(19) **RU** (11) **2 142 792** (13) **C1**

(51) МПК[6] **A 61 K 9/22**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 96112192/14, 06.04.1995

(24) Дата начала действия патента: 06.04.1995

(30) Приоритет: 03.08.1994 IT BO94 A 000379

(46) Дата публикации: 20.12.1999

(56) Ссылки: US 4657543 A, 14.04.87.

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: 03.05.96

(86) Заявка PCT:
IT 95/00048 (06.04.95)

(87) Публикация PCT:
WO 96/03979 (15.02.96)

(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул.Большая Спасская, 25, стр.3, "Городисский и Партнеры", Емельянову Е.И.

(71) Заявитель:
Сайтек С.Р.Л. (IT)

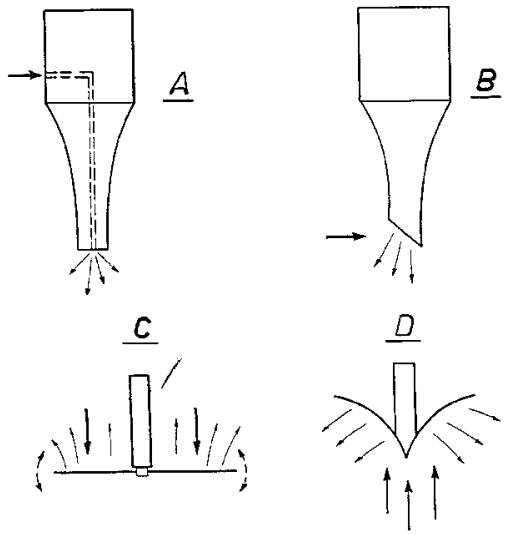
(72) Изобретатель: Лоренцо Родригес (IT), Маурицио Чини (IT), Кристина Каваллари (IT), Джузеппе Мотта (IT)

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

(54) УСТРОЙСТВО И СПОСОБ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ТВЕРДЫХ ФОРМ С РЕГУЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ АКТИВНОГО ИНГРЕДИЕНТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно для приготовления твердых форм с регулируемым высвобождением активного ингредиента в соответствии с технологией струйной сушки и струйного отверждения. Применяется распылительное устройство, использующее механические вибрации резонансных металлических элементов или сопел для получения очень маленьких капелек при помощи короткого распылителя (25-30 см). Эти капельки падают, образуя сферические частицы вследствие испарения содержащегося в них растворителя или отверждения путем быстрого охлаждения расплавленных воскообразных компонентов. Изобретение позволяет уменьшить габариты оборудования, повысить эффективность технологии и уменьшить ее безопасность. 2 с. и 9 з.п.ф-лы, 23 ил.



Фиг.1

RU 2142792 C1

RU 2142792 C1

(19) **RU** (11) **2 142 792** (13) **C1**

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

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 96112192/14, 06.04.1995

(24) Effective date for property rights: 06.04.1995

(30) Priority: 03.08.1994 IT BO94 A 000379

(46) Date of publication: 20.12.1999

(85) Commencement of national phase: 03.05.96

(86) PCT application:
IT 95/00048 (06.04.95)

(87) PCT publication:
WO 96/03979 (15.02.96)

(98) Mail address:
129010, Moskva, ul.Bol'shaja Spasskaja, 25, str.3, "Gorodisskij i Partnery", Emel'janovu E.I.

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

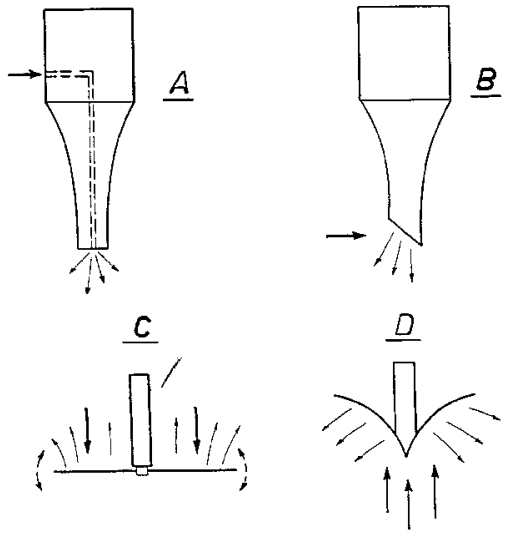
(72) Inventor: Lorentso Rodriges (IT), Mauritsio Chini (IT), Kristina Kavallari (IT), Dzhuzeppe Motta (IT)

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

(54) METHOD AND DEVICE FOR PREPARATION OF HARD MOLDS WITH CONTROLLABLE RELEASE OF ACTIVE INGREDIENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: device has spaying facility which uses mechanical vibrations of resonant metal members or nozzles to produce very small drops by means of short sprayer (25-30 cm). These drops fall and form spherical particles due to evaporation of solvent contained in them or to hardening as a result of prompt cooling of melted wax-like components. EFFECT: enhanced efficiency of technology. 11 cl, 10 ex, 26 dwg



Фиг.1

RU 2142792 C1

RU 2142792 C1

Настоящее изобретение относится к устройству и способу для приготовления твердых форм с регулируемым высвобождением активного ингредиента. Более конкретно оно относится к устройству для приготовления твердых форм с регулируемым высвобождением активного ингредиента с использованием хорошо известной технологии струйной сушки и струйного отверждения и способу приготовления твердых форм с использованием этих устройств. Твердые формы, полученные этим способом, могут быть использованы в фармакологии для приема внутрь в форме порошков с регулируемым высвобождением или в качестве полупродуктов для получения дополнительных форм, таких, как капсулы, таблетки, суспензии и т.п. Кроме того, они могут быть использованы в производстве косметики, ароматизирующих веществ, консервантов, пищевых продуктов, а также в области ветеринарии или для выпуска растительных гормонов, пестицидов или удобрений, а также в сельском хозяйстве.

Уровень техники

Регулируемое высвобождение активного ингредиента из твердой формы, содержащей его, хорошо известно специалистам. В основном, такие системы содержат: a) один или несколько носителей, которые модулируют регулируемое высвобождение в качестве дезагрегирующих веществ или растворителей, увлажняющих веществ и т.п., или b) один или несколько полимерных или липоидных материалов, действующих как заслон, ограничивающий высвобождение, который может регулировать скорость высвобождения лекарства. Эти носители должны быть логически совместимы с активным ингредиентом и управляющим центров, стабильными в активном состоянии, иметь возможность взаимодействовать с активным ингредиентом и биологическими жидкостями для того, чтобы обеспечить требуемое регулируемое высвобождение. Они также должны быть легко доступными и недорогими. Таким образом, ясно, что поиск носителей, все более сложных и отвечающих различным требованиям, до настоящего времени не закончен.

Так, в US-A-2,828,206 описаны свободно плавающие частицы, каждая из которых содержит, по крайней мере, одно внутреннее ядро из материала-витамина, растворимого в жирах, причем это ядро покрыто оболочкой из нерастворимого в жирах вещества, выбранного из группы, состоящей из протеинов, смол, карбонгидратов и пектина, которые в свою очередь покрыты одним из веществ группы, состоящей из жиров и восков, имеющих точку размягчения от 45 до 95°C.

В GB-A-1,044,572 заявлена фармакологическая композиция, обеспечивающая пролонгированное действие лекарства в желудочно- кишечном тракте, состоящая из множества лекарственных таблеток, беспорядочно покрытых оболочкой из жирных кислот, причем оболочка содержит насыщенные жирные кислоты, в молекулах которых имеется от 12 до 20 атомов углерода, при этом покрытие модифицировано инертной порошкообразной присыпкой, которая служит для образования каналов или пор в другом сплошном покрытии.

В US-A-4,341,759 описаны гранулы, содержащие фармацевтически активный материал и, по крайней мере, один фармацевтически инертный компонент, регулирующий высвобождение, причем в эти гранулы, содержащие ядро и наружную оболочку, входит, по крайней мере, один активный компаунд и, по крайней мере, одно инертное вещество, регулирующее высвобождение после периода времени, достаточного для того, чтобы эта единая оболочка образовалась на каждом ядре, создавая гранулы размером 0,3 - 2 мм.

