



(51) МПК

A61K 9/16 (2006.01)*A61K 31/295* (2006.01)*A61K 33/26* (2006.01)*A61K 47/32* (2006.01)*A61P 7/06* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008126728/15, 23.11.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.11.2006

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
01.12.2005 FR 0512189

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2010 Бюл. № 1

(45) Опубликовано: 20.03.2011 Бюл. № 8

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 5286493 A, 15.02.1994. WO 01/45668
A2, 28.06.2001. WO 01/15665 A1, 08.03.2001.
ПИВНИК А.В. Хроническая
железодефицитная анемия. Ж.: В мире
лекарств, №3, 1999. ЧУЕШОВ В.И. и др.
Промышленная технология лекарств, т.2. -
Харьков: НФАУ, МТК-Книга, 2002, с.360-
362. Specifications and test methods for
Eudragit® RS 30 D and Eudragit® RL (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 01.07.2008(86) Заявка РСТ:
FR 2006/002577 (23.11.2006)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/063200 (07.06.2007)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

БЕРТУМЬЕ Дидье (FR),
ДЮПИНЕ Пьер (FR),
ТРАНУА Филипп (FR)

(73) Патентообладатель(и):

ПЬЕР ФАБР МЕДИКАМАН (FR)

(54) КОМПОЗИЦИЯ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области
фармацевтики, более конкретно касается
композиции с пролонгированным
высвобождением активного вещества,
представляющего собой источник железа,

содержащей по меньшей мере одну гранулу,
покрытую оболочкой, причем указанная
гранула, покрытая оболочкой, состоит из
частицы, содержащей указанное активное
вещество, покрытое по меньшей мере двумя
оболочками, содержащими комбинацию

эксципиентов, а также способа ее получения. Предложенные композиции могут быть использованы для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или профилактики дефицита железа и анемии, возникающей при недостатке железа.

Изобретение обеспечивает композицию с пролонгированным высвобождением активного вещества, обладающую высокой устойчивостью и обеспечивающую защиту активного вещества от окисления. 7 н. и 23 з.п. ф-лы, 3 ил.

(56) (продолжение):

30 D. 2004-09. [он-лайн] [найдено 23.04.10]<URL http://www.solimide.eu/en/pharmapolymers/eudragit/quality/spezifikationen_neu.Par.0001.TRow.0012.TCell.0002.File.tmp/7.1.09_INFO7.9e_RL30D_RS30D_200409.pdf>.

RU 2 4 1 4 2 1 1 C 2

RU 2 4 1 4 2 1 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)**A61K 31/295** (2006.01)**A61K 33/26** (2006.01)**A61K 47/32** (2006.01)**A61P 7/06** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008126728/15, 23.11.2006**(24) Effective date for property rights:
23.11.2006

Priority:

(30) Priority:
01.12.2005 FR 0512189(43) Application published: **10.01.2010 Bull. 1**(45) Date of publication: **20.03.2011 Bull. 8**(85) Commencement of national phase: **01.07.2008**(86) PCT application:
FR 2006/002577 (23.11.2006)(87) PCT publication:
WO 2007/063200 (07.06.2007)

Mail address:

**129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**BERTUM'E Did'e (FR),
DJuPINE P'er (FR),
TRANUA Filipp (FR)**

(73) Proprietor(s):

P'ER FABR MEDIKAMAN (FR)**(54) COMPOSITION WITH PROLONGED RELEASE OF ACTIVE SUBSTANCE, METHOD OF ITS OBTAINING AND APPLICATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to field of pharmaceuticals, in particular deals with composition with prolonged release of active substance, representing iron source, containing at least one coated granule, said coated granule consisting of particle, which contains said active substance, covered with at least two coats, containing combination of excipients, as well as to method of

obtaining it. Claimed compositions can be used for obtaining medication, intended for treatment and/or prevention of iron deficiency and anemia, induced by iron deficiency.

EFFECT: invention provides composition with prolonged release of active substance, possessing high stability and ensuring protection of active substance from oxidation.

30 cl, 2 ex, 3 dwg

Настоящее изобретение относится к фармацевтической или пищевой композиции с пролонгированным высвобождением активного вещества, способу ее получения и ее применению в терапии. Предпочтительно активное вещество выбирают из группы минералов и олигоэлементов и более конкретно активным веществом является сульфат железа.

Железо является одним из питательных веществ, удовлетворение потребности человеческого организма в которых представляет собой практическую проблему, требующую решения. Дефицит железа является обусловленным питанием нарушением, очень распространенным в мире и в первую очередь в индустриально-развитых странах, а также, но, конечно, в меньшей степени, в индустриальных странах. Независимо от уровня развития некоторые группы населения особенно подвержены риску развития дефицита железа: главным образом, это женщины в детородном возрасте и более конкретно беременные женщины, дети и подростки.

В организме железо присутствует в очень малом количестве (50 мг/кг у мужчин и 35 мг/кг у женщин). Часть этого железа используется ежедневно для удовлетворения потребностей организма, которые меняются в течение жизни. Для поддержания адекватного содержания железа потери следует компенсировать за счет питания. В противном случае возникает дисбаланс, последствиями которого в зависимости от умеренной степени или поздней стадии железодефицита являются потеря энергии, снижение физических и умственных способностей, повышенная восприимчивость к инфекциям, осложнения во время беременности и т.д. Этот баланс может быть нарушен появлением дефицита, обусловленным разными причинами: недостаток поступления или ухудшение всасывания, увеличение потерь, повышение потребностей. Одним из клинических последствий недостатка железа является анемия при дефиците железа (или железодефицитная анемия) с хорошо известными опасными для жизни последствиями. Таким образом необходимо обеспечивать поступление железа, достаточное и адаптированное для каждого индивида, с пищей, а также в виде пищевых добавок и лекарственных средств.

Однако железо плохо всасывается в организме (слабая кишечная резорбция от 10 до 20%). Следовательно, с тем, чтобы преодолеть такую слабую резорбцию, профиль его высвобождения должен быть увеличен.

Используемые в настоящее время и известные специалисту методы являются, главным образом, методами помещения активного вещества в полимерную, желатиновую капсулу, в оболочку из крахмала..., методами растворения активного вещества в полимерной матрице или сочетание этих двух методов. Встречаются также биоадгезивные формы, которые позволяют блокировать форму на сайте ее резорбции. Продление контакта позволяет повысить локальные концентрации и, следовательно, проникающие количества. Природа полимеров может быть очень разнообразна (производные целлюлозы, метакриловые смолы...) и зависит от требуемого профиля высвобождения. Патент US6402997 относится к методу получения микрокапсул на основе растворимого железа путем использования сложного эфира жирной кислоты (полиглицерина моностеарата), эти микрокапсулы используют в области пищевых добавок.

Заявка на патент WO03/055475 относится к фармацевтическому препарату с контролируемым высвобождением, содержащему венлафаксин: этот препарат имеет форму ядра, содержащего венлафаксин и различные целлюлозные полимеры, при этом указанное ядро покрыто полимерной оболочкой, состоящей по меньшей мере из двух полимеров. Эта композиция содержит несколько (по меньшей мере четыре) разных

полимера в определенных пропорциях, не одинаковых в ядре и оболочке, что делает способ получения продолжительным и трудоемким.

В настоящее время лекарственное средство TARDYFERON[®], выпускаемое лабораториями Pierre Fabre Médicaments, предназначