суміш полімерів у лікарській формі вибирається з групи, що складається з гіпромелози, гідроксіетилцелюлози, гідроксіпропілцелюлози, гідроксіпропілметилцелюлози, карбоксиметилцелюлози, метилцелюлози, карбоксиметилцелюлози натрію або їх солей, етилцелюлози, карбомірів, метакрилових кислот, поліетиленоксидів (ПЕО) та комбінації цих речовин.

У іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що полімер або суміш полімерів у лікарській формі - це гідроксіпропілметилцелюлоза, що має уявну в'язкість, яка знаходиться у діапазоні приблизно 100-150000 сП, де, як варіант, полімер або суміш полімерів - це K100, K4M, K15M, K100M, E4M, E10M, Methocel K100M CR, або

комбінація цих полімерів.

В іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма містить полімер з контрольованим вивільненням в кількості від 05 % до 30 % (масова частка) лікарської форми.

У ще одному варіанті здійснення цей винахід описує, що принаймні одна фармацевтично прийнятна допоміжна речовина у лікарській формі вибирається з групи, що складається з камедей, наповнювачів, засобів для підвищення текучості, змащувальних речовин, дезінтегрантів, розріджувачів, зв'язувальних речовин, глідантів та комбінації цих речовин.

В іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що у лікарській формі камеді вибираються з групи, що складається з ксантанової камеді, камеді карайї, камеді бобів ріжкового дерева, альгінової кислоти, натрію альгінату, акрилових полімерів та комбінації цих речовин; розріджувачі вибираються з групи, що складається з мікрокристалічної целюлози, лактози, дикальційфосфату, крохмалю та комбінації цих речовин; зв'язувальні речовини вибираються з групи, що складається з крохмалю, полівінілпіролідону, природної або синтетичної камеді, целюлозних полімерів та комбінації цих речовин; змащувальні речовини та гліданти вибираються з групи, що складається з тальку, колоїдного діоксиду кремнію, магнію стеарату та комбінації цих речовин; а дезінтегранти вибираються з групи, що складається з натрію крохмалю гліколяту, натрію кроскармелози та кросповідону та комбінації цих речовин.

В іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма призначена для пероральної доставки.

У ще одному варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма - це таблетка, міні-таблетка, таблетка або капсула MUPS (таблетки з мікрокапсул з діючою речовиною).

У ще одному варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма знаходиться у вигляді одношарових, двошарових, багатошарових, покритих або не покритих оболонкою таблеток, або мікросфер з багатошаровим покриттям, гранул або кульок, які можуть заповнюватись у капсули або пресуватись у таблетки.

У іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма містить порцію контрольованого вивільнення та порцію негайного вивільнення.

У ще одному варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма, як варіант, включає функціональне або нефункціональне покриття.

У іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма викликає мінімальну ефективну концентрацію у плазмі суб'єкта, подібну концентрації, отриманій в результаті введення звичайної дозованої форми з негайним вивільненням, впродовж приблизно 1 години, а решта препарату поступово вивільняється впродовж періоду, що складає приблизно 12-24 години, щоб підтримувати концентрацію препарату в межах терапевтичного вікна дротаверіну.

В ще одному варіанті здійснення цей винахід описує, що лікарська форма має профіль вивільнення розчиненням *in vitro* від 25 % до 40 % через приблизно 1 годину, від 30 % до 50 % через приблизно 2 години, від 40 % до 65 % через приблизно 4 години, від 60 % до 85 % через приблизно 8 годин і не менше приблизно 85 % через приблизно 16 годин.

В одному варіанті здійснення цей винахід описує метод приготування одношарової таблетки з контрольованим вивільненням, що містить дротаверін або його солі, метод включає:

(а) просіювання та сухе змішування дротаверіну або його солі з підкислювачем, полімером та допоміжною речовиною для отримання суміші "діюча речовина - допоміжна речовина";

(b) просіювання та змішування екстрагранулярних інгредієнтів із сумішшю "діюча речовина-допоміжна речовина" для отримання лікарської форми;

(c) пресування лікарської форми для утворення таблетки.

В одному варіанті здійснення цей винахід описує метод приготування одношарової або багатошарової таблетки, що містить дротаверін або його сіль, метод включає:

(а) просіювання та сухе змішування дротаверіну або його солі з підкислювачем, полімером та допоміжною речовиною для отримання сухої суміші;

(b) гранулювання сухої суміші із зв'язувальним розчином, що містить принаймні полівінілпіролідон та ізопропіловий спирт, для отримання гранул;

(c) сушка гранул для отримання бажаного показника "втрати під час сушки" висушених гранул;

(d) помел висушених гранул з подальшим просіюванням для отримання гранул визначеного розміру;

(e) просіювання екстрагранулярних інгредієнтів з подальшим змішуванням з гранулами визначеного розміру для отримання лікарської форми; та

(f) пресування лікарської форми для утворення таблетки.

У ще одному варіанті здійснення цей винахід описує, що метод приготування одношарової або багатошарової таблетки, що містить дротаверін або його сіль, включає покриття таблетки одним або кількома функціональними чи нефункціональними покриттями.

У варіанті здійснення цього винаходу розкривається метод лікування принаймні одного симптому шлунково-кишкових, біліарних, урологічних та гінекологічних розладів, що характеризуються спастичними станами гладкої мускулатури, наприклад, синдромом подразненого кишечника, жовчними коліками, холецистолітом, холециститом, холангітом, нирковими коліками, нефролітіазом, уретролітітіазом, пілітом, циститом, дисменореєю, неминучим абортom або тетанусом матки у суб'єкта, що потребує цього, що включає введення суб'єкту лікарської форми з цього винаходу.

В іншому варіанті здійснення цей винахід описує, що метод лікування принаймні одного симптому шлунково-кишкових, біліарних, урологічних та гінекологічних розладів, що характеризуються спастичними станами гладкої мускулатури, у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення суб'єкту лікарської форми з цього винаходу при цьому лікарська форма вводиться у вигляді у вигляді одношарових, двошарових, багатошарових, не покритих або покритих оболонкою таблеток, або мікросфер з багатошаровим покриттям, кульок або гранул у формі таблеток або капсул.