US-A-4,572,833 относится к способу приготовления фармацевтической композиции для приема внутрь с регулируемым высвобождением, в которой каждая таблетка состоит из активного вещества, которое подвергается регулируемому высвобождению, что является результатом покрытия таблеток оболочкой, существенно нерастворимой в воде, но допускающей диффузию воды, регулирующей высвобождение, способ включает нанесение на таблетки, содержащие активное вещество, пленочной покровной смеси, состоящей из растворителя, пленкообразующего вещества, растворенного в растворителе, и гидрофобного вещества, существенно микродиспергированного в пленочной покровной смеси в расплавленном, но не в растворенном состоянии, причем пленочная покровная смесь применяется при температурах выше температуры размягчения гидрофобного вещества.

В US-A-3,078,216 описано приготовление применяемого внутрь лекарства пролонгированного действия, содержащего множество лекарственных гранул, большая часть которых имеет размер от 1,68 мм (12 меш) до 0,177 мм (80 меш), каждая из которых покрыта слоем нерастворимого в воде, частично диспергированного гидрофобного материала, толщина оболочки изменяется непосредственно с изменением размера частиц, в то время, как при применении внутрь очень маленьких гранул фармакологическое воздействие осуществляется быстро, а гранулы возрастающего размера реализуют свое воздействие все более медленно.

В US-A-3,922,339 описан процесс приготовления фармацевтического лекарства задержанного действия, который включает: (1) смещение лекарства с заданными инертными материалами, (2) увлажнение смеси достаточным количеством жидкости, которая действует как связка при формовании, (3) формование увлажненной смеси в экструдере для получения материала в виде "спагетти", (4) сушка, дробление и просеивание экструдированного материала до заданного размера частиц, (5) обрызгивание частиц раствором пленкообразующего материала, (6) опудривание обрызганных частиц порошком и сушка их для образования уплотнения на частицах, и (7) покрытие и уплотнение частиц раствором носителя для того, чтобы образовать растворимое в желудке покрытие на уплотненных частицах.

По US-A-3,432,593 известны гранулы, капсулы или таблетки, в которых активное лекарство адсорбировано на комплексном

RU 2142792 C1

RU 2142792 C1

коллоидальном магниевом силикате. Отдельные гранулы могут быть дополнительно снабжены одной или несколькими соответствующими оболочками-замедлителями, каждая из которых обеспечивает заданный период выдержки.

Из изложенного выше ясно, что технология регулируемого высвобождения широко распространена и хорошо изучена, но попытки внести в нее и задействовать новые усовершенствования все еще продолжаются. Можно констатировать, что как правило существует ряд различных причин для покрытия оболочкой или заключения в капсулу активного ингредиента со специальной матрицей. К ним относятся: a) защита от факторов окружающей среды, b) переход из жидкости в твердое вещество, c) уменьшение раздражения желудка, d) маскировка вкуса и запаха, e) отделение несовместимых веществ, f) регулируемое высвобождение, g) уменьшение и удаление порошка и электростатических нагрузок.

В настоящее время наиболее используемыми технологиями для получения твердых форм, в частности, порошков, являются те, в которых применяется отверждение матрицы, т. е. так называемая технология струйной сушки или струйного отверждения.

Технология струйной сушки в основном состоит из следующих этапов:

- растворение активного ингредиента или диспергирование его в качестве основы раствора материала, заключаемого в капсулу, при соответствующей температуре;

- распыление смеси в форме маленьких капелек (атомизация) посредством вращающегося распылителя или сопла в сушильной камере;

- введение в то же время в сушильную камеру в дополнение к указанной смеси, потока горячего воздуха в том же направлении, что и смесь, или в противоположном. При этом необходимо, чтобы воздух и капельки были хорошо перемешаны.

Поскольку в сушильной камере испарение растворителя(лей) из капелек происходит быстро в связи с большой располагаемой поверхностью испарения, указанное испарение позволяет поддерживать температуру капелек низкой и уменьшить до минимума время подогрева;

- сбор высушенного продукта на дне сушильной камеры или направление его в циклон.

При этой технологии часто получаются пористые микросферы, пригодные, например, для маскировки вкуса, но не очень подходящие для приготовления лекарств с регулируемым высвобождением.

Струйное отверждение очень похоже на струйную сушку, но отличается от последней тем, что материалы оболочки не нуждаются в растворителе для их использования. Указанные материалы оболочки должны быть расплавлены при соответствующей температуре и, при впрыскивании их в струйную сушилку, для отверждения капелек требуется холодный воздух вместо горячего. При этой технологии очень важны добавки, используемые вместе с материалом, образующим матрицу. Они могут либо ускорять, либо замедлять действие лекарства или адсорбцию в кишечнике, например, витаминов.

При выборе одной из двух технологий для использования, логически необходимо учесть большие габариты используемого оборудования. В экспериментальной работе по определению воздействия поверхностно-активных веществ на перемешивание сульфатиадиазола с воском для получения оболочек, лабораторный аппарат имел, например, набор камер высотой приблизительно 274,3 см (9 футов) (Джорннэл оф фармацевтикал Сайенсиз, т. 57, N 4, апрель 1968, стр. 584-589). Диаметр такой камеры должен составлять приблизительно половину ее высоты, иначе стенки слишком сильно загрязняются расплавленным материалом. Уменьшение размера камеры невозможно, поскольку в ней создаются значительные распылительные потоки

Таким образом, ясно, что упомянутая прогрессивная технология как и другие способы создания композиций регулируемого высвобождения, например, путем прессования, экструзии, образования пленок и т.п. не лишены проблем и недостатков.

Делались попытки решить все эти проблемы, по крайней мере, частично, используя энергию ультразвука. Так, в EP-A-0 467 743 описан способ прессования смеси порошков, в котором нетермопластичный продукт смешивается с термопластичным и полученная таким образом смесь подвергается воздействию ультразвуковой энергии и прессованию. Таким способом может быть получена отформованная адсорбирующая таблетка, которая может быть пропитана духами и приложена к коже, или адсорбирующая лента, которую можно пропитать лекарством.

В US-A-4,657,543 описан способ доставки биологически активного вещества в требуемую точку, причем этот способ состоит из стадий комбинирования биологически активного вещества с биологически совместимой полимерной композицией в качестве присадки, превращения этой присадки в оформленную твердую полимерную матрицу, затем внедрения этой матрицы in vivo на выбранный заранее участок таким образом, что эта твердая внедренная матрица находится в окружающей жидкой среде, затем указанную твердую внедренную полимерную матрицу подвергают воздействию ультразвуковой энергии в течение заранее определенного времени для того, чтобы воздействовать кавитацией на указанную твердую полимерную матрицу путем быстрой смены давления и последующего расширения жидкости или твердого вещества, окружающих указанную твердую полимерную матрицу, чтобы таким образом регулировать скорость высвобождения указанного биологически активного вещества из указанной матрицы через определенный отрезок времени, причем скорость в продолжение этого отрезка времени изменяется.

Наконец, известен по US-A-4,779,806 процесс доставки композиции в требуемую точку, который включает соединение этой композиции с полимерной матрицей, окружающей эту композицию, и полимерной

RU 2142792 C1

RU 2142792 C1

матрицы с жидкой средой, причем указанную полимерную матрицу подвергают воздействию ультразвуковой энергии в течение заданного времени и с частотой, которая вызывает эффект кавитации в этой полимерной матрице для регулируемого высвобождения указанной композиции из этой матрицы через определенный период времени.

По JP-9091084 описано приготовление лекарства регулируемого высвобождения, которое получают путем эмульгирования под действием ультразвука на водный раствор лекарства в органическом растворителе, содержащем биологически совместимый полимерный материал.

В JP-47020327 описано приготовление "сандвича", состоящего из двух различных слоев полимера, окружающих активный ингредиент.

Наконец, в JP-80094403 описаны смеси циклохлордекстрина и альфа-токоферола, полученные путем интенсивного перемешивания смеси с помощью ультразвука.

Во всей указанной выше литературе под лекарством с регулируемым высвобождением почти всегда имеется в виду отложенное высвобождение, т.е. такое высвобождение, при котором лекарство медленно высвобождается в теле человека. В обоих упомянутых последних патентах США с этой целью используется энергия ультразвука, которая приводит полимерную матрицу в состояние кавитации. Однако, и в этом случае достигается отложенное освобождение и необходимо внедрить матрицу in vivo и расщепить ее для достижения желаемого эффекта. Известно также, что кавитация связана с рядом недостатков, основными из которых являются снижение эффективности и риск для здоровья.

