(19) **RU** (11) **2 128 499** (13) **C1**

(51) МПК[6] **A 61 K 9/00, 9/22, A 61 J 3/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: **95113481/14, 23.12.1993**

(30) Приоритет: **23.12.1992 IT BO 92A000455**
24.06.1993 IT BO 93A000294
12.11.1993 IT BO 93A000460

(46) Дата публикации: **10.04.1999**

(56) Ссылки: **1. EP 0467743 A1, 22.01.92. 2. SU 1837868 A3, 30.08.93. 3. GB 1317400 A, 16.05.73. 4. EP 0080341 A2, 01.06.83. 5. US 3822252 A, 27.08.74. 6. EP 0015381 A2, 17.09.80.**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: **22.06.95**

(86) Заявка PCT:
IT 93/00136 (23.12.93)

(87) Публикация PCT:
WO 94/14421 (07.07.94)

(98) Адрес для переписки:
103735, Москва, ул.Ильинка, 5/2, Союзпатент

(71) Заявитель:
Сайтек С.Р.Л. (IT)

(72) Изобретатель: **Джузеппе Мотта (IT)**

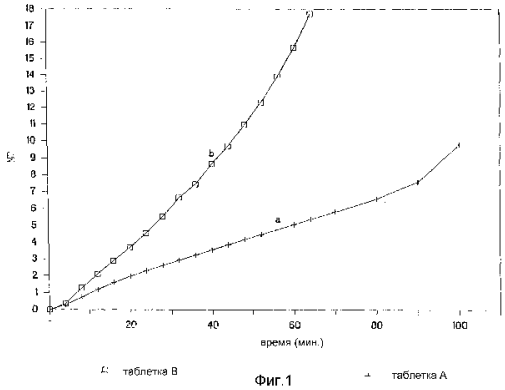
(73) Патентообладатель:
Сайтек С.Р.Л. (IT)

RU 2128499 C1

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФОРМ С КОНТРОЛИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА И ФОРМЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ ДАННЫМ СПОСОБОМ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области химико-фармацевтической промышленности. Способ изготовления фармацевтических форм с контролированным высвобождением действующего вещества включает механическое или электромеханическое воздействие на смесь, состоящую из одного или более наполнителей и одного или более активных ингредиентов, совместимых между собой и с указанными наполнителями, в течение точно определенного времени и в пределах широкой области частот для получения таблеток, матриц или одно- или многослойных пленок. Указанные формы могут быть необязательно измельчены для получения гранулята или порошка. Предложены также формы, полученные указанным способом. Способ является более эффективным, поскольку позволяет получить либо быстрое, либо медленное, но всегда контролируемое выделение вещества. Причем полученные формы не вызывают негативных побочных эффектов. 3 с. и 16 з.п. ф-лы, 6 ил.



Фиг.1

RU 2128499 C1

(19) **RU** (11) **2 128 499** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **A 61 K 9/00, 9/22, A 61 J 3/00**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 95113481/14, 23.12.1993

(30) Priority: 23.12.1992 IT BO 92A000455
24.06.1993 IT BO 93A000294
12.11.1993 IT BO 93A000460

(46) Date of publication: 10.04.1999

(85) Commencement of national phase: 22.06.95

(86) PCT application:
IT 93/00136 (23.12.93)

(87) PCT publication:
WO 94/14421 (07.07.94)

(98) Mail address:
103735, Moskva, ul.Il'inka, 5/2, Sojuzpatent

(71) Applicant:
Sajtek S.R.L. (IT)

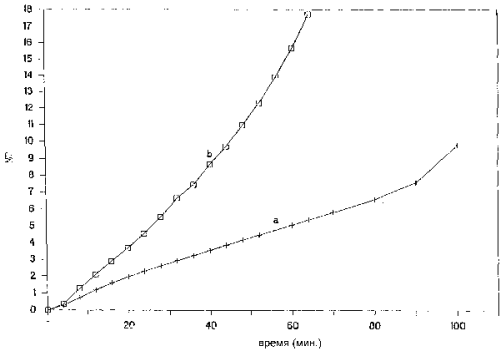
(72) Inventor: Dzhuzeppe Motta (IT)

(73) Proprietor:
Sajtek S.R.L. (IT)

(54) METHOD OF PREPARING PHARMACEUTICAL FORMS EXHIBITING CONTROLLED RELEASE OF ACTIVE COMPONENT AND FORMS OBTAINED BY THIS METHOD

(57) Abstract:

FIELD: chemical-pharmaceutical industry. SUBSTANCE: method involves mechanical or electromechanical effect on a mixture consisting of one or more vehicles and one or more active components. Components are compatible and process is carried out for definite time at limits of broad frequency region for preparing tablets, matrices or mono- or multilayer films. Indicated forms can be optionally ground for preparing granulate or powder. Invention proposes forms obtained by indicated method also. Method ensures to obtain or more rapid either slower but always controlled release of an active component. Obtained forms do not cause negative adverse effects. EFFECT: improved method of preparing. 19 cl, 6 dwg, 3 ex



Фиг.1

RU 2128499 C1

RU 2128499 C1

Данное изобретение относится к усовершенствованному способу получения фармацевтических форм с контролированным высвобождением активного ингредиента и формам, полученным данным способом. Более точно, оно относится к способу получения фармацевтических форм с замедленным или быстрым высвобождением активного ингредиента, причем указанное замедленное или быстрое высвобождение достигается подбором соответствующего наполнителя(телей) для смешения с лекарством(ами) и механической или электромеханической обработкой полученной таким образом смеси в течение точно установленного времени в пределах широкой области частот. Данное изобретение относится также к формам, полученным данным способом, которые могут вводиться орально, локально или парентерально и которые могут также применяться в ветеринарии или агропромышленной отрасли для высвобождения растительных гормонов, пестицидов, ароматических веществ, консервантов.

Контролированное высвобождение активного ингредиента из содержащей его фармацевтической формы широко известно. В общем случае, указанные системы содержат один или более наполнителей, которые модулируют высвобождение, действуя как дезинтегрирующие агенты или как солюбилизаторы, смачивающие агенты и т. д. и/или один или более полимерных материалов, действующих как наполнители или барьеры, ограничивающие высвобождение и обладающие способностью контролировать скорость высвобождения терапевтического агента. Указанные наполнители должны быть логически совместимыми с активным ингредиентом и местом его применения, должны быть стабильны в месте применения и обладать способностью реагировать с активным ингредиентом и биологическими жидкостями для обеспечения требуемого контроля высвобождения. Они должны быть также легкодоступными, недорогими. Таким образом, очевидно, что изыскание более сложных наполнителей, адаптированных к различным требованиям, в настоящее время продолжается. Это обусловлено как разнообразием и иногда сложностью используемых лекарств, так и требованием получения более сложных и надежных фармацевтических форм.