В одному варіанті здійснення цього винаходу розкривається використання лікарської форми з цього винаходу для лікування принаймні одного симптому шлунково-кишкових, біліарних, урологічних та гінекологічних розладів, що характеризуються спастичними станами гладкої мускулатури, у суб'єкта, що включає введення лікарської форми суб'єкту.

СТИСЛИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Фігура 1: На Фігурі показаний репрезентативний профіль швидкості вивільнення лікарської форми з KB дротаверіну гідрохлориду, приготовленого відповідно до цього винаходу. Профіль розчинення показаний як % вивільнення препарату дротаверіну гідрохлориду в залежності від часу (у годинах).

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Великий асортимент полімерів є доступним для лікарських форм/систем доставки препаратів з KB, разом з експертизою заявки для задоволення вимог доставки препарату конкретної лікарської форми, що допомагає розробці нових продуктів. Полімер з контрольованим вивільненням може бути одним або кількома з наступних: гіпромелоза, гідроксіетилцелюлоза, гідроксіпропілцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза або їх солі, етилцелюлоза, карбоміри, метакрилові кислоти та поліетиленоксиди (неіонні полімери), які є доступними в різних фармацевтичних ступенях чистоти і пропонують спектр властивостей KB для різних дозованих форм та методів обробки. Різні варіанти показників молекулярної ваги та хімічних заміників забезпечують незліченні способи оптимізації продуктивності лікарських форм. Кожна серія має принципово різні характеристики гідрофільності, гідрофобності, змочуваності, залежної від pH розчинності, набухання та ерозії, щоб забезпечити гнучкість у контролі основних механізмів вивільнення.

В деяких варіантах здійснення лікарські форми з KB з цього винаходу містять підкислювачі. Підкислювач може бути вибраний, наприклад, з лимонної кислоти, фумарової кислоти, молочної кислоти, малеїнової кислоти, яблучної кислоти та винної кислоти, або комбінацій цих кислот.

В деяких варіантах здійснення лікарські форми з KB з цього винаходу містять дротаверін або його солі, один або кілька гідрофільних полімерів та одну або кілька фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, так що при введенні перорально ці лікарські форми вивільняють дротаверін у контрольований спосіб впродовж тривалого періоду часу.

В деяких варіантах здійснення лікарські форми, описані в цьому документі, демонструють профіль розчинення *in vitro* дротаверіну або його солей, який при вимірюванні за допомогою методу USP II, при швидкості біля 75 об / хв, приблизно у 1000 мл, 0,1 N гідрохлориду (pH 1,2), за температури приблизно 37±0,5 °C, становитиме від приблизно 25 % до приблизно 40 % препарату, вивільненого приблизно через 1 годину, від приблизно 30 % до приблизно 50 % препарату, вивільненого приблизно через 2 години, від приблизно 40 % до приблизно 65 % препарату, вивільненого приблизно через 4 години, та від приблизно 60 % до приблизно 85 % препарату, вивільненого приблизно через 8 годин, і не менш, ніж (NLT) приблизно 85 % через приблизно 16 годин. В деяких варіантах здійснення даного винаходу лікарська форма вивільняє достатню кількість препарату дротаверіну, що дозволяє отримати достатню концентрацію препарату в крові для створення швидкого терапевтичного ефекту, а згодом забезпечує рівномірне та повільне вивільнення препарату впродовж приблизно 16 годин, і потім вона підтримує цей ефект приблизно на протязі 24 годин. Отже, в деяких варіантах цей винахід пропонує дозовану форму модифікованого вивільнення, яка могла б вивільняти близько 20 % препарату впродовж приблизно 1 години, а залишок в розмірі близько 80 % буде звільнений після цього, щоб забезпечити терапевтичний ефект на протязі приблизно 24 годин як у випадку дозованої форми з доставкою препарату один раз або двічі на день.

В деяких варіантах здійснення даного винаходу дозована форма з контрольованим вивільненням для перорального введення містить полімери поліетиленоксиди (ПЕО) з низькою молекулярною масою поодиночі або в поєднанні з гідроксіпропілметилцелюлозою (ГПМЦ) з неіонним полімером та іншими допоміжними речовинами для утворення таблеток та, як варіант, з одним або кількома полімерами, що не абсорбуються через шлунково-кишковий тракт.

Таким чином, в деяких варіантах здійснення лікарські форми з KB з цього винаходу включають наступне:

- Дротаверін або його солі, в кількості від приблизно 10 до приблизно 300 мг, наприклад, від приблизно 40 до приблизно 240 мг. Дротаверін переважно присутній у кількості, придатної для введення доз один раз або двічі на день.

- Один або кілька активних інгредієнтів, які є подібними типами молекул препарату в тому, що вони є чутливими до окислювальної деградації. Необмежувальні приклади препаратів, схильних до окислювальної деградації, включають дротаверін, мебеверін, алеварін, папаверін та їх фармацевтично прийнятні солі.

- Дезінтегранти/супердезінтегранти, а саме, натрію крохмалю гліколят, натрію кроскармелоза та кросповідон можуть бути вибрані поодиночі або в поєднанні для поліпшення вивільнення ліків з шару НВ.

- Поліетиленоксид (ПЕО) як неіонний гомополімер етиленоксиду (реєстраційний номер CAS 25322-68-3). ПЕО є хімічно схожим на поліетиленгліколь, але має високу молекулярну масу в межах від 100000 до 7 мільйонів г/моль. Фармацевтичні сорти ПЕО можуть мати унікальні властивості, наприклад, неіонний, гідрофільний та термопластичний характер з високим рівнем набухання. ПЕО - це безпечні, нетоксичні полімери, які не абсорбуються через шлунково-кишковий тракт. ПЕО має граничне значення за класифікацією IID (База даних неактивних інгредієнтів) близько 543,9 мг на одну таблетку для пероральних застосувань.