Сущность изобретения

Целью изобретения являлось устранение упомянутых выше недостатков и создание усовершенствованного устройства и способа для получения твердых форм с регулируемым высвобождением активного ингредиента с использованием технологии струйной сушки и струйного отверждения. Таким образом, целью настоящего изобретения являлось снижение до минимума общих габаритов оборудования, необходимого для использования этой технологии, а также устранение недостатков, связанных с восстановлением растворителя и опасностью взрывов. В то же время дополнительной целью настоящего изобретения являлось создание твердых форм, из которых может быть высвобожден активный ингредиент отложенным или ускоренным, но всегда регулируемым способом, основанным на выборе носителей, который может применяться с наиболее активными ингредиентами, которые в действительности используются в композициях с регулируемым высвобождением в фармацевтике, косметике, пищевой и сельскохозяйственной отраслях.

Эта цель может быть неожиданно достигнута посредством устройства, работающего по существу в соответствии с классической схемой процесса струйной сушки или струйного отверждения, но с использованием ультразвукового распылителя вместо обычно применяемых сжатого воздуха, вакуумных или центробежных устройств.

В настоящем изобретении предусмотрено соответственно усовершенствованное устройство для приготовления твердых форм с регулируемым высвобождением активного ингредиента, включающее:

a) распылитель, распыляющий обрабатываемую жидкость в мелкие капельки, причем эта жидкость представляет собой раствор, суспензию или эмульсию из одного или нескольких активных ингредиентов и/или носителей, растворенных в одном или нескольких растворителях различной полярности в случае струйной сушки, или растворов или суспензий из одного или нескольких активных ингредиентов в одном или нескольких воскообразных смешанных носителях в случае струйного отверждения;

b) цилиндрическую камеру с вертикальной осью, внутри которой капельки, полученные посредством a) падают и превращаются в сферические частицы порошка вследствие испарения содержащихся в них растворителей или в связи с отверждением в результате быстрого охлаждения воскообразных смешанных компонентов, и

c) устройство, пригодное для количественного восстановления быстро испаряющихся использованных растворителей.

Распылитель a) использует вибрацию металлических резонансных элементов или соответствующих сопел для создания капелек диаметром от 5 до 500 микрон в соответствии с интенсивностью и механической частотой, а также геометрией механического устройства и химико- физическими характеристиками обрабатываемых жидкостей, такими, как вязкость, поверхностное натяжение, массовая плотность и т.п. Под термином "механическая вибрация" здесь и в последующем описании подразумеваются ультразвуковые, звуковые или инфразвуковые колебания.

В качестве резонансных металлических элементов, имеющих соответствующую форму, или с вибрирующими элементами, могут быть использованы сонотроды (рабочие инструменты машин для ультразвуковой сварки), например, тонкие пластинки или сопла. Если используются сопла, их диаметр соответственно будет зависеть от жидкости, используемой для получения соответствующего порошка.

На фиг. 1 показаны три типа сонотродов, причем сплошной стрелкой показана подача обрабатываемой жидкости, а тонкой линией - маленькие капельки, получаемые в результате обработки, в частности, A) при помощи аксиального перфорированного сопла, B) без сопла, с отражательным наклонным торцом, C) с плоской вибрирующей пластинкой. На фиг. 1 D) показана другая вибрирующая пластина, имеющая особенную заостренную форму, которая создает лучшее отражение обрабатываемого продукта.

Используемая тонкая плита может быть изготовлена из стали или другого материала, из которого могут быть изготовлены упругие тонкие пластинки, не подверженные коррозии под воздействием жидкостей или расплавов, контактирующих с ними. Хорошие результаты были получены с пластинками из нержавеющей стали. В качестве материала,

RU 2142792 C1

RU 2142792 C1

для тонких пластин могут быть также использованы титан и "Авионал 2024 и 2018" (торговая марка алюминиевого сплава).

Камера, обозначенная в п. b), обеспечивает циркуляцию холодного или горячего воздуха, причем направление потока совпадает или противоположно траектории падающего порошка для того, чтобы содействовать процессу сушки или отверждения. Поэтому она должна быть снабжена устройством для отделения порошка от воздуха, например, циклонами, фильтрами и т.п.

Относительно устройства, используемого в настоящем изобретении и преимуществ, которые оно создает, необходимо отметить следующее.

Форма струйного сопла распылителя (особенно его длина, обычно 25-30 см) позволяет иметь максимальный диаметр камеры распылителя в пределах 1 метра без риска налипания на стенки, и высота этой камеры может быть ниже 2 метров, в связи с тем, что высокая дисперсность, с которой могут быть получены порошки, замедляет их падение, что интенсифицирует скорость сушки. Эти две характеристики (диаметр и высота) не могут быть достигнуты на известном оборудовании. Если используется обычное сопло, при той же нагрузке длина его должна быть предусмотрена в размере нескольких метров, а не 25-30 см, как в настоящем изобретении.

Эксплуатируемое при частоте в несколько кГц ультразвуковое сопло может рассеивать относительно высокую энергию и распылять значительное количество жидкости (50 л/ч), производя таким образом большое количество порошка. В связи с особенностями рабочего процесса оно является самоочищающимся, в связи с чем не требует никакого обслуживания во время эксплуатации и имеет возможность легко распылять различные жидкости, в том числе типа восков, глицеридов, расплавленных полиэтиленгликолей, которые в связи с неблагоприятными физико-химическими свойствами (в частности, вязкости, поверхностному натяжению) трудно распылять при помощи обычных сопел. Фактически известно, что поверхностное натяжение капли с плоской поверхностью зависит от материала и температуры, в то же время, если капля является выпуклой, поверхностное натяжение обратно пропорционально радиусу кривизны капли. Очень маленькие капельки поэтому имеют очень высокую скорость сушки.

Поскольку работа ультразвукового сопла производится без использования сжатого воздуха, это дает возможность работы при пониженном давлении и тем самым ограничивает или предотвращает полностью введение воздуха внутрь устройства, создавая возможность регенерации полностью использованных испарившихся растворителей. Они могут быть легко сконденсированы посредством простого сжатия при комнатной температуре их паров компрессорами без смазки. Более просто все устройство может работать при отсутствии кислорода или при использовании растворителей из числа невоспламеняемых и невзрывоопасных.

Дальнейшей целью настоящего изобретения также является способ приготовления твердых форм с регулируемым высвобождением активного ингредиента, причем указанный способ отличается тем, что раствор, суспензия или эмульсия из одного или нескольких активных ингредиентов и/или носителей в одном или нескольких растворителях различной полярности или одного или нескольких активных ингредиентов в одном или нескольких расплавленных носителях подается на вибрирующие металлические элементы или в сопло, вибрирующее под действием инфразвуковой, звуковой или ультразвуковой частоты для получения очень маленьких капелек жидкости, которые падают, превращаясь в сферические частицы порошка вследствие испарения растворителей или затвердевая вследствие быстрого охлаждения расплавленных воскообразных компонентов, а полностью использованные растворители регенерируются.

Частота, используемая для осуществления настоящего изобретения, составляет от 20 до 150 кГц.

Примерами, иллюстрирующими биологически активные вещества, которые могут быть распылены, чтобы получить порошки в соответствии со способом по настоящему изобретению, являются: витамины, ферменты, антибиотики (такие, как тетрациклины, пенициллины, цефалоспорины), диуретики, седативные вещества, аналгезирующие средства, лекарства, расширяющие бронхи, каротеноиды, β-блокаторы, антивоспалительные средства, антидепрессанты, антидиабетические лекарства, липиды, антигипертонические средства, лекарства, расширяющие сосуды, и лекарства, сжимающие сосуды, гормоны, стероиды, антигистамины, лекарства от кашля, алкалоиды, аминокислоты, жаропонижающие, антибактериальные препараты, амфетамины, снотворные, транквилизаторы, симфатомиметики, барбитураты, лекарства от болезни Паркинсона, лекарства от малярии, антиспазмолитики, ряд обычных глазных лекарств и т.п. Сюда также относятся интерферон, антигены, антитела, полисахариды, вещества, помогающие росту, лекарства от рака, фитогормоны пестициды, феромоны, ароматизирующие вещества, консерванты и т.п.