Например, в заявке US-A-28228206 описываются дискретные, свободно текущие частицы, каждая из которых включает внутреннее ядро из по меньшей мере одного витамина, растворимого в жировых веществах, причем указанное ядро покрыто оболочкой вещества, не растворимого в жирах и выбранного из группы, включающей белок, камедь, углеводы и пектин, которые в свою очередь покрыты веществом, выбранным из группы, включающей жиры и воски с температурой плавления 45 - 95 °C.

В заявке GB-A-1044572 фармацевтическая композиция, обеспечивающая пролонгированное высвобождение лекарства в желудочно-кишечный тракт, включающая множество пеллет с лекарственным средством, произвольно покрытых оболочкой из жирных кислот, которая содержит насыщенную жирную кислоту или смесь насыщенных жирных кислот, содержащих от 12 до 22 атомов углерода в молекуле, причем покрытие модифицировано инертным порошком, который служит для образования каналов или пор в сплошной покрывающей оболочке.

В заявке US-A-4341759 описываются гранулы, содержащие фармацевтически активное вещество и по меньшей мере один фармацевтически неактивный компонент, регулирующий высвобождение, указанные гранулы имеют ядро и внешний слой, содержащий по меньшей мере одно активное вещество и по меньшей мере одно неактивное вещество, регулирующее выделение вещества в течение периода времени, достаточного для измельчения указанного единичного слоя до образования на каждом ядре гранул с размером 0,3 - 2 мм.

Заявка US-A-4572833 относится к способу получения фармацевтической композиции для орального применения с контролированным высвобождением действующего вещества, в которой отдельные частицы содержат частицы активного ингредиента, высвобождение которого регулируется посредством покрытия частиц по существу водонерастворимым, но вододифундирующим покрытием, контролирующим высвобождение, способ включает применение на частицах, содержащих активное вещество, пленкопокрывающей смеси, включающей растворитель, пленкообразующее вещество, растворенное в растворителе, и гидрофобное вещество, по существу диспергированное в пленкопокрывающей смеси в расплавленном, но недиссоциированном состоянии, причем пленкопокрывающая смесь применяется при температуре выше температуры плавления гидрофобного вещества.

В документе US-A-3078216 описывается получение фармацевтической композиции для орального применения с пролонгированным высвобождением действующего вещества, включающая множество гранул лекарственного средства, размеры которых по существу составляют от 12 до 80 меш и которые покрыты слоем водонерастворимого частично усваиваемого гидрофобного материала, при этом толщина покрытия изменяется непосредственно с размером частиц, посредством чего при оральном применении гранулы очень маленького размера быстро высвобождают лекарственное средство, а с увеличением размера гранул высвобождение лекарственного средства становиться все более и более медленным.

Способ получения лекарственного препарата с замедленным высвобождением действующего вещества описывается в публикации US-A-3922339. Способ включает (1) смешение лекарственного средства с необходимыми инертными материалами, (2) смачивание смеси достаточным количеством жидкого материала, служащего связующим веществом при уплотнении, (3) сжатие мокрой смеси посредством экструзии для образования "спагеттиподобного" материала, (4), сушку и просеивание экструдированного материала до получения частиц требуемого размера, (5) опрыскивание частиц раствором пленкообразующего материала, (6)

RU 2128499 C1

RU 2128499 C1

опудривание опрысканных частиц порошком и сушку с получением герметичного покрытия на частицах, (7) покрытие частиц раствором наполнителя для получения на частицах покрытия, растворимого в брюшной полости.

В заявке US-A-3432593 патентуются гранулы, капсулы или таблетки, содержащие активное лекарственное средство, адсорбированное на сложном коллоидном магниево-алюминиевом силикате. Отдельные гранулы могут кроме того снабжаться одним или более подходящими покрытиями, замедляющими высвобождение действующего вещества, каждое из которых имеет предопределенный период высвобождения.

Кроме того, некоторые детали способа получения фармацевтических форм с контролированным высвобождением активного вещества сообщаются, например в патентах США 3137630 и 3492397, а также в заявке EP-A-123470.

Из всего, что было указано выше, ясно, что способ контролированного высвобождения широко применяется и изучается, но попытки внести новые улучшения продолжают предприниматься. В общем случае, способы, используемые для имеющихся в распоряжении матриц активного ингредиента шарообразной формы, включают сжатие под давлением, гранулирование, экструзию и процесс образования пленочного покрытия.

Однако каждый из вышеуказанных способов имеет множество недостатков. Так сухое сжатие применимо только с подходящими материалами и требует использования специфических наполнителей, которые не всегда совместимы с возможным терапевтическим применением, оно является достаточно сложным и требует оснащения дорогостоящим оборудованием. При мокром гранулировании лекарства и наполнители подвергаются вредному воздействию воды и температуры, этот процесс является длительным и дорогим и обычно требует применения связующих агентов, которые могут влиять на биоусвояемость лекарства.

При образовании пленочного покрытия действующее вещество и наполнители также подвергаются неблагоприятному воздействию нагревания, воды и других растворителей; он требует значительных временных и денежных затрат. Экструзия осуществима только для материалов, которые способны приобретать пластичность под действием повышенной температуры и таким образом подвергает активный ингредиент и наполнитель длительному и возможно нежелательному нагреванию.

Следует по меньшей мере подчеркнуть, что кинетика высвобождения действующего вещества из форм с контролированным высвобождением не всегда является оптимальной. Часто указанное высвобождение является фактически очень медленным или очень быстрым, то есть не поддается регулированию. Указанные лекарственные препараты, таким образом, не лишены недостатков, при которых необходима высокая скорость их введения, что может приводить к значительным колебаниям их концентрации в ткани и крови и к токсическому воздействию, возникающему вследствие превышения дозы. В других случаях может наблюдаться нехватка терапевтического действия, возникающая вследствие неудовлетворительной кинетики высвобождения или низкой восприимчивости пользователя, которая проявляется в отсутствии действия лекарства, когда указанное лекарство используется слишком часто и неблагоприятно для пациента или вызывает негативные побочные эффекты вследствие высокой концентрации лекарства в организме больного.

Были предприняты попытки решить по меньшей мере частично все эти проблемы при помощи использования ультразвуковой энергии. Так в EP-A-0467743 описывается способ сжатия порошкообразной смеси, при котором нетермопластичный продукт смешивают с термопластичным и полученную таким образом смесь подвергают воздействию ультразвуком с давлением. Полученные таким образом таблетки, обладающие адсорбирующей способностью, могут пропитываться ароматизирующим веществом и применяться на коже или на адсорбирующей ленте, которая может пропитываться лекарством.