- "Гідрофільний полімер контрольованого вивільнення" може бути вибраний, наприклад, з однієї або кількох похідних целюлози, вибраних з гідроксіпропілметилцелюлози, гідроксіетилцелюлози, гідроксіпропілцелюлози, карбоксиметилцелюлози, метилцелюлози, натрійкарбоксиметилцелюлози; та камедей, вибраних з ксантанової камеді, камеді карайї, камеді бобів ріжкового дерева, альгінової кислоти та натрію альгінату і акрилових полімерів. Гідроксіпропілметилцелюлоза може представляти собою, наприклад, доступні комерційні вироби, такими як продукти преміального класу Metocel®, що мають певні значення уявної в'язкості, наприклад, значення в'язкості, що складають приблизно 100-150000 cP (2 % у воді за температури 20 °C), наприклад, K100, K4M,

K15M, K100M, E4M, E10M; значення в'язкості в межах від 80000-120000 сП (2 % у воді за температури 20 °С), наприклад, Metocel® K100M CR. Було відмічено, що кількість гідрофільного полімеру на одиницю дози дротаверину або його солі відіграє головну роль у характеристиках вивільнення препарату з лікарської форми. Кількість гідрофільного полімеру контрольованого вивільнення може становити приблизно від 05-30 % масової частки на одиницю маси дозованої форми.

- Лікарські форми можуть містити інші речовини для затримки вивільнення, включаючи гідрофобні полімери, разом з комбінацією одного або кількох гідрофільних полімерів. Однак лише гідрофільні полімери поодиноці можуть також використовуватись для отримання лікарських форм з контрольованим вивільненням з бажаними характеристиками, досягнутими лікарськими формами, наведеними в цьому документі.

- Лікарські форми з контрольованим вивільненням можуть також містити "фармацевтично прийнятні допоміжні речовини", вибрані, наприклад, з одного або кількох розріджувачів, зв'язувальних речовин, змащувальних речовин та глідантів.

- Зокрема, розріджувач може бути обраний, наприклад, з однієї або кількох наступних речовин: мікрокристалічна целюлоза, лактоза, дікальційфосфат та крохмаль.

- Зв'язувальна речовина може бути вибрана, наприклад, з однієї або кількох наступних речовин: крохмаль, полівінілпіролідон, натуральна або синтетична камедь та целюлозні полімери.

- Змащувальні речовини та гліданти можуть бути вибрані, наприклад, з однієї або кількох наступних речовин: тальк, колоїдний кремнієвий діоксид та магнію стеарат.

- Для захисту дротаверину гідрохлориду від окислювальної деградації розроблені лікарські форми містять підкислювачі.

- Підкислювач може бути вибраний, наприклад, з однієї або комбінації наступних речовин: лимонна кислота, фумарова кислота, молочна кислота, малеїнова кислота, яблучна кислота та винна кислота.

- Антиоксидант може бути вибраний, наприклад, з однієї з наступних речовин або з комбінації цих речовин: бутилгідроксіанізол (БГА), бутилгідрокситолуол (БГТ), натрію метабісульфіт, натрію тіосульфат, пропілгалат, аскорбінова кислота та цистеїн.

В деяких варіантах лікарські форми дротаверину або його солей з КВ можуть бути отримані у вигляді таблетки, кульки, мікросфери або капсули. Таблетка може бути таблеткою без оболонки, таблеткою, вкритою оболонкою або міні-таблетками. Наприклад, лікарські форми з КВ можуть бути одношаровою матричною таблеткою двошаровими, тришаровими або багатошаровими таблетками з функціональним або нефункціональним покриттям чи без такого покриття. Функціональне плівкове покриття - це покриття, яке має безпосередній вплив на вивільнення АФІ (активного фармацевтичного інгредієнта) твердої пероральної дозованої форми (наприклад, таблетки, капсули, гранули або мікросфери), приклади включають дисперсію етилцелюлози з розчинним полімером або дисперсію на основі полімерів, які не абсорбуються через шлунково-кишковий тракт, з водорозчинними інгредієнтами. В той же час нефункціональне плівкове покриття безпосередньо не впливає на вивільнення АФІ. Приклади включають дисперсію плівкового покриття на основі ГПМЦ з ароматизатором або без нього для підвищення прийнятності препаратів з гірким смаком, таких як дротаверин. Таблетку можна готувати методом вологої грануляції, сухої грануляції / ударного ущільнення або використовуючи процес прямого пресування.

Вхідна сировина вибирається таким чином, щоб гарантувати, що є мінімальний рівень вільної води, яка може бути згубною, спричиняючи деградацію дротаверину гідрохлориду. Процес виробництва, особливо процес вологої грануляції, потребує досліджень, які можуть бути проведені для регулювання рівнів залишкового вмісту вологи у готовій лікарській формі.

В деяких варіантах пресовані таблетки можуть бути вкриті відповідними композиціями, що утворюють плівку.

На основі властивостей таблеток дротаверину з КВ, відомих в цій галузі техніки, теоретична, але дотепер не реалізована схема вивільнення препарату, що описує характеристики біодоступності та фармакокінетичні властивості для "дозованої дротаверину 'один раз на день'", виглядала б таким чином:

Час (години)	% вивільнення (Діапазон)
1	25-40
2	30-50
4	40-65
8	60-85
16	Не менш, ніж 85

Винахідники цього винаходу провели кілька випробувань лікарських форм, що містять полімер КВ, наповнювач та інші допоміжні компоненти поодиноці або комбінації та спробували процес виготовлення методом сухої та вологої грануляції, щоб отримати описані вище лікарські форми дротаверину або його солі з КВ. Початкові експерименти проводились з лікарськими формами у вигляді одношарових та двошарових таблеток. Однак, незважаючи на проведення декількох випробувань, було дійсно дуже важко контролювати профіль вивільнення відповідно до теоретичної схеми вивільнення, що є очевидним, виходячи з інформації, наведеної у наступних Таблицях 1 та 2 для одношарових таблеток та таблицях 3 та 4 для двошарових таблеток.