Типичные примеры соответствующих лекарств включают: дексаметазон, преднизолон, изопротеренол, пропанолол, кодеин, атропин, хиоциамин, стрептомицин, кортизон, изосорбид-5- мононитрат, амобарбитал, скополамин, теофиллин, эфедрин, уропадил, кетопрофен, парацетамол, индометацин, дилтиазепам, диацерхеин, фенилпропаноламин и желчные кислоты. Также сюда относятся интерферон, антитела, антигены, полисахариды, вещества, помогающие росту, лекарства от рака, фитогормоны, пестициды, душистые вещества, духи и т.п.

Полимеры и сополимеры, пригодные для приготовления матрицы или оболочки, которые могут быть использованы отдельно или в любой из этих смесей, включают все уже использованные в лекарствах с

RU 2142792 C1

RU 2142792 C1

регулированием высвобождения, а также косметических и сельскохозяйственных композициях, например, целлюлоза и ее производные, полиамиды, акриловые полимеры, полиэфиры, поливинилпирролидоны, крахмал, полиэтиленгликоли, полистирол, поливинилалкоголь, полимеры миристилалкоголь и стирилалкоголь, поливинилацетат, полибутадиен, поливинилформаль, поливинилбутираль, сополимер винилхлорид-винилацетат, сополимер этилен-винилацетат, сополимер винилхлорид-пропилен-винилацетат и любые их смеси. Настоящее изобретение не ограничивается уже использованными полимерами или активными ингредиентами.

Растворители, которые могут быть полностью использованы по настоящему изобретению, включают, например, ацетон, изопропилалкоголь, метиленхлорид. Также могут быть использованы пластификаторы, такие как дибутилфталат и триметилцитрат. Могут быть использованы также водные растворы.

Порошки, полученные таким образом, могут превосходно противостоять желудочному соку, но быстро растворяются в нейтральной среде или при основном pH в случае фармацевтических композиций (например, используя Еудрагит S 100), либо они имеют возможность допускать высвобождение с кинетикой нулевого порядка в широком диапазоне констант высвобождения (например, используя Еудрагит RS,RL или смеси из них или эфиры целлюлозы).

Порошки, полученные таким способом, могут быть использованы как непосредственно для приема внутрь с регулируемым высвобождением, так и в качестве промежуточных продуктов для производства дополнительных форм лекарств с регулируемым высвобождением, таких, как таблетки, капсулы, суспензии и т.п.

Для того, чтобы оценить эффективность нового устройства и метода, которые являются целью настоящего изобретения, были изготовлены порошки из нескольких активных ингредиентов и была определена зависимость высвобождения от времени. Результаты приведены на прилагаемых чертежах, в которых:

фиг. 2 - скорость высвобождения ибупрофена сперва в кислоте, а затем в основной среде;

фиг. 3 - высвобождение кетопрофена;

фиг. 4 - высвобождение кетопрофена в тех же условиях, но в присутствии нескольких носителей;

фиг. 5 - высвобождение напроксена в тех же условиях и

фиг. 6 - сравнение результатов высвобождения активного ингредиента из фармацевтической формы, полученной в соответствии с совместно поданной заявкой WO 94/14421 путем прессования кетопрофена с тальком, Еудрагитом S 100 и стеаратом магния с помощью ультразвука.

Объяснение остальных чертежей будет дано в приведенных ниже примерах. Формы, полученные при помощи устройства по настоящему изобретению, также показаны на примерах. Поскольку примеры приведены только с целью иллюстрации результатов, они не должны рассматриваться как ограничительные для настоящего изобретения.

Также ясно, что специалисты могут модифицировать настоящее изобретение, используя другие лекарства или различные вещества для производства порошков. Таким образом, излишне указывать, что эти модификации целиком принадлежат к описанному выше изобретению и поэтому они не должны считаться отличными от пунктов формулы изобретения, приведенной ниже.

Пример 1. Был приготовлен раствор, содержащий 1,5 г кетопрофена, 1,5 г Еудрагита S 100 (торговая марка), 0,15 г Еудрафлекса (торговая марка) и 20 г смеси ацетона и метиленхлорида в соотношении 2:1. Эта смесь была подана со скоростью 50 л/ч в распылитель, вибрирующий с частотой 40 кГц. Полученные при этом очень маленькие капельки вследствие испарения растворителя при падении в воздухе с высоты 1,5 м превращались в абсолютно сферические и по существу непористые частицы. Оценка высвобождения активного ингредиента посредством моделированного желудочного и кишечного сока показала тенденцию, приведенную на фиг. 4.

Пример 2. Процесс, описанный в Примере 1, был повторен с той разницей, что вместо кетопрофена были использованы 1,5 части напроксена. Результаты испытаний по высвобождению на моделях желудочного и кишечного сока дало тенденцию, показанную на фиг. 5.

Пример 3. Пример 1 был повторен, но в качестве активного ингредиента вместо кетопрофена был использован ибупрофен. Величины скорости высвобождения приведены на фиг. 2.

Пример 4.

В соответствии с процессом, описанным в Примере 1, были получены микросферы, содержащие гидрогенированное касторовое масло (Кутина HR, торговая марка) - 45%, каритовое масло - 30%, пигмент окиси железа - 25%. Фотографии этих микросфер (увеличение в 100 раз, здесь и далее увеличение микрофотографий имело целью получение слайдов 24 x 36 мм) приведены на фиг. 7 и 8. Продукт может быть использован как ингредиент в косметических композициях.

Пример 5. В соответствии с процессом, описанным в Примере 1, были получены микросферы, содержащие гидрогенированное касторовое масло (Кутина HR) - 45%, каритовое масло - 30%, β-каротин - 25%. Фотографии (увеличение x 100 раз) приведены на фиг. 9 и 10. Продукт может быть использован так же, как и в Примере 4.

Пример 6. На фиг. 11 приведены микрофотографии (X65) растворимого какао, которое в настоящее время имеется в продаже, в то время как порошок растворимого какао, приготовленный в соответствии с настоящим изобретением по технологии струйного отверждения, показан на фиг. 12 и 13. Этот порошок включает: гидрогенированное касторовое масло (Кутина HR) - 27,5%, диспергированный в воде соя-лецитин - 12,5%, сахароза - 5%, обезжиренный порошок какао - 50%. На фиг. 14 и 15 показаны дополнительные фотографии растворимого какао, которое состоит из гидрогенированного касторового

RU 2142792 C1

RU 2142792 C1

масла (Кутина HR) - 22,5%, соя-лецитина - 22,5%, сахарозы - 50%, обезжиренного порошка какао - 50%. Использована технология струйного отверждения: распыление при помощи ультразвука.

Пример 7. На основе процесса струйного отверждения и распыления ультразвуком в соответствии с настоящим изобретением были получены микросферы, состоящие из: BPIJ 72 (торговая марка) - 24%, гидрогенированного касторового масла (Кутина HR) - 56%, карбарила малатиона - 20%. Продукт показан на фиг. 16 и 17. Используется как средство от насекомых в сельском хозяйстве.

Пример 8. На фиг. 18 и 19 показаны микросферы (X 65), состоящие из: BPIJ 72 - 16%, гидрогенированного касторового масла (Кутина HR) - 64%, карбарила малатиона - 29%.

Пример 9. На фиг. 20 и 21 показаны фотографии цельного порошкового молока (X 65), полученного путем технологии струйной сушки с ультразвуковым распылением.

Пример 10. Фотографии микросфер (X 65), состоящих из: гидрогенированного касторового масла (Кутина HR) - 50%, стеарина - 15%, свиного жира - 20%, 3-альфа-ацетонил-бензил-4-гидрокси-кумарин а - 15%, показаны на фиг. 22 и 23. Изготовлены по технологии струйного отверждения и ультразвукового распыления. Используются в качестве крысиного яда.

Формула изобретения:

1. Устройство для приготовления твердых форм с регулируемым высвобождением активного ингредиента в соответствии с технологией струйной сушки и струйного отверждения, отличающееся тем, что оно содержит распылительное устройство, в котором используются механические вибрации резонансных металлических элементов или сопел, которые распыляют в очень маленькие капельки жидкость, включающую раствор, суспензию или эмульсию из одного или нескольких активных ингредиентов и/или носителей в одном или нескольких растворителях различной полярности или из одного или нескольких активных ингредиентов в одном или нескольких расплавленных воскообразных носителях, цилиндрическую камеру с вертикальной осью, внутри которой полученные таким образом в распылительном устройстве капельки падают, образуя сферические порошкообразные частицы вследствие испарения содержащегося в них растворителя или отверждения вследствие быстрого охлаждения расплавленных воскообразных компонентов, и устройство для восстановления испаряющихся растворителей, использованных полностью.