В заявке US-A-4657543 описывается способ доставки биологически активного вещества до места применения, указанный способ включает стадии смешения биологически активного вещества с биосовместимой полимерной композицией с получением смеси, формирование указанной смеси в твердые полимерные матрицы шарообразной формы, имплантирование указанной полимерной матрицы in vivo в предопределенное место применения таким образом, что имплантированная матрица находится в жидкой фазе, и воздействие на указанную имплантированную твердую полимерную матрицу ультразвуковой энергией в течение предопределенного периода времени для кавитации указанной твердой полимерной матрицы с быстрым сжатием с последующим распределением жидкости или твердого вещества, окружающего указанную твердую полимерную матрицу, посредством чего контролируется скорость высвобождения указанного биологически активного вещества из указанной матрицы через конкретный период времени, причем скорость высвобождения изменяется в течение указанного периода времени.

И наконец, в работе US-A-4779806 описывается способ получения композиции для доставки лекарства, который включает введение указанной композиции в полимерную матрицу, окружающую указанную композицию и полимерную матрицу с жидкой средой, и воздействие на указанную полимерную матрицу ультразвуковой энергией в течение предопределенного периода времени при частоте получения кавитации указанной полимерной матрицы для высвобождения указанной композиции из указанной матрицы регулированным образом в течение конкретного периода времени.

Во всех приведенных выше литературных ссылках контролированное высвобождение лекарства почти всегда означает замедленное высвобождение, которое позволяет лекарству, подлежащему высвобождению, медленно проникать в организм. В обоих последних указанных

RU 2128499 C1

RU 2128499 C1

патентах США ультразвуковая энергия используется позже для получения кавитации полимерной матрицы, в этом случае также достигается замедленное высвобождение и требуется имплантация матрицы in vivo и ее разложение для достижения необходимого высвобождения. Известно также, что кавитация имеет ряд недостатков, главным из которых является потеря эффективности и риск для здоровья.

Таким образом, предметом данного изобретения является устранение недостатков, указанных выше, и разработка усовершенствованного способа получения фармацевтических форм с контролированным высвобождением активного ингредиента. В частности, предметом данного изобретения является разработка фармацевтических форм, из которых активный ингредиент мог бы выделяться медленно или быстро, но контролированным образом в зависимости от выбора наполнителей, и которые можно было бы получать просто без применения растворителей или без применения длительного нагревания, и которые можно было бы использовать с большинством лекарственных средств, применяемых в настоящее время как в обычных композициях, так и в композициях с контролированным высвобождением.

Эта цель может быть достигнута при помощи механической и электромеханической обработки с частотой от 1 кГц до 2 МГц смеси, включающей активный ингредиент и один или более наполнителей, подобранных таким образом, чтобы получить форму, стабильную для способов введения, перечисленных выше.

Данное изобретение предлагает усовершенствованный способ получения фармацевтических форм для орального, локального или парентерального введения с контролированным высвобождением активного ингредиента, причем указанная форма включает смесь, состоящую из подобранных наполнителей и одного или более активных ингредиентов, совместимых между собой и с указанными наполнителями, отличающийся тем, что один или более наполнителей смешивают с одним или более активными ингредиентами, совместимыми между собой и с указанными наполнителями, и полученную таким образом смесь подвергают механической или электромеханической обработке в течение точно установленного времени с частотой от 1 кГц до 2 МГц для получения матрицы, таблетки или одно- или многослойной пленки, которая способна выделять активный ингредиент в желудке, в кишечнике или при контакте с кожей или в жидкости организма медленно или быстро, но регулированным способом.

Если это необходимо, матрица, таблетка или одно- или многослойная пленка может подвергаться измельчению в соответствии с известными способами с получением пеллет или гранул с диаметром 2,5 мм, которые могут заключаться в обычные капсулы, и как таковые, они являются пеллетами или гранулами, способными высвобождать активный ингредиент, содержащийся в них, медленно или быстро, но всегда контролированным образом.

Еще одним предметом данного изобретение являются также фармацевтические формы, полученные таким образом, и их применение в организме человека или в ветеринарной области оральным, локальным или парентеральным способом, или их применение в агропромышленной области для контролированного высвобождение, например, пестицидов, растительных гормонов, ароматических веществ и т.п.

Частота механической или электромеханической обработки, применяемая на практике для данного изобретения, заключается в области от 1 кГц до 2 МГц.

Механическое или электромеханическое воздействие обычно применяется в течение короткого промежутка времени, как правило, в течение от 1/10 до 20 секунд. В зависимости от продолжительности и частоты воздействия изготавливают таблетки или матрицы с диаметром 2 - 15 мм или одно- или многослойные пленки с размером от 4 мм до 30 см, при этом толщина каждой формы будет заключаться в области от 0,1 до 10,0 мм. Толщина будет зависеть от действующего лекарственного средства, необходимой продолжительности высвобождения и примененного наполнителя(лей). Как указано ранее, таблетки, матрица или одно- или многослойная пленка может в конечном счете затем обрабатываться для уменьшения размера (измельчение) и получения гранул с диаметром большинства частиц 2,5 мм, которые затем вводят в твердые желатиновые капсулы или пластырь и которые обладают способностью выделять активный ингредиент медленно или быстро, поскольку они более растворимы, чем обычные порошки, содержащие это же лекарственное средство, и отсутствует ограничение дозы. Фармацевтическая композиция в виде гранулята или в форме порошка имеет огромное преимущество в том, что она может быть предложена производителем каждому, кто намеревается получать фармацевтические формы различных типов (таблетки, капсулы, суспензии и т.п.).

Кроме того, для введения в твердые желатиновые капсулы порошки и грануляты можно подвергать технологической обработке с получением различных композиций, что хорошо известно специалистам, и это не окажет значительного влияния на конечную стоимость продукта.

Очевидно, что улучшения, достигнутые с вспомогательными фармацевтическими формами, которые составляют предмет данного изобретения, заслуживают внимания. Действительно, нет необходимости изменять обычные методологии, такие как мокрое или сухое гранулирование, пленкообразование и т.д., для получения необходимого высвобождения лекарственного средства. Согласно способу данного изобретения фактически достаточно только выбрать активный ингредиент(ы) и затем подвергнуть его полному механическому или электромеханическому воздействию. Указанный термин означает любое сжимающее действие, направленное главным образом перпендикулярно обрабатываемой поверхности (хотя это не обязательно), которое обеспечивает уменьшение объемной

RU 2128499 C1

RU 2128499 C1

плотности, кратковременное нагревание, изменения или взаимное проникновение кристаллических решеток активных ингредиентов и наполнителей. Под механической или электромеханической обработкой подразумевают процессы, которые способны обеспечить получение энергии с такой частотой, как например частота ультразвуковой энергии, а также все процессы сжатия и сдавливания, которые могут быть получены при частотах, заключенных в указанных выше пределах. Как описывается ранее, продукт полученный таким образом, может в конечном итоге измельчаться и применяться в форме порошка или гранулята.