Таблиця 1

Лікарські форми у вигляді одношарових таблеток, приготовлені з використанням різних виробничих процесів

№ серії лікарського	DTV-01	DTV-02	DTV-03	DTV-04	DTV-05	DTV-09
---------------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

засобу						
Виробничий процес	Ударне ущільн. (DG)	Ударне ущільн. (DG)	Ударне ущільн. (DG)	Вологе гранул. (IPA)	Вологе гранул. (IPA)	Вологе гранул. (IPA)
Матеріал	Відсоток (%)					
Дротаверину гідрохлорид	26.7	26.7	26.7	26.7	26.7	53.3
Polyox WSR 303		50	45		15	
ГПМЦ Methocel K 15 M	-	-	-		15	10
Polyox WSR 301				20		14.9
МСС	45	-	10	23.3	18.3	11.1
ГПМЦ Methocel K 100 М	27.3	22.3	17.3	20	15	
PVP K-30				4	4	6
IPA						
МСС				5	5	3.3
Колоїдний діоксид кремнію	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.7
Змашувальна речовина						
Магнію стеарат	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.7

Таблиця 2

Профіль вивільнення розчиненням для лікарських форм у вигляді одношарових таблеток з Таблиці 1

Профіль вивільнення розчиненням						
Час (Цільове вивільнення)	%	%	%	%	%	%
№ серії лікарського засобу	DTV-01	DTV-02	DTV-03	DTV-04	DTV-05	DTV-09
1 година (25-40 %)	7	5	6	6	6	10
2 години (30-50 %)	12	8	9	11	10	18
4 години (40-65 %)	26	18	16	23	19	38
8 годин (60-85 %)	61	40	40	54	37	73
16 годин (Не менш, ніж 85 %)	100	100	100	100	100	100

Таблиця 3

Лікарські форми у вигляді двошарових таблеток

Компонент	№ серії лікарського засобу (масова доля у %)				
	DTV-15	DTV-42	DTV-45	DTV-56	DTV-57
Лікарський засіб	36	40	40	40	40
Полімер KB	45	36	22.5	13	29
Наповнювач	14	15	26	37	21
Зв'язувальна речовина	4.7	5	6	5	4
Засіб для підвищення текучості	0.5	1	1	1	1
Дісінтегрант	-	1	1.5	3	3
Стабілізатор	-	2	3	1	2
Барвник	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02

Таблиця 4

Профіль вивільнення розчиненням для лікарських форм у вигляді двошарових таблеток з Таблиці 2

Час (години)	Діапазон цільового вивільнення (%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
№ серії лікарського засобу		DTV-15	DTV-42	DTV-45	DTV-56	DTV-57
1	25-40	36	24	25	20	20
2	30-50	45	40	39	33	32
4	40-65	59	41	47	45	41
8	60-85	93	51	53	63	59
16	Не менш, ніж 85 %	100	66	70	86	84

Згодом невелика кількість з цих таблеток випробувальних серій була піддана умовам прискореного старіння та оцінювались на аналіз профілів домішок. Для розуміння характеристик хімічної деградації лікарських форм з

КВ прототип лікарської форми був підданий "дослідженням примусової деградації", і результати представлені у наведеній нижче Таблиці 5. Було відмічено, що у зразках, підданих умовам прискореного старіння, були виявлені невідомі домішки з рівнями близько 2-3 % масової частки. Отже, з метою розробки стійких лікарських форм з КВ та бажаним профілем були проведені дослідження властивостей препарату дротаверину як субстанції-кандидата для використання у виробництві готових препаратів для визначення деяких ключових фізико-хімічних властивостей, таких як розчинність, розкладання, кількісний склад та параметри пов'язаних з ними речовин, а також характеристики стійкості лікарських засобів тощо.

Таблиця 5

Характеристики хімічної деградації запропонованої лікарської форми з КВ, підданої "дослідженням примусової/прискореної деградації"

№ серії лікарського засобу	DTV-042		DTV-042		DTV-042		DTV-042	
Стан	КОНТРОЛЬНИЙ ЗРАЗОК		Деградація у КИСЛОТНОМУ середовищі		Деградація в ЛУЖНОМУ середовищі		Деградація в ПЕРОКСИДНОМУ середовищі	
Назва домішки	ВТУ (відносна тривалість утримання)	Мас. частка %	ВТУ	Мас. частка %	ВТУ	Мас. частка %	ВТУ	Мас. частка %
Дротаверін Амін	Жодних домішок не спостерігалось							
Дротаверін Кислота								
Дротаверін Амід								
Дротаверладін	1.67	0.02	1.67	0.03	1.67	1.08	1.66	0.91
Окрема невідома домішка з найвищим вмістом		0.20		0.20		0.20		3.15
Всього домішок		0.51		0.76		1.89		24.58

Результати дослідження були найбільш дивними. З огляду на те, що дротаверін є сприйнятливим до окислювальної та гідролітичної деградації, передбачалось, що додавання антиоксиданту підвищить його стабільність. Однак додавання антиоксиданту покращило стабільність лише незначною мірою. І, навпаки, на крайній подив винахідників, додавання підкислювача спричинило значне поліпшення стійкості, що призвело до появи лікарської форми дротаверину з контрольованим вивільненням. Дослідження демонструє, що включення невеликої кількості антиоксиданту для отримання стійких лікарських форм з КВ є корисним для того, щоб уникнути окислювальної деградації дротаверину або його солі чи діючих речовин, схильних до окислювальної/гідролітичної деградації. Крім того, результати свідчать про те, що додавання підкислювача поодинокі або в поєднанні з незначною кількістю антиоксидантів також допомагає розробити стійку лікарську форму з КВ для дротаверину та його солі.

Винахідники цього винаходу з подивом виявили, що стійких дозованих форм з КВ дротаверину або його солі зі зниженим показником деградації (та таких, що мають 12-24 годин тривалості профілю вивільнення) можна досягти лише з додаванням підкислювача та без додавання або з додаванням незначної кількості антиоксиданту. Винахідники також розробили різні лікарські форми з КВ у вигляді одношарових або багатошарових таблеток; таблеток MUPS, таблеток з покриттям та без покриття, у вигляді мікросфер або міні-таблеток, якими заповнюються капсули. Ці розроблені таблетки можуть бути вкриті нефункціональним або функціональним покриттям. Оболонки капсул створюються на основі желатину або нежелатинового полімеру. Лікарські форми з цього винаходу можуть бути таблетками або капсулами, що містять порції негайного та подовженого вивільнення, демонструючи двофазний профіль вивільнення препарату. Це гарантує миттєву біодоступність, подібну до біодоступності таблеток з НВ, що особливо бажано у випадку пацієнтів, які страждають від болевих станів. Порція НВ містить суміш допоміжних речовин та стабілізаторів та відповідної кількості діючої речовини, дозволяючи дію з негайного вивільнення, подібну до дії таблеток з НВ, разом з порцією КВ препарату, що містить відповідну кількість полімерів, допоміжних речовин та стабілізаторів, що перемежуються з відповідною порцією діючої речовини, забезпечуючи вивільнення лікарського засобу контрольованим способом протягом 12-24 годин.