2. Устройство по п. 1, отличающееся тем, что резонансные металлические элементы включают соответствующей формы сонотроды или в них применяются вибрирующие элементы, либо они снабжены соплами, диаметр которых зависит от обрабатываемой жидкости.

3. Устройство по п. 2, отличающееся тем, что вибрирующие элементы представляют собой тонкие пластинки.

4. Устройство по п.1, отличающееся тем, что диаметр капелек, полученных в распылительном устройстве, составляет от 5 до 500 микрон.

5. Устройство по п.1, отличающееся тем, что длина распылительного устройства для жидкости обычно составляет от 25 до 30 см при производительности 50 л/ч.

6. Устройство по п.1, отличающееся тем, что высота цилиндрической камеры обычно ниже 2 м, а диаметр составляет 1 м.

7. Устройство по п.1, отличающееся тем, что используются механические частоты от 20 до 150 кГц.

8. Способ приготовления твердых форм с регулируемым высвобождением активного ингредиента, отличающийся тем, что суспензия, раствор или эмульсия одного или нескольких активных ингредиентов и/или носителей в одном или нескольких растворителях различной полярности, или из одного или нескольких активных ингредиентов в одном или нескольких расплавленных воскообразных носителях подается на резонансные металлические элементы или сопла, которым сообщаются инфразвуковая, звуковая или ультразвуковая частоты, полученные таким образом очень маленькие капельки падают в цилиндрической камере с вертикальной осью, образуя сферические частицы порошка, а использованные полностью растворители регенерируются.

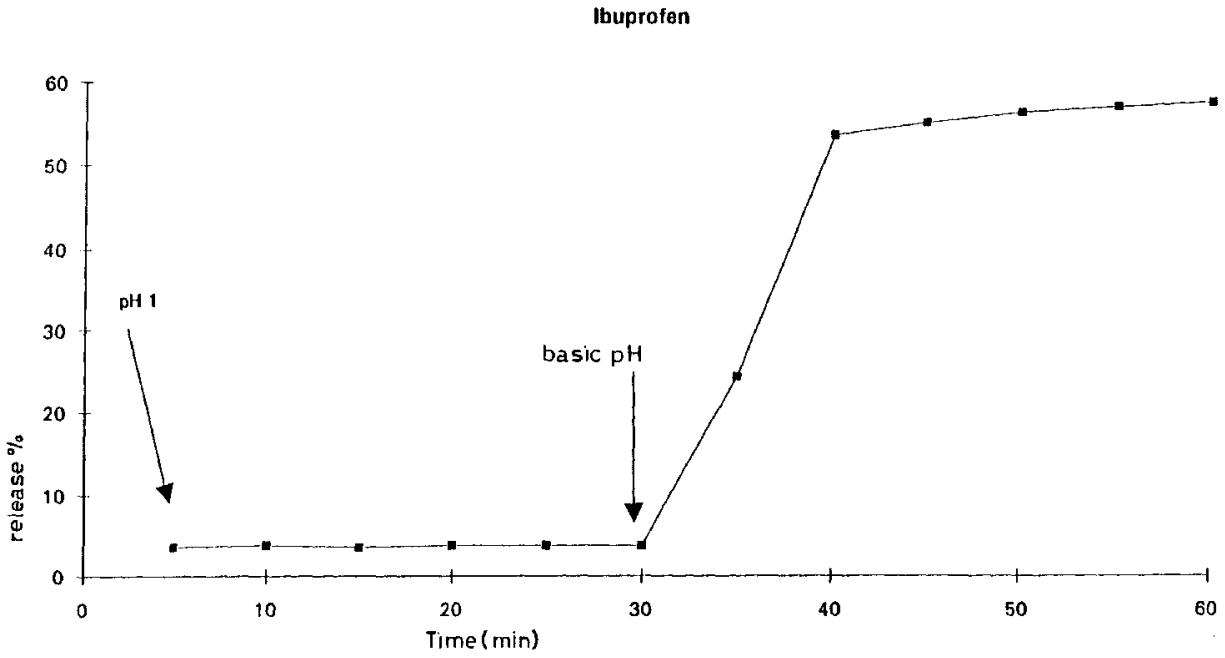
9. Способ по п.8, отличающийся тем, что раствор, суспензия или эмульсия, подаваемые на резонансные металлические элементы, являются композициями, в состав которых входит вода.

10. Способ по п.8, отличающийся тем, что раствор, суспензия или эмульсия подается на резонансные металлические элементы или сопла с производительностью, по крайней мере, 50 л/ч.

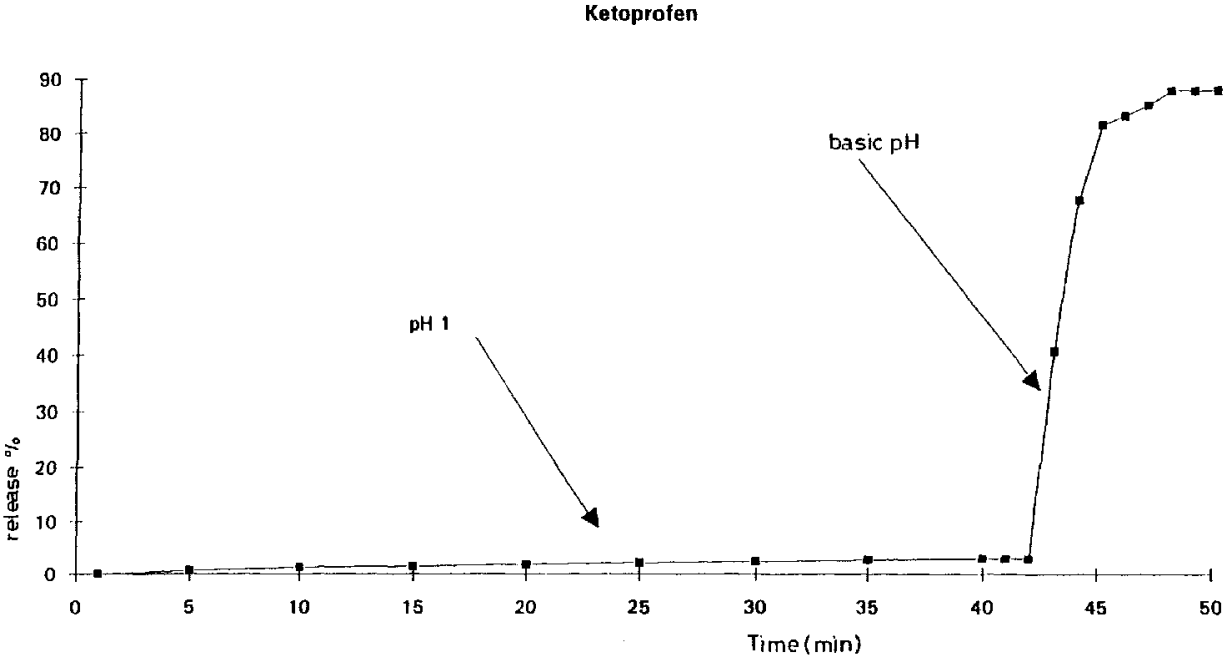
11. Способ по п.8 или 9, отличающийся тем, что в нем используются резонансные металлические элементы, соответствующие по форме сонотродам, или с применением вибрирующих элементов, например тонких пластин, или снабженные соплами.