Неожиданно было найдено, что в зависимости от примененного наполнителя может достигаться замедленное или быстрое, но контролированное выделение лекарственного средства. Таким образом, применяя, например, хорошо известные полимеры, можно получить замедленное высвобождение, в то время как подбором другого наполнителя можно достичь значительно более быстрого высвобождения. Наглядными примерами указанных наполнителей, позволяющих получить быстрое высвобождение, являются твердые сахара и циклодекстрины. Предпочтительными сахарами являются, например, лактоза, фруктоза, мальтоза, арабиноза и сахароза и циклодекстрины, выбранные из группы, включающей альфа-циклодекстрин, бета-циклодекстрин, гамма-циклодекстрин или их производные или смеси. Наглядными примерами биологически активных веществ, которые могут быть равномерно распределены в матрице, подвергающейся механической или электромеханической обработке, являются: витамины, белки, антибиотики (такие как тетрациклины, пенициллины, кефалоспорины (cephalosporins), диуретики, лекарственные средства седативного действия, анальгетики, бронхолитические средства, каротеноиды, блокирующие средства, противовоспалительные средства, вещества антидепрессивного действия, антидиабетические средства, липиды, антигипотенсивные средства, сосудиорасширяющие вещества, сосудосужающие вещества, гормоны, стероиды, антигистаминные средства, противокашлевые средства, алкалоиды, аминокислоты, жаропонижающие средства, антибактериальные агенты, амфетамины (amphetamins), снотворные средства, транквилизаторы, симфатомиметики (symphatomimetics), барбитураты (barbiturics), средства борьбы с болезнью Паркинсона, противомалярные средства, противоспазматические средства, некоторые офтальмические лекарственные средства местного применения и т.д., а также интерферон, антигены, антитела, полисахариды, факторы роста, противоопухолевые агенты, фитогормоны, пестициды, феромоны, ароматические вещества, консерванты и т.д.

Типичными примерами подходящих лекарственных средств являются: дексаметазон, преднизолон, изопротеренол, пропранолол, кодеин, атрофин, гиосциамин (hyoscyamin), морфолин, стрептомицин, кортизон, изосорбид-5-мононитрат, амобарбитал, скополамин, теофиллин, эфедрин, урапидил (urapidil), кетопрофен, парацетамол, индометацин, дилтиазем (diltiazem), диацерин (diacerhein), фенилпропаноламин и желчные кислоты (biliary acids).

Полимеры или сополимеры, применимые для изготовления матрицы, которые могут использоваться в единственном числе или в любой смеси, включают все полимеры, уже применяемые в композициях с контролированным высвобождением, например целлюлозу и ее производные, полиамиды, акриловые полимеры, сложные полиэфиры, поливинилпирролидон, крахмал, полиэтиленгликоли, полистирол, поливиниловый спирт, полимерные производные мирицилового и стеарилового спирта, поливинилацетат, полибутадиены, поливинилформаль, поливинилбутираль, винилхлорид-винилацетат сополимер, винилхлорид-пропиленвинилацетат сополимер и любую их смесь. Данное изобретение не ограничивает перечень применяемых полимеров или активных ингредиентов.

Для оценки эффективности новой композиции, которая является предметом данного изобретения, изготавливают таблетки диаметром 6 мм и толщиной 4 мм, каждая из которых содержит водорастворимое вещество и водонерастворимое лекарственное средство. Сначала выполняют опыт по определению возможности разложения активного ингредиента: таблетки, полученные механическим или электромеханическим воздействием на смеси наполнитель/лекарство, испытывают в опыте in vitro на скорость высвобождения в водной среде. Во всех оцененных случаях высвобожденный активный ингредиент полностью сохраняет не измененное состояние. Исследования под микроскопом позволяют установить гомогенность распределения лекарственного средства в матрице. Кроме того, кристаллографические и термографические испытания показывают наглядно химико-физические взаимодействия и сетчатое проникновение, которое не достигается другими способами сжатия, обычно применяемыми в фармацевтической области. Аналогичные результаты наблюдаются в большинстве других продуктов, полученных данным способом.

Для дальнейшей оценки эффективности новых композиций, соответствующих данному изобретению, изготавливают таблетки с диаметром 11 мм и толщиной 4 мм, причем каждая таблетка содержит водорастворимые наполнители и активные ингредиенты с различной растворимостью в воде. Таблетки затем измельчают с получением пеллет диаметра от 0,9 до 1,2 мм. Сначала определяют любой ли активный ингредиент подходит; для этого порошок, полученный электрообработкой, подвергают проверке для определения скорости выделения in vivo в водную среду. Активный ингредиент остается полностью неизменным во всех проведенных опытах, что составляет 99,5%. Исследования под электронным микроскопом позволяют увидеть равномерное распределение лекарства в матрице (фиг. 5) данного изобретения в сравнении с распределением в

RU 2128499 C1

RU 2128499 C1

стандартной таблетке (фиг. 6).

Далее устанавливают, что скорость высвобождения может модифицироваться добавлением небольшого количества вещества, обладающего способностью модифицировать гидрофильно-липофильность композиции смеси активный ингредиент/наполнитель. Указанные вещества могут выбираться из группы, содержащей полиэтиленгликоль, жирные кислоты и их соли, тальк, парафины, воски, гидрогенизированные жиры, желатин, аравийскую камедь, агар, альбумин, глутен и триглицериды. Без высказывания какой-либо теории полагают, что указанные добавки в процессе механического или электромеханического воздействия плавятся и образуют твердое вещество вокруг матрицы, модифицируя таким образом в значительной степени скорость проникновения в воду и, следовательно, скорость растворения и биоусвояемости лекарства.

Следовательно, кинетика высвобождения может регулироваться изменением количества и/или природы полимерных материалов и/или наполнителей, примененных для получения матрицы. Относительные соотношения композиции, подлежащей механическому или электромеханическому воздействию, могут модифицироваться в широких пределах в зависимости от активного ингредиента, подлежащего введению в композицию, или необходимому действию. В общем случае, активный ингредиент может присутствовать в количестве, которое будет высвобождаться через контролированные промежутки времени, в соответствии с предопределенными необходимыми скоростями, которые зависят от начальной концентрации активного ингредиента в матрице и уровня механического или электромеханического воздействия, которому она подвергается. Приемлемые пропорции для данного изобретения могут составлять от 30 до 75% (вес.) активного ингредиента и приблизительно от 70 до 25% (вес.) наполнителя(лей) до 100% (вес.) конечной системы.

Очевидно также, что любой квалифицированный специалист может изменять данное изобретение, используя другие лекарства или различные вещества для получения синтетических матриц. Все эти изменения следует рассматривать как часть области данного изобретения, которая определена в прилагаемой формуле данного изобретения.

Для демонстрации эффективности использованного метода проведено сравнение фармацевтических форм данного изобретения и фармацевтических форм, изготовленных обычным сжатием. Результаты будут обсуждаться в примерах, приведенных ниже, и показаны на чертежах. Пояснения к фиг. 1 - 4 приводятся в примерах, фиг. 5 - микрофотография части таблетки, состоящей из смеси наполнителя + активный ингредиент, изготовленной на аппарате Korsch, сжимающая сила 5000 кг/см ^{2}; фиг. 6 - микрофотография композиции такого же состава, как и на фиг. 5, но изготовленной согласно способу данного изобретения.