Цей винахід пропонує лікарську форму з контрольованим вивільненням, що містить дротаверін або його сіль, принаймні один підкислювач та полімер або суміш полімерів разом із фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, при цьому згадана лікарська форма фактично не містить антиоксидантів. Антиоксидант може бути присутнім в кількості від 0 до 10 % (масова частка) лікарської форми.

Ілюстративні лікарські форми з цього винаходу наведені в Таблиці 6 з відсотковим діапазоном відповідних інгредієнтів згідно розроблених лікарських форм.

Таблиця 6

Ілюстративні лікарські форми з цього винаходу

Компонент	Діапазон - масова частка
Діюча речовина	15-60
Наповнювач	13-55
Барвник	0.1-0.6
Стабілізатор	0.5-10
Зв'язувальна речовина	3-9
Дізінтегрант	0.5-8
Засіб для підвищення текучості	0.2-1.5
Змашувальна речовина	0.2-2
Полімер KB	5-30

Розроблені лікарські форми з KB були приготовлені у різних дозованих формах, а саме, таблетках або капсулах, приготовлених шляхом прямого змішування, прямого пресування, технології на основі сухої грануляції або вологої грануляції. Для виробничого процесу вологої грануляції грануюча рідина може бути водно-спиртовою або безводною грануючою рідиною, а саме, спиртовими розчинниками.

Метод приготування одношарової таблетки з контрольним вивільненням, що містить лікарську форму дротаверину або його сіль, включає (а) просіювання та сухе змішування активних інгредієнтів з підкислювачем, полімером та допоміжною речовиною для отримання суміші "діюча речовина-допоміжна речовина"; (b) просіювання та змішування екстрагранулярних інгредієнтів із сумішшю "діюча речовина-допоміжна речовина", отриманою на етапі (а); (с) пресування лікарської форми з етапу (b) для формування таблетки.

Метод підготовки одношарової або багатошарової таблетки, що містить дротаверін або його сіль, метод, включає: (а) просіювання та сухе змішування діючих інгредієнтів з підкислювачем, полімером та допоміжною речовиною для отримання сухої суміші; (b) грануляційна суха суміш перемішується за допомогою зв'язувального розчину що включає принаймні полівінілпіролідон та ізопропіловий спирт для отримання гранул; (с) сушка гранул для отримання бажаного показника "втрати під час сушки" висушених гранул; (d) помел висушених гранул з подальшим просіюванням для отримання гранул визначеного розміру; (е) просіювання екстрагранулярних інгредієнтів з подальшим змішуванням з гранулами, отриманими на етапі "d"; (f) пресування лікарської форми з етапу (е) для формування таблетки.

Наступні необмежувальні приклади додатково ілюструють лікарські форми з KB для дротаверину або його солі та процес створення таких лікарських форм.

ПРИКЛАД 1:

Лікарські форми з KB для дротаверину, приготовлені у вигляді "Одношарових" таблеток методом прямого пресування наступним чином:

Інгредієнт	Мас. частка у %
Сухе змішування	
Дротаверину гідрохлорид	26.7
Неіонний полімер полі(етиленоксид) (Polyox WSR 301)	10
Водорозчинний полімер полі(етиленоксид) з високою молекулярною масою (Polyox WSR 303)	45
МСС	17.3
Екстрагранулярний інгредієнт	
Колоїдний діоксид кремнію	0.5
Магнію стеарат	0.5

ПРИКЛАД 2:

Лікарська форма з KB для дротаверину, приготовлена у вигляді "Одношарових" таблеток методом вологої грануляції наступним чином:

Інгредієнт	Мас. частка у %
Сухе змішування	
Дротаверину гідрохлорид	26.67
ГПМЦ К 15	15
ГПМЦ К 100	10
Polyox WSR 303	20
МСС	18.3
Приготування зв'язувального розчину	
IPA	У достатній

	кількості
PVP K 30	4
Екстрагранулярний інгредієнт	
MCC	5
Колоїдний діоксид кремнію	0.5
Магнію стеарат	0.5

ПРИКЛАД 3:

Лікарська форма з КВ для дротаверіну, приготовлена у вигляді "Двошарових" таблеток методом вологої грануляції:

Інгредієнт	Двошарова таблетка	
	Порція з НВ	Порція з КВ
	Мас. частка у %	Мас. частка у %
Сухе змішування		
Дротаверіну гідрохлорид	54.55	52.94
ГПМЦ К 100	-	17.65
Polyox WSR 301	-	17.65
Натрію крохмалю гліколят	3.64	-
MCC	31.8	5.88
Діамантовий синій	0.2	-
Приготування зв'язувального розчину		
ІРА	У достатній кількості	У достатній кількості
PVP K 30	4.5	3.53
Екстрагранулярний інгредієнт		
MCC	4.5	1.47
Колоїдний діоксид кремнію	0.5	0.44
Магнію стеарат	0.5	0.44

ПРИКЛАД 4:

Лікарська форма з КВ для дротаверіну, приготовлена у вигляді "Двошарових" таблеток методом вологої грануляції:

Інгредієнт	Двошарова таблетка	
	Порція з НВ	Порція з КВ
	Мас. частка у %	Мас. частка у %
Сухе змішування		
Дротаверіну гідрохлорид	40	40
ГПМЦ К 100	-	22.44
Polyox WSR 303	-	22.44
Натрію крохмалю гліколят	4.8	-
MCC	42	7.56
Діамантовий синій	0.2	
Приготування зв'язувального розчину		
ІРА	У достатній кількості	У достатній кількості
PVP K 30	6	4.67
Екстрагранулярний інгредієнт		
MCC	6	2
Колоїдний діоксид кремнію	0.6	0.44
Магнію стеарат	0.6	0.44

ПРИКЛАД 5:

Лікарська форма з КВ для дротаверіну, приготовлена у вигляді "Двошарових" таблеток методом вологої грануляції:

Інгредієнт	Двошарова таблетка	
	Порція з НВ	Порція з КВ
	Мас. частка у %	Мас. частка у %
Сухе змішування		
Дротаверіну гідрохлорид	46.67	37.78
ГПМЦ К 100	-	22.44
Polyox WSR 303	-	22.44
Натрію крохмалю гліколят	4.8	-
MCC	35.3	9.78
Діамантовий синій	0.2	-

Приготування зв'язувального розчину		
IPA	У достатній кількості	У достатній кількості
PVP K 30	6	4.67
Екстрагранулярний інгредієнт		
МСС	6	2
Колоїдний діоксид кремнію	0.6	0.44
Магнію стеарат	0.6	0.44

Як варіант, пресована таблетка може бути вкрита речовинами функціонального та нефункціонального покриття.