RU 2142792 C1

RU 2142792 C1



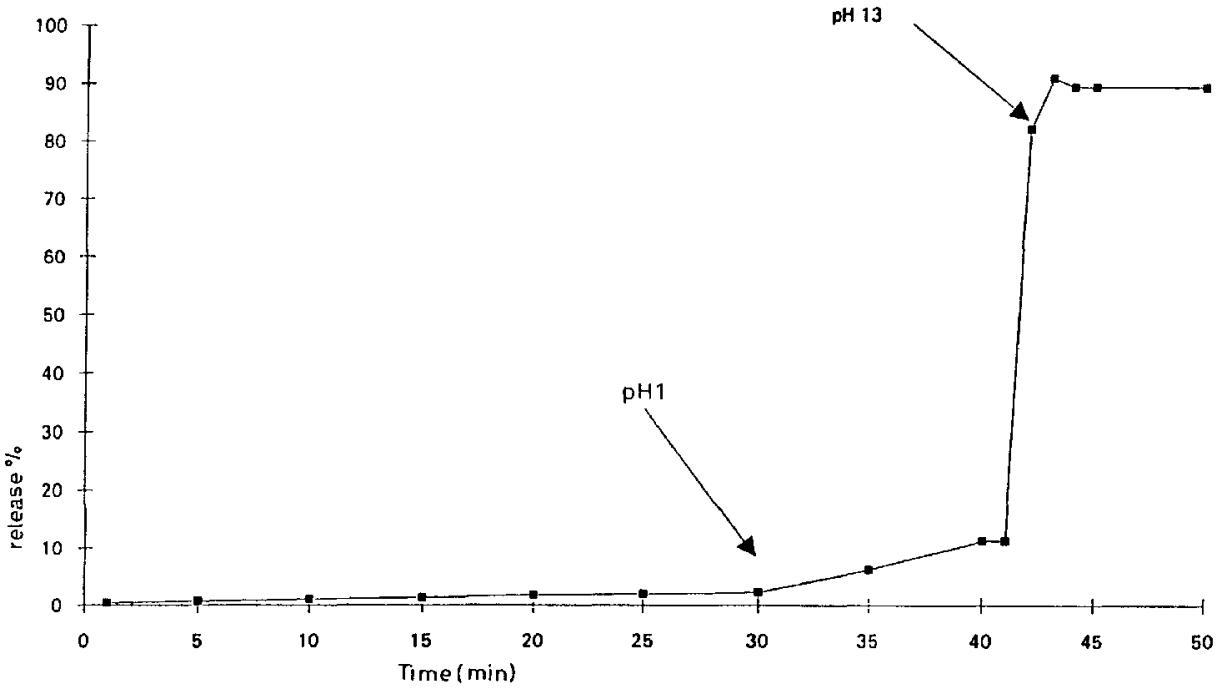
Фиг.2



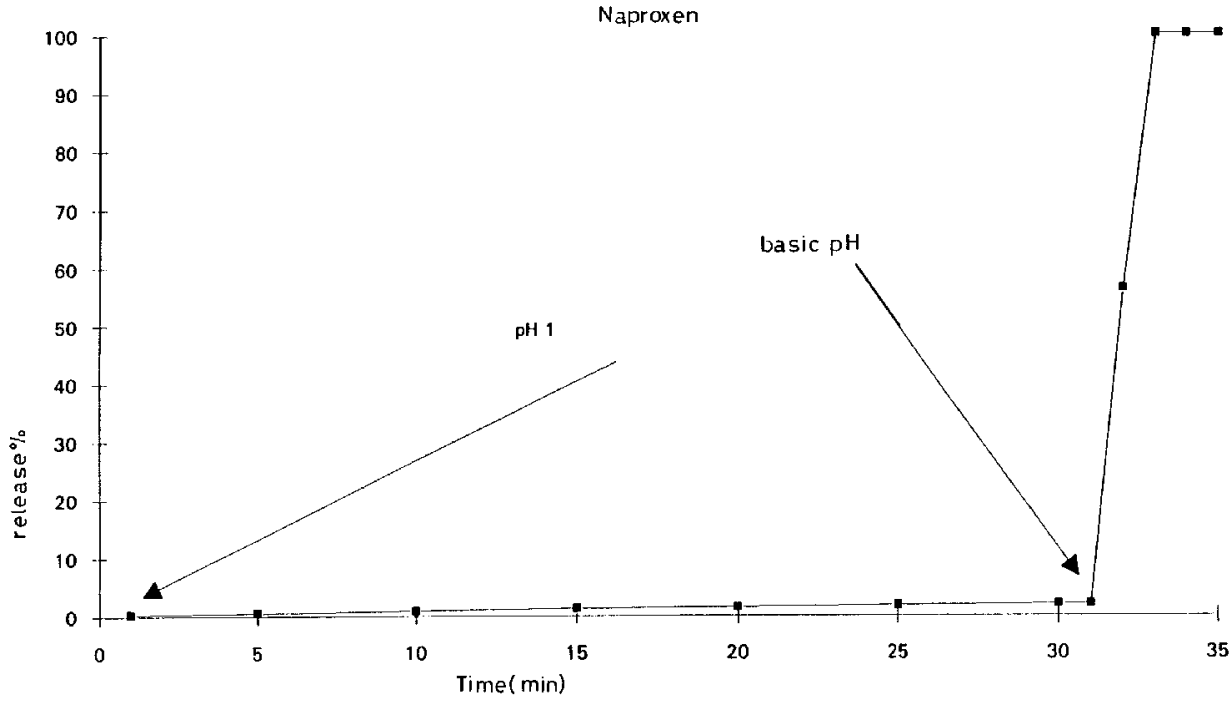
Фиг.3

RU 2142792 C1

RU 2142792 C1



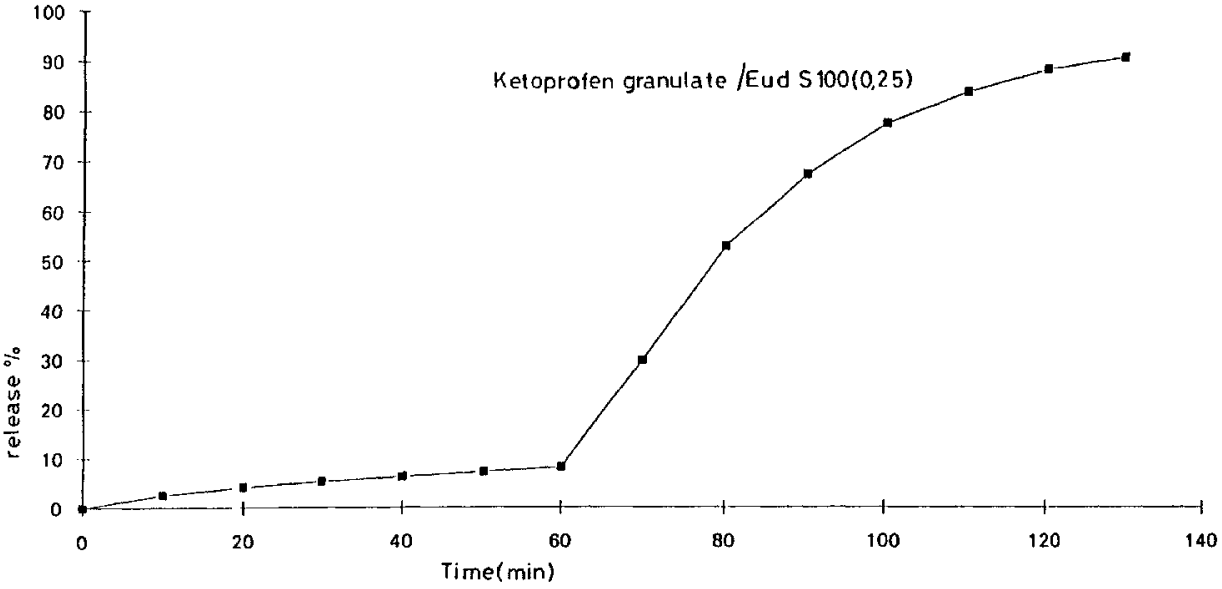
Фиг.4



Фиг.5

RU 2142792 C1

RU 2142792 C1



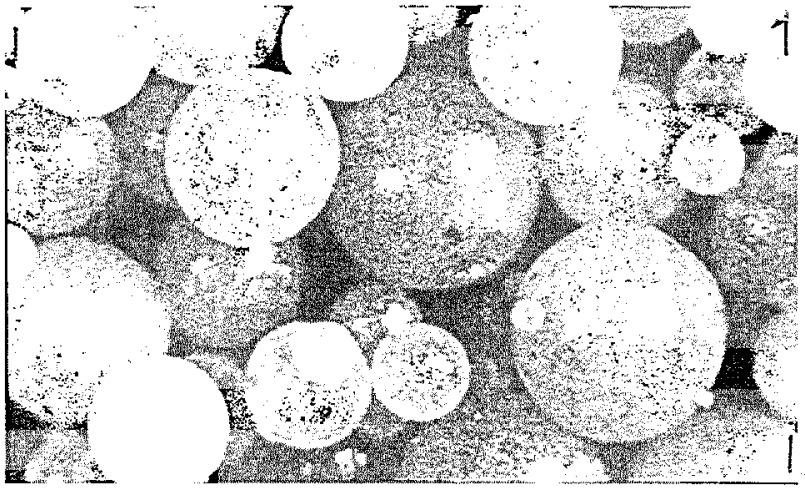
Фиг.6



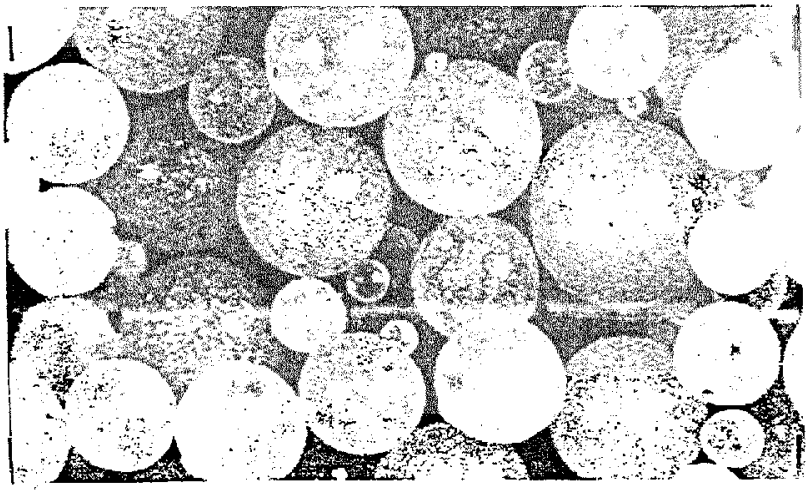


RU 2142792 C1