Свойства форм, представляющих предмет данного изобретения, показаны с помощью приведенных ниже примеров. Так как примеры приведены только для иллюстративных целей, они не могут рассматриваться как ограничивающие область данного изобретения. Все %, приведенные в примерах, являются весовыми процентами, если не указано другого наименования.

Пример 1. Данный пример показывает увеличение скорости растворения активного ингредиента, содержащегося в твердой композиции, предназначенной для орального введения.

Смесь, содержащая 68% высушенной, свободно текущей лактозы, предназначенной для прямого прессования, 30% индометацина (диаметр частиц: 60% - менее 85 мкм; 98% - менее 105 мкм), 1% талька и 1% стеарата магния, подвергается гомогенизированию в мельнице марки Turbula T2C.

Указанную смесь далее делят на две части, одна из которых подвергается сжатию в компрессоре с давлением 35 000 Н/см ^{2} (Korsch EKO), в результате чего получают таблетки с диаметром 11 мм весом 350 мг (таблетка А). Другую часть обрабатывают согласно данному изобретению (таблетка В, частота 30 кГц, энергия 400 Дж). Измерение прочности таблеток на аппарате фирмы Monsanto показало 5 кг для таблетки А и 7,5 кг для таблетки В.

Обе таблетки А и В подвергаются испытанию на растворимость in vitro в колонке ламинарного потока, работающей по принципу открытого цикла при использовании буферного раствора с pH 7,4 в качестве растворяющей среды (скорость истечения 12,5 мл/мин при 37°С).

Кривые a и b на фиг. 1 показывают количество индометацина, выделенного в раствор (мг) в зависимости от времени для таблеток А и В соответственно (каждая точка указанных графиков показывает среднюю величину, полученную из пяти опытов). Как видно из указанного графика, для композиции, изготовленной согласно данному изобретению, может быть получено более чем 100-кратное увеличение скорости растворения (100%-ный ускоритель).

Пример 2. В данном примере описывается получение гранулята с пролонгированным высвобождением действующего вещества. Смесь, содержащую 68% Eudragit RPL, предназначенного для прямого прессования, 30% безводного теофиллина и по 1% талька и стеарата магния, после измельчения в мельнице Turbula T2C делят на две равные части. Первую часть сжимают при помощи аппарата марки Korsch EKO давлением 40000 Н/см^2, в результате получают таблетки с диаметром 11 мм и весом 400 мг + 4,5% (таблетка А).

Вторую часть порошка обрабатывают в соответствии с данным изобретением, в результате получают таблетки весом 400 мг + 3% и диаметром 11 мм каждая, потребляя энергию 400 Дж (таблетка В).

Прочность измеряют так же, как и в примере 1 (5 кг + 2%).

Таблетки обоих видов А и В раздельно трансформируют в гранулят при помощи гранулятора марки Euweka TG 11, оба гранулята просеивают на вибрационном сите,

RU 2128499 C1

RU 2128499 C1

собирая фракции с диаметром 100 и 150 мкм упомянутых гранулятов A и B соответственно.

На фиг. 2 представлены кривые растворения (кумулятивный % высвобождения теофиллина) для гранулятов A (кривая a) и B (кривая b) соответственно, содержание которых в растворе измерено на колонке с ламинарным потоком растворителя in vitro, работающей по принципу открытого цикла при использовании буферного раствора с pH 7,4 в качестве растворяющей среды (скорость истечения 12,5 мл/мин при 37°C).

Как видно из фиг. 2, скорость растворения значительно ниже для гранулята B и аналогичное различие в скорости растворения можно установить для таблеток, полученных сжатием гранулята A и гранулята B в соответствующей аппаратуре.

Пример 3. В данном примере описывается получение монолитных компоктатов с пролонгированным высвобождением действующего вещества. Сначала получают смесь, содержащую равные количества Eudragit RS и Eurodragit RLP (оба вещества предназначены для использования в процессе прямого прессования) и гомогенизируют обработкой в миксере марки Turbula T2C в течение 10 мин. Этот композитный порошок обозначают как порошок A.

Далее приготавливают следующую смесь:

30% безводного теофиллина, 68% порошка A, по 1% талька и стеарата магния (смесь B);

50% безводного теофиллина, 48% порошка A, по 1% талька и стеарата магния (смесь C);

75% безводного теофиллина, 23% порошка A, по 1% талька и стеарата магния (смесь D).

Каждую из приготовленных смесей обрабатывают в миксере марки Turbula T2C, а затем сдавливают согласно данному изобретению, подвергая каждую таблетку с диаметром 11 мм и весом 400 мг воздействию энергии 400 Дж (частота 30 кГц). В результате получают таблетки Bm, Cm и Dm.

Затем порцию смеси B сдавливают альтернативно на аппарате Korsch EKO, воздействуя давлением 3500 Н/см ^{2}, в результате получают таблетки весом 400 мг с диаметром 11 мм (таблетки BK).

На фиг. 3 и 4 показана скорость растворения по времени (мг теофиллина) для таблеток Bm, Cm и Dm и BK в колонке с ламинарным потоком растворителя (12,5 мл/мин и 37°C), работающей по принципу открытого цикла, при pH 1 (фиг. 3) и pH 7,4 (фиг. 4).

Таблетки, изготовленные способом данного изобретения, проявляют четко выраженную более медленную скорость высвобождения, которая является эквивалентной в опыте высвобождения in vitro как для таблеток Cm, так и для таблеток BK, несмотря на то, что они различаются приблизительно на 100% по содержанию высокорастворимого в воде теофиллина. Способ данного изобретения дает возможность, кроме того, легко получить смеси с высоким содержанием безводного теофиллина, которые не поддаются прямому сжатию.

Формула изобретения:

1. Способ получения фармацевтических форм с контролированным высвобождением действующего вещества, отличающийся тем, что смесь, содержащую от 30 до 75% (вес.) одного или более активных ингредиентов и от 70 до 25% (вес.) одного или более наполнителей, сжимают посредством механически или электромеханически генерированной ультразвуковой энергии, причем указанная ультразвуковая энергия имеет частоту до 2 МГц и испускается в течение промежутка времени от 0,1 до 20,0 с, для получения таблетки, матрицы, простой или многослойной пленки, причем указанная таблетка или матрица имеет диаметр 2 - 15 мм, размер указанной пленки составляет 4 - 30 см, а толщина в общем случае равна 0,1 - 10,0 мм.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанные таблетка, матрица или пленка далее подвергаются пелетизации для получения пеллет с диаметром большей части 2,5 мм, которые сохраняют неизменной способность контролированного высвобождения действующего вещества.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что частота механически или электромеханически генерированной ультразвуковой энергии составляет 30 кГц.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что для замедленного высвобождения активного ингредиента наполнителем является полимер или сополимер, выбранный из группы, включающей целлюлозу и ее производные, полиамид, акриловый полимер, сложный полиэфир, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, полистирол, поливиниловый спирт, винилхлорид-винилацетат сополимер, этилен-винилацетат сополимер, винилхлорид-пропилен-винилацетат сополимер, поливинилформаль, поливинилацетат, полибутадиен, поливинилбутираль или их смесь.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что для получения форм с быстрым высвобождением активного ингредиента наполнитель выбирают из группы, включающей сахара, циклодекстрины, или их производные, или их смеси.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что сахар выбирают из группы, включающей лактозу, мальтозу, сахарозу, фруктозу, арабинозу или их смесь.