ПРИКЛАД 6:

Лікарська форма з КВ для дротаверіну, приготовлена у вигляді "Двошарових" таблеток методом вологої грануляції (дозування 60 мг)

Інгредієнт	Двошарова таблетка	
	Порція з НВ	Порція з КВ
	мг	мг
Сухе змішування		
Дротаверіну гідрохлорид	15	45
ГПМЦ К 100	-	25
Polyox WSR 303	-	25
Натрію крохмалю гліколят	2	-
МСС	16	9
Діамантовий синій	0	
Приготування зв'язувального розчину		
IPA	У достатній кількості	У достатній кількості
PVP K 30	2	5
Екстрагранулярний інгредієнт		
МСС	2	2
Колоїдний діоксид кремнію	0.2	0.5
Магнію стеарат	0.2	0.5

ПРИКЛАД 7:

Лікарська форма з КВ для дротаверіну, приготовлена у вигляді "Двошарових" таблеток методом вологої грануляції (дозування 120 мг)

Інгредієнт	Двошарова таблетка	
	Порція з НВ	Порція з КВ
	мг	мг
Сухе змішування		
Дротаверіну гідрохлорид	30	90
ГПМЦ К 100	-	50
Polyox WSR 303	-	50
Натрію крохмалю гліколят	4	-
МСС	32	17
Діамантовий синій	0.2	
Приготування зв'язувального розчину		
IPA	У достатній кількості	У достатній кількості
PVP K 30	5	11
Екстрагранулярний інгредієнт		
МСС	5	5
Колоїдний діоксид кремнію	0.4	1
Магнію стеарат	0.4	1

ПРИКЛАД 8:

Лікарська форма з КВ для дротаверіну, приготовлена у вигляді "Двошарових" таблеток методом вологої грануляції (дозування 180 мг)

Інгредієнт	Двошарова таблетка	
	Порція з НВ	Порція з КВ
	мг	мг
Сухе змішування		
Дротаверіну гідрохлорид	45	135
ГПМЦ К 100	-	76
Polyox WSR 303	-	76
Натрію крохмалю гліколят	5	-

МСС	47	26
Діамантовий синій	0	
Приготування зв'язувального розчину		
ІРА	У достатній кількості	У достатній кількості
PVP К 30	7	16
Екстрагранулярний інгредієнт		
МСС	7	7
Колоїдний діоксид кремнію	1	2
Магнію стеарат	1	2

ПРИКЛАД 9:

Лікарська форма з КВ для дротаверіну, приготовлена у вигляді "Двошарових" таблеток методом вологої грануляції (дозування 240 мг).

Інгредієнт	Двошарова таблетка	
	Порція НВ	Порція КВ
	мг	мг
Сухе змішування		
Дротаверіну гідрохлорид	60	180
ГПМЦ К 100	-	100.96
Polyox WSR 303	-	100.96
Натрію крохмалю гліколят	7.2	-
МСС	63.2	34
Діамантовий синій	0.32	
Приготування зв'язувального розчину		
ІРА	У достатній кількості	У достатній кількості
PVP К 30	9	21
Екстрагранулярний інгредієнт		
МСС	9	9
Колоїдний діоксид кремнію	0.8	2
Магнію стеарат	0.8	2

ПРИКЛАД 10:

Гранули лікарської форми з КВ для дротаверіну, приготовлені методом вологої грануляції (дозування 240 мг).

Інгредієнти	Порція НВ (у мг)	Порція КВ (у мг)
Внутрішньогранулярний матеріал		
Дротаверіну гідрохлорид	75.00	165.00
Натрію крохмалю гліколят	7.00	
МСС	35.70	133.60
ГПМЦ К 100М	-	54.00
ГПМЦ К 4М	-	54.00
Колоїдний діоксид кремнію	-	2.00
Барвник	0.20	-
Приготування зв'язувального розчину		
Лимонна кислота	3.60	8.40
ІРА	У достатній кількості	У достатній кількості
PVP К 30	9.00	25.00
Екстрагранулярний матеріал		
МСС	18.00	5.00
Колоїдний діоксид кремнію	0.45	1.00
Барвник	0.15	
Магнію стеарат	0.90	2.00

ПРИКЛАД 11:

Гранули лікарської форми з КВ для дротаверіну, приготовлені методом вологої грануляції (дозування 240 мг).

Інгредієнти	Порція НВ (у мг)	Порція КВ (у мг)
Внутрішньогранулярний матеріал		
Дротаверіну гідрохлорид	60.00	180.00
Натрію крохмалю гліколят	7.00	-
МСС	23.40	186.10
ГПМЦ К 100М	-	38.40
ГПМЦ К 4М	-	38.40
Колоїдний діоксид кремнію	-	2.00
Барвник	0.20	-

Натрію метабісульфіт	0.90	2.1
Приготування зв'язувального розчину		
ІРА	У достатній кількості	У достатній кількості
PVP K 30	9.00	25.00
Екстрагранулярний матеріал		
МСС	18.00	5.00
Колоїдний діоксид кремнію	0.45	1.00
Барвник	0.15	-
Магнію стеарат	0.90	2.00

ПРИКЛАД 12:

Гранули лікарської форми з КВ для дротаверину, приготовлені методом вологої грануляції (дозування 240 мг).