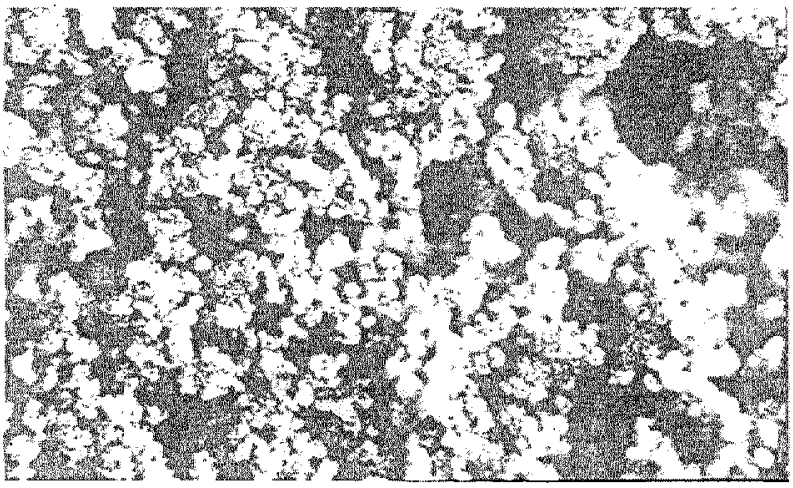
RU 2142792 C1



Фиг.9



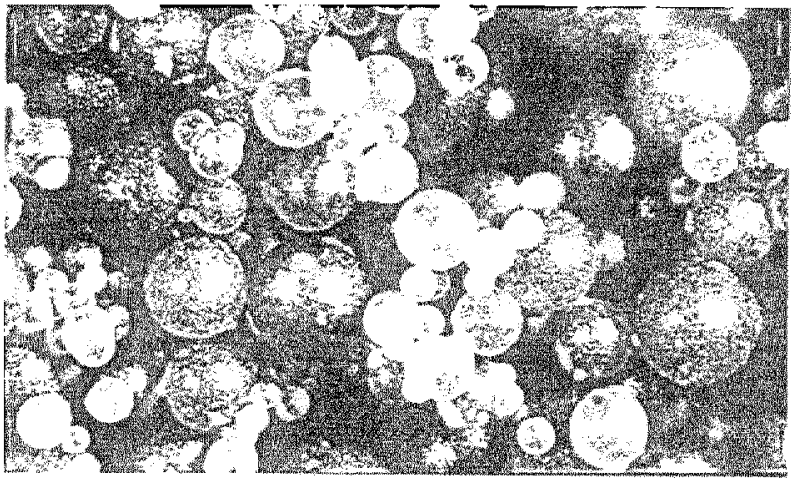
Фиг.10



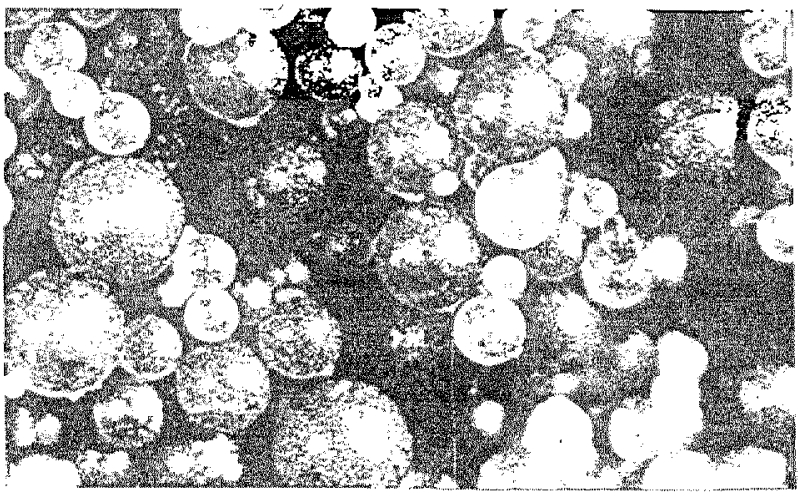
Фиг.11

RU 2142792 C1

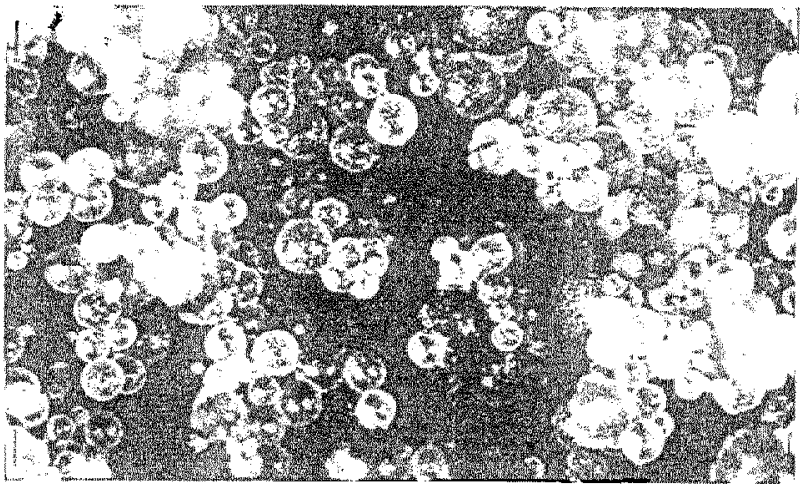
RU 2142792 C1



Фиг.12



Фиг.13

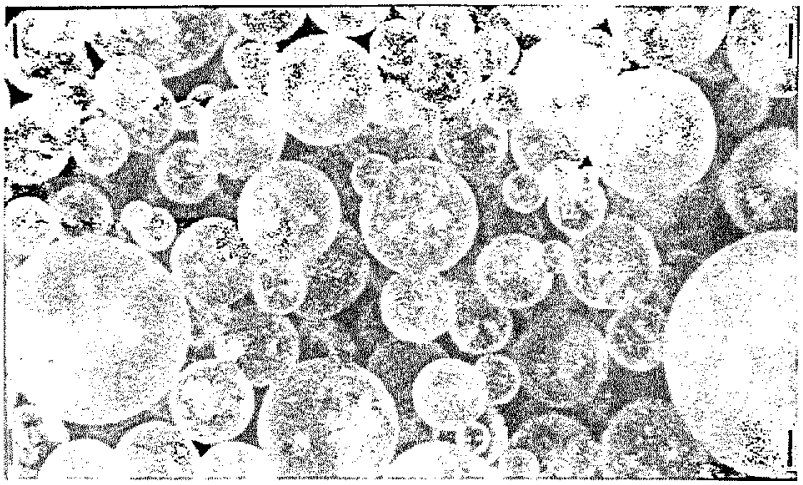


Фиг.14

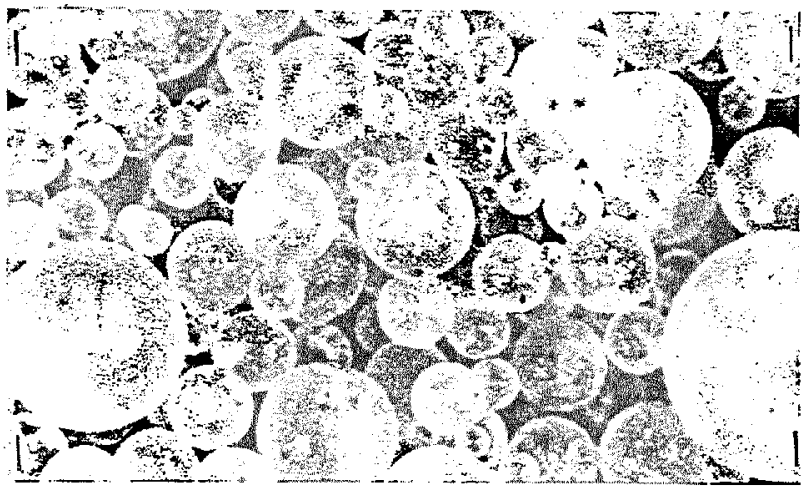
RU 2142792 C1

RU 2142792 C1