7. Способ по п.5, отличающийся тем, что циклодекстрины выбирают из группы, включающей альфа-цикло-декстрин, бета-цикло-декстрин, гамма-цикло-декстрин, их производные или их смесь.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что модифицирования скорости высвобождения к смеси наполнитель/активный ингредиент добавляют вещество, обладающее способностью влиять на соотношение гидрофильность/липофильность композиции и выбранное из группы, включающей полиэтиленгликоль, жирную кислоту и соли жирных кислот, тальк, желатин, аравийскую камедь, гидрогенизированные жиры, агар, альбумин, клейковину и триглицериды.

9. Способ по п.1, отличающийся тем, что смесь, которая подлежит сжатию посредством механически или электромеханичеси выработанной энергии, содержит один или

RU 2128499 C1

RU 2128499 C1

более активных ингредиентов, совместимых друг с другом.

10. Фармацевтическая форма с контролированным высвобождением активного ингредиента для орального, местного или парентерального применения, отличающаяся тем, что она представляет собой таблетку, матрицу или одно- или многослойную пленку, полученную сжатием с помощью давления и механически или электромеханически генерированной ультразвуковой энергии с частотой от 30 кГц до 2 МГц в течение отрезка времени от 0,1 до 20,0 с смеси, содержащей от 30 до 75% (вес.) активного ингредиента и от 70 до 25% (вес.) одного или более наполнителей.

11. Форма по п.10, отличающаяся тем, что частота указанной ультразвуковой энергии составляет 30 кГц.

12. Форма по п. 10, отличающаяся тем, что если она представляет собой таблетки или матрицы, то ее диаметр составляет 2 - 15 мм, и если представляет собой пленку, то ее размер составляет от 4 мм до 30 см, и в общем случае ее толщина составляет 0,1 - 10,0 мм.

13. Фармацевтическая форма с контролированным высвобождением активного ингредиента, отличающаяся тем, что представляет собой пеллеты с размером для большинства 2,5 мм, которые могут использоваться сами по себе или вводиться в твердые желатиновые капсулы, и изготовлена измельчением таблетки, матрицы или пленки, изготовленных сжатием посредством давления и электрически или механически генерированной энергии с частотой от 1 кГц до 2 МГц, предпочтительно 30 кГц, испускаемой в течение 0,1 - 20,0 с, смеси, содержащей от 30 до 75% (вес.) активного ингредиента и от 70 до 25% (вес.) одного или более носителей, совместимых между собой.

14. Форма по любому из пп.10 - 13, отличающаяся тем, что предназначена для применения в ветеринарии.

15. Форма по любому из пп.10 - 13, отличающаяся тем, что предназначена для применения в агропромышленной области.

16. Форма по пп.10 - 13, отличающаяся тем, что для замедленного высвобождения она содержит один или более полимеров или сополимеров, совместимых между собой и с активным ангредиентом, в то время как для быстрого высвобождения она содержит один или более наполнителей, совместимых друг с другом и с указанным активным ингредиентом.

17. Форма по п.16, отличающаяся тем, что для быстрого высвобождения наполнитель выбирают из группы, включающей лактозу, фруктозу, мальтозу, арабинозу, сахарозу, альфа-циклодекстрин, бета-циклодекстрин или гамма-циклодекстрин, их производные или любую их смесь.

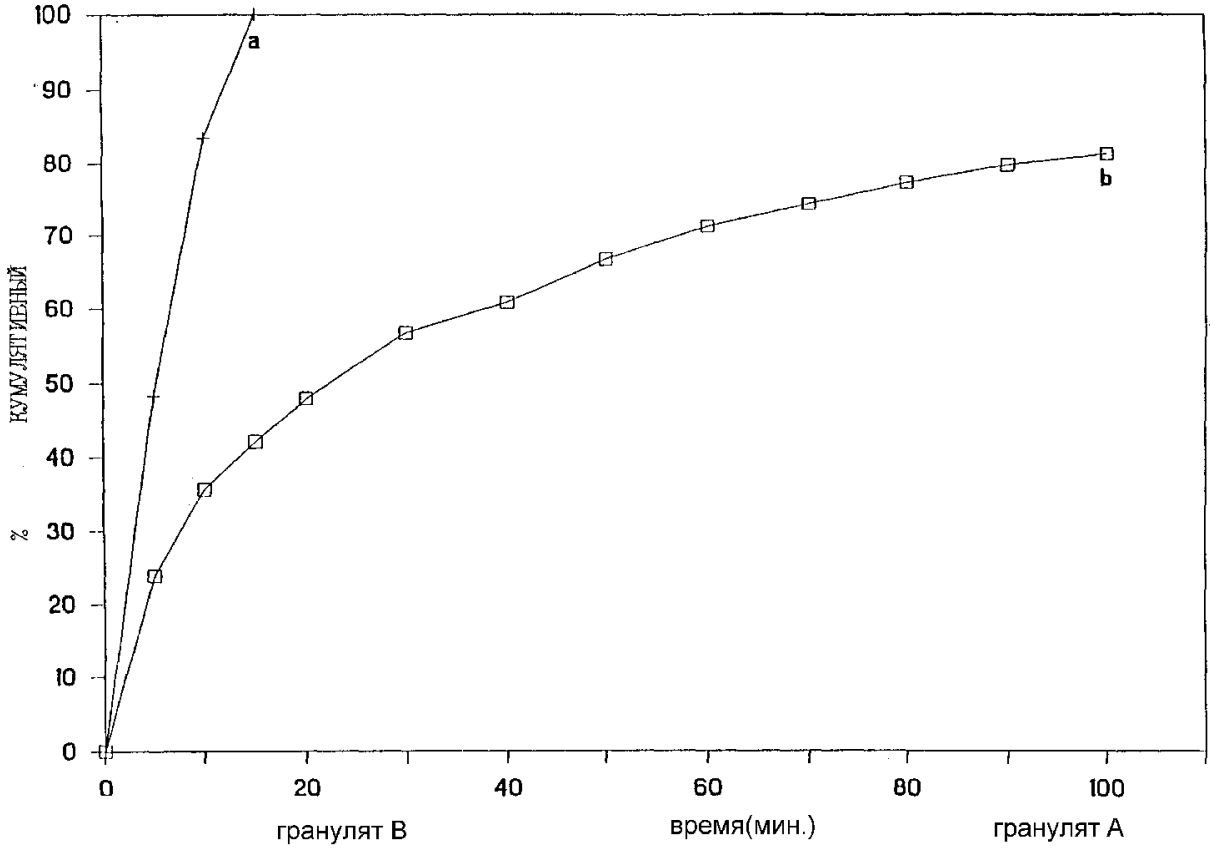
18. Форма по п.16, отличающаяся тем, что для замедленного высвобождения наполнитель выбирают из группы, включающей целлюлозу и ее производные, полиамид, акриловый полимер, сложный полиэфир, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, полистирол, поливиниловый спирт, винилхлорид-винилацетат сополимер, этилен-винил ацетат сополимер, винил-хлорид-пропиленвинилацетат сополимер, поливинилформаль, поливинилацетат, полибутадиен, поливинилбутираль и их смесь.