Інгредієнти	Порція НВ (у мг)	Порція КВ (у мг)
Внутрішньогранулярний матеріал		
Дротаверину гідрохлорид	60.00	180.00
Натрію крохмалю гліколят	7.20	-
МСС	60.80	29.50
ГПМЦ К 100М	-	100.96
Polox WSR 303	-	100.96
Колоїдний діоксид кремнію	-	2.00
Барвник	0.20	-
Натрію метабісульфіт	1.50	4.5
Приготування зв'язувального розчину		
ІРА	У достатній кількості	У достатній кількості
PVP K 30	9.00	21.00
Екстрагранулярний матеріал		
МСС	9.45	7.08
Колоїдний діоксид кремнію	0.80	2.00
Барвник	0.15	-
Магнію стеарат	0.90	2.00

ПРИКЛАД 13:

Гранули лікарської форми з КВ для дротаверину, приготовлені методом вологої грануляції (дозування 240 мг).

Інгредієнти	Порція НВ (у мг)	Порція КВ (у мг)
Внутрішньогранулярний матеріал		
Дротаверину гідрохлорид	60.00	180.00
Натрію крохмалю гліколят	7.00	-
МСС	24.30	188.20
ГПМЦ К 100М	-	38.40
ГПМЦ К 4М	-	38.40
Колоїдний діоксид кремнію	-	2.00
Барвник	0.20	-
Приготування зв'язувального розчину		
ІРА	У достатній кількості	У достатній кількості
PVP K 30	9.00	25.00
Екстрагранулярний матеріал		
МСС	18.00	5.00
Колоїдний діоксид кремнію	0.45	1.00
Барвник	0.15	-
Магнію стеарат	0.90	2.00

ПРИКЛАД 14:

Гранули лікарської форми з КВ для дротаверину, приготовлені методом вологої грануляції (дозування 240 мг).

Інгредієнти	Порція НВ (у мг)	Порція КВ (у мг)
Внутрішньогранулярний матеріал		
Дротаверину гідрохлорид	75.00	165.00
Натрію крохмалю гліколят	7.00	-
МСС	34.80	131.50
ГПМЦ К 100М	-	54.00
ГПМЦ К 4М	-	54.00
Колоїдний діоксид кремнію	-	2.00
Барвник	0.20	-
Натрію метабісульфіт	0.9	2.1

Приготування зв'язувального розчину		
Лимонна кислота	3.6	8.4
ІРА	У достатній кількості	У достатній кількості
PVP K 30	9.00	25.00
Екстрагранулярний матеріал		
МСС РН	18.00	5.00
Колоїдний діоксид кремнію	0.45	1.00
Барвник	0.15	
Магнію стеарат	0.90	2.00

ПРИКЛАД 15:

Гранули лікарської форми з КВ для дротаверину, приготовлені методом вологої грануляції (дозування 240 мг).

Інгредієнти	Порція НВ (у мг)	Порція КВ (у мг)
Внутрішньогранулярний матеріал		
Дротаверину гідрохлорид	75.00	165.00
Кросповідон	10.00	
МСС	31.80	131.50
ГПМЦ К 100М	-	80.00
ГПМЦ К 4М	-	28.00
Колоїдний діоксид кремнію	-	2.00
Барвник	0.20	-
Натрію метабісульфіт	2.0	2.1
Приготування зв'язувального розчину		
Малеїнова кислота	2.5	8.4
ІРА	У достатній кількості	У достатній кількості
PVP K 30	15.00	25.00
Екстрагранулярний матеріал		
МСС	12.00	5.00
Колоїдний діоксид кремнію	0.45	1.00
Барвник	0.15	
Магнію стеарат	0.90	2.00

ПРИКЛАД 16:

Гранули лікарської форми з КВ для дротаверину, приготовлені методом вологої грануляції (дозування 240 мг).

Інгредієнти	Порція НВ (у мг)	Порція КВ (у мг)
Внутрішньогранулярний матеріал		
Дротаверину гідрохлорид	75.00	165.00
Кросповідон	10.00	
МСС	31.80	131.50
ГПМЦ К 100М	-	50.00
ГПМЦ К 4М	-	58.00
Колоїдний діоксид кремнію	-	2.00
Барвник	0.20	-
Бутилгідрокситолуол	1.0	2.1
Приготування зв'язувального розчину		
Винна кислота	3.5	8.4
ІРА	У достатній кількості	У достатній кількості
PVP K 30	15.00	25.00
Екстрагранулярний матеріал		
МСС	12.00	5.00
Колоїдний діоксид кремнію	0.45	1.00
Барвник	0.15	
Магнію стеарат	0.90	2.00

ПРИКЛАД 17:

Гранули лікарської форми з КВ для дротаверину, приготовлені методом вологої грануляції (дозування 240 мг).

Інгредієнти	Порція НВ (у мг)	Порція КВ (у мг)
Внутрішньогранулярний матеріал		
Дротаверину гідрохлорид	75.00	165.00
Кросповідон	10.00	
МСС	31.80	131.50
ГПМЦ К 100М	-	50.00
ГПМЦ К 4М	-	58.00

Колоїдний діоксид кремнію	-	2.00
Барвник	0.20	-
Бутилгідроксітолуол	1.0	2.1
Приготування зв'язувального розчину		
Винна кислота	3.5	8.4
IPA	У достатній кількості	У достатній кількості
PVP K 30	15.00	25.00
Екстрагранулярний матеріал		
MCC	12.00	5.00
Колоїдний діоксид кремнію	0.45	1.00
Барвник	0.15	
Магнію стеарат	0.90	2.00

ПРИКЛАД 18:

Таблетки MUPS (таблетки з мікрокапсул з діючою речовиною) лікарської форми з KB для дротаверіну (дозування 240 мг).

Таблетки MUPS	
Інгредієнти	Кількість на одиницю (у мг)
Дротаверіну гідрохлорид	240.00
ГПМЦ	12.00
Полісорбат-80	12.00
Лимонна кислота	6.00
Тальк	5.00
Цукрові сфери 355-425 мкм	80.00
Дисперсія для покриття з етилцелюлози	20.00
Мікрокристалічна целюлоза (MCC)	173.00
Магнію стеарат	4.00
Колоїдний діоксид кремнію	4.00

ПРИКЛАД 19:

Капсули лікарської форми з KB для дротаверіну з мікросферами KB (дозування 240 мг).