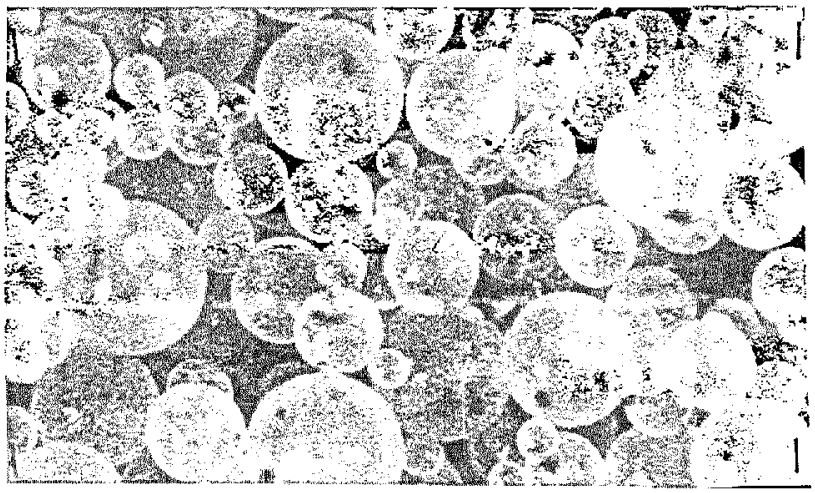
Фиг.16



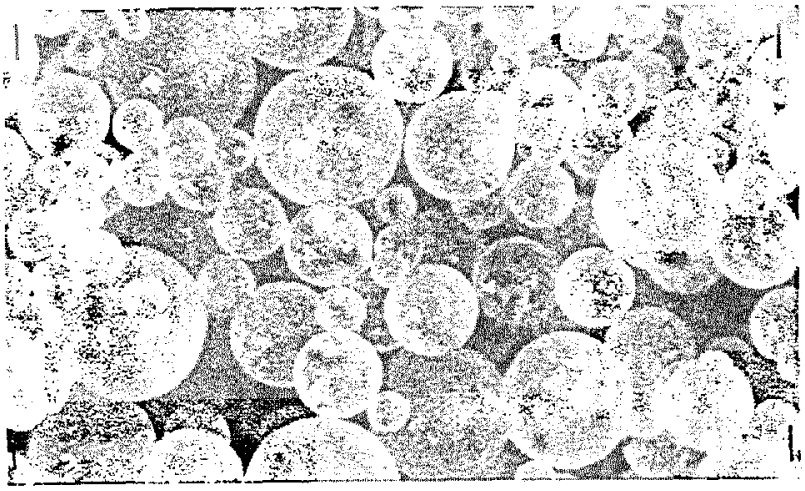
Фиг.17

RU 2142792 C1

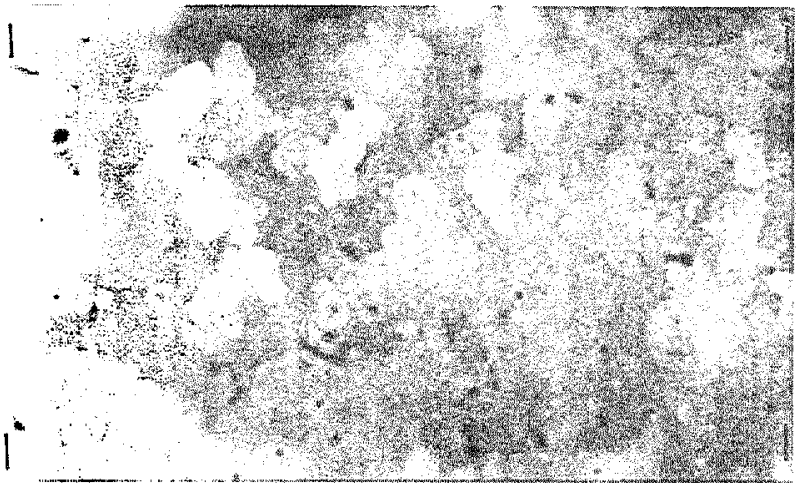
RU 2142792 C1



Фиг.18



Фиг.19



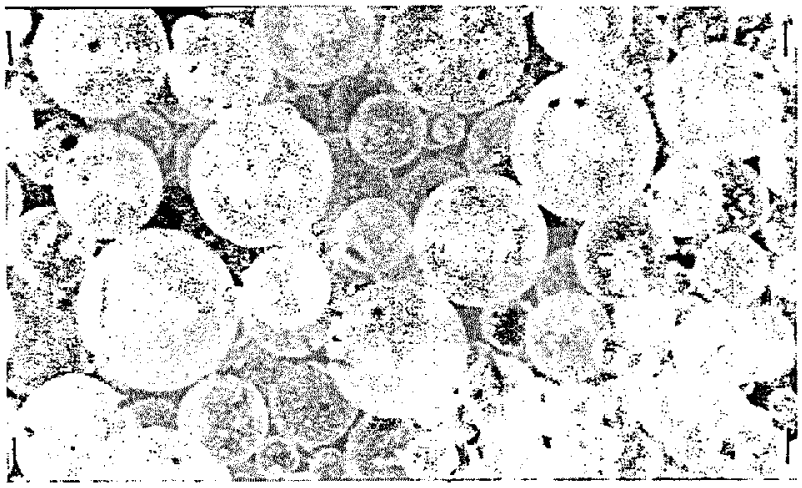
Фиг.20

RU 2142792 C1

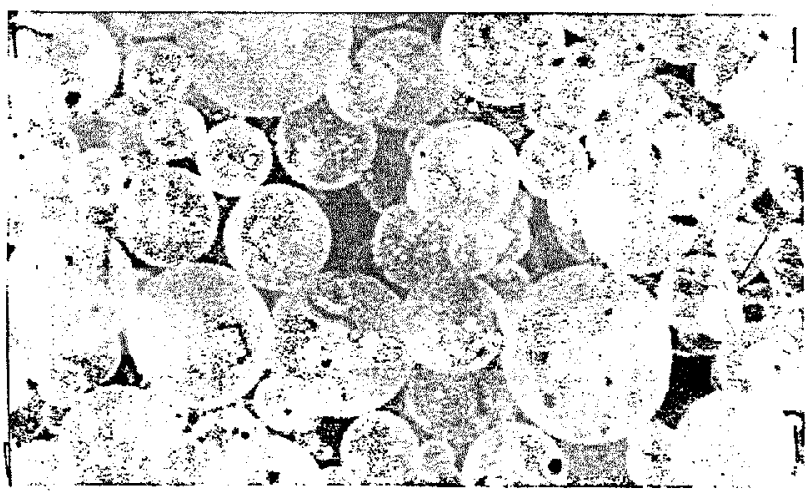
RU 2142792 C1



Фиг.21



Фиг.22



Фиг.23

RU 2142792 C1

RU 2142792 C1