19. Форма по любому из пп.10 - 18, отличающаяся тем, что для модифицирования скорости высвобождения она дополнительно содержит вещество, обладающее способностью модифицировать соотношение гидрофильность/липофильность композиции и выбранное из группы, включающей полиэтиленгликоль, жирные кислоты и их соли, тальк, желатин, аравийскую камедь, гидрогенизированные жиры, агар, альбумин, клейковину и триглицериды.

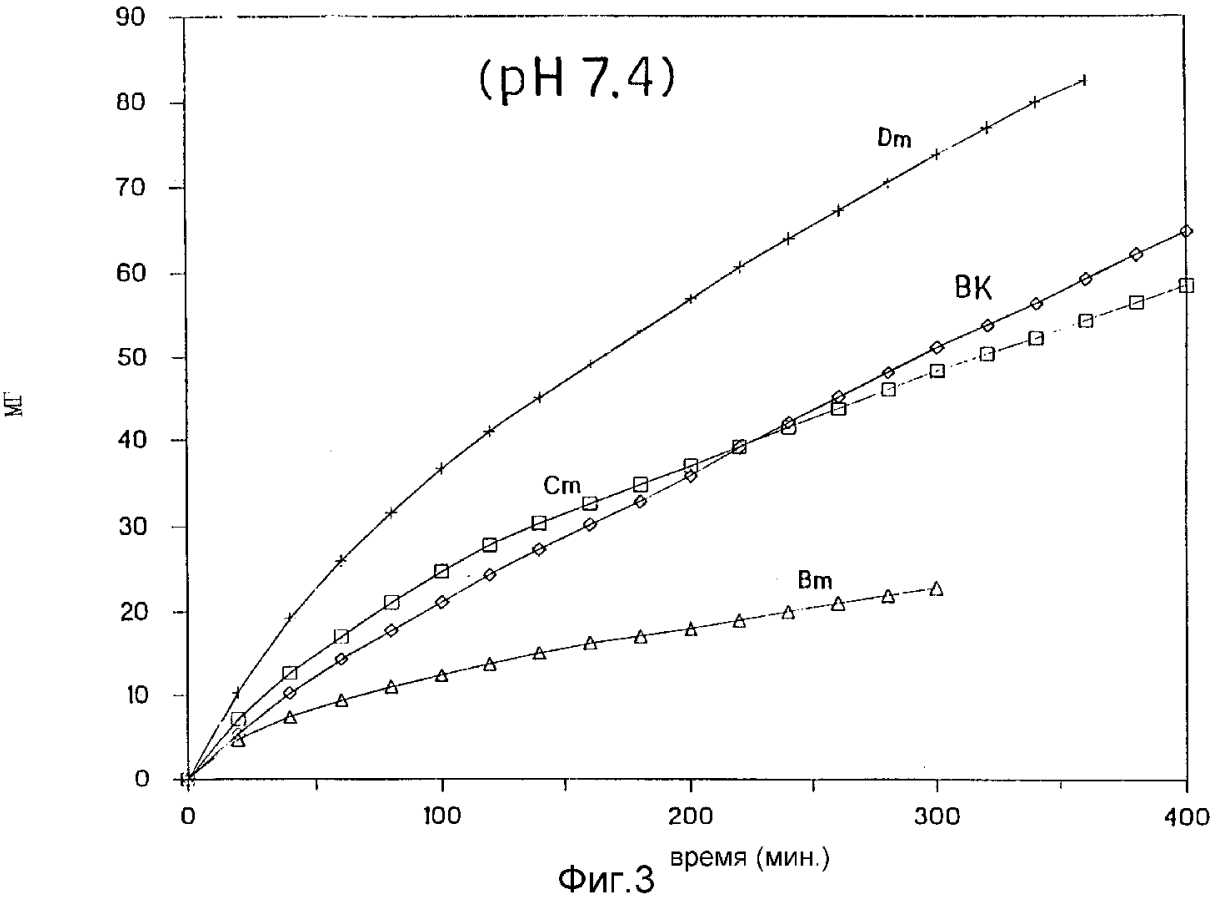
Приоритет по пунктам:
23.12.92 по пп.1, 3, 4, 9, 10 - 15, 18 и 19;
24.06.93 по п.2;
12.11.93 по пп.5 - 8, 16 и 17.