Капсули з мікросферами KB	
Інгредієнти	Кількість на капсулу (у мг)
Дротаверіну гідрохлорид	240.00
ГПМЦ	12.00
Полісорбат-80	12.00
Фумарова кислота	5.00
Бутилгідроксіанізол	3.00
Тальк	5.00
Цукрові сфери 355-425 мкм	80.00
Дисперсія для покриття з етилцелюлози	20.00
Крохмаль	15.00
Стеаринова кислота	4.00
Колоїдний діоксид кремнію	4.00

Профіль розчинення in vitro

Лікарські засоби цього винаходу проілюстровані, проте не обмежуються прикладами, наведеними в цьому документі. Репрезентативний профіль швидкості вивільнення препарату для ілюстративної лікарської форми з цього винаходу зображено на Фігурі 1. Розроблена лікарська форма оцінюється для отримання "профілю розчинення In vitro" з використанням методу USP II, при 75 об/хв, у 1000 мл, 0,1 N HCl (pH 1,2), за температури $37 \pm 0,5$ °C. Виявляється, що профіль вивільнення розчиненням лікарської форми з KB з цього винаходу in vitro становить від приблизно 25 % до приблизно 40 % препарату, вивільненого приблизно через 1 годину, приблизно від 30 % до 50 % препарату, вивільненого приблизно через 2 години, від приблизно 40 % до приблизно 65 % препарату, вивільненого приблизно через 4 години, та від приблизно 60 % до приблизно 85 % препарату, вивільненого приблизно через 8 годин, а NLT (не менше ніж) приблизно 85 % приблизно через 16 годин.

Хімічна стійкість:

Домішки у нових лікарських засобах, наприклад, продукти деградації лікарських речовин або продукти реакції лікарської речовини з допоміжною речовиною та/або системою закупорювання первинної упаковки, разом називаються "продуктами деградації". Зазвичай, домішки, присутні в новій лікарській речовині, не повинні

контролюватись або визначатись в новому препараті, якщо тільки вони також не є продуктами деградації.

Цей винахід пропонує стійкі лікарські форми з KB для дротаверину або його солі або для подібних діючих речовин, схильних до окислювальної / гідролітичної деградації. Розроблені лікарські форми мають поліпшену хімічну стійкість, при цьому рівні окремих невідомих домішок становлять менше 0,2 % масової частки (відповідно до чинних на даний момент глобально прийнятих стандартів для лікарських засобів)

Необмежувальні переваги лікарських форм з KB з цього винаходу:

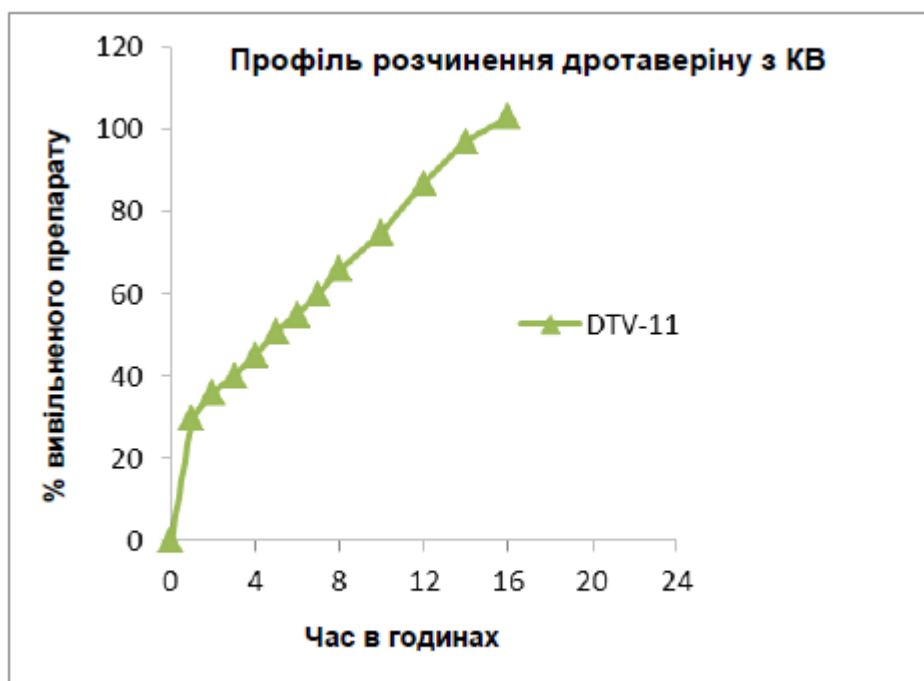
1. Лікарські форми з KB для дротаверину, розроблені за допомогою обширних випробувань та розробки ефективних співвідношень для полімерів, зв'язувальних речовин, допоміжних речовин в порівнянні з діючою речовиною, досягають цільової швидкості вивільнення препарату від однієї прийнятої дозованої форми та досягають підтримки цільової MEK впродовж приблизно 24 годин.

2. Описані в цьому документі лікарські форми з KB розроблені з метою досягнення негайного початку дії та стійкого профілю вивільнення препарату. Наприклад, достатня (терапевтична) кількість препарату дротаверину вивільняється приблизно через 1 годину після введення для досягнення рівнів у плазмі, подібних рівням, отриманим після введення дозованої форми з негайним вивільненням, а решта препарату поступово вивільняється протягом 12-24 годин для підтримки концентрації препарату в межах терапевтичного вікна.

3. Лікарські форми з KB для дротаверину можуть бути розроблені у вигляді одношарових або багатошарових таблеток або міні-таблеток з багатошаровим покриттям, мікросфер або кульок, якими заповнюються капсули.

4. Лікарські форми дротаверину здатні виготовлятися шляхом прямого пресування, сухої грануляції, вологої грануляції або методом обробки псевдозрідженого шару.

Інші варіанти здійснення даного винаходу будуть очевидними для тих, хто має кваліфікацію в цій галузі, з урахуванням опису та практики реалізації варіантів здійснення, описаних в цьому документі. Передбачається, що опис винаходу та приклади вважаються лише ілюстративними, при цьому справжній обсяг та суть винаходу вказується наступними пунктами формули винаходу. Крім того, у тих місцях, де у цій заявці перераховуються етапи методу або процедури в певному порядку, можливо, або навіть доцільно за певних обставин, змінювати порядок, в якому виконуються деякі етапи; також передбачається, що конкретні етапи методу чи процедури, викладені нижче у цьому документі, не повинні тлумачитись як обумовлені порядком, якщо тільки така обумовленість безпосередньо не вказується у формулі винаходу.



Фіг. 1