RU 2128499 C1

RU 2128499 C1



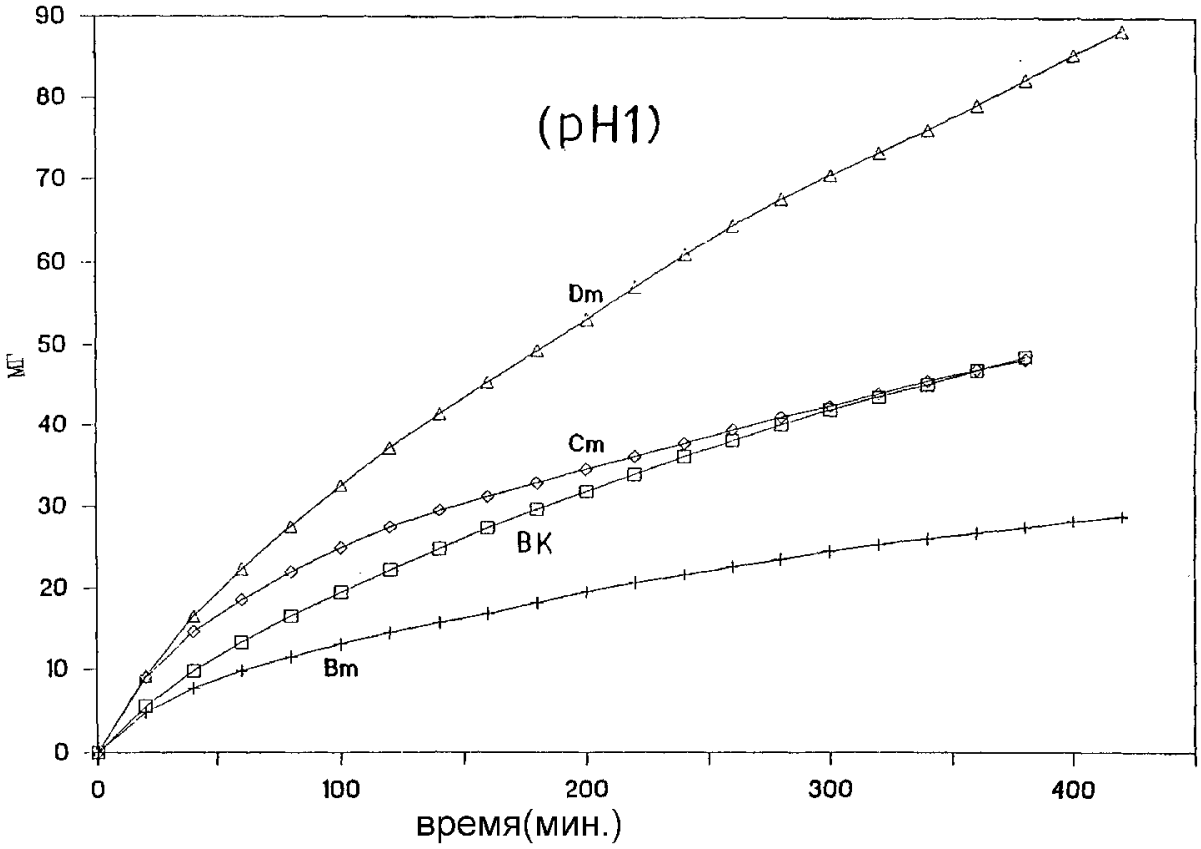
Фиг.2



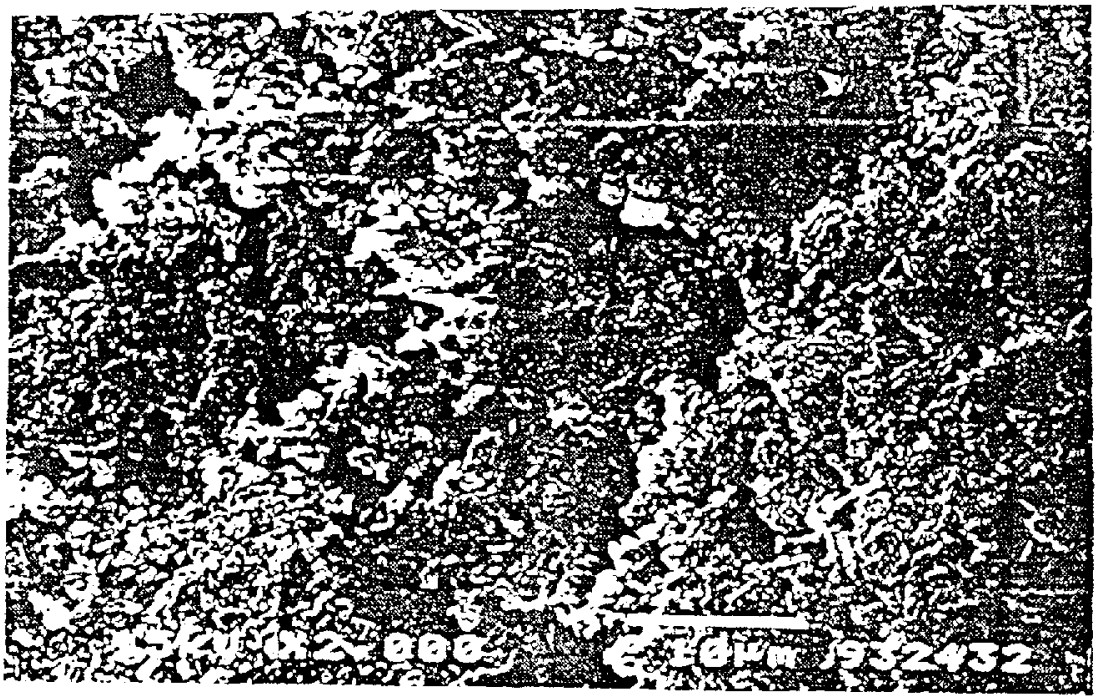
Фиг.3

RU 2128499 C1

RU 2128499 C1



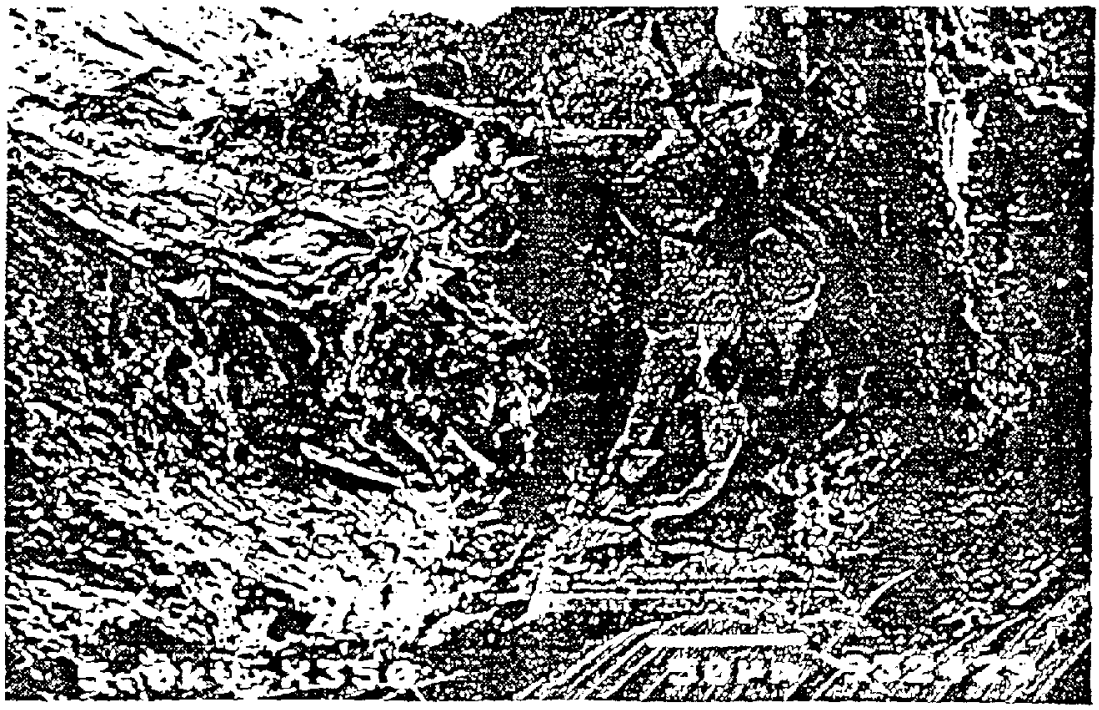
Фиг.4



Фиг.5

RU 2128499 C1

RU 2128499 C1



Фиг.6

RU 2128499 C1

RU 2128499 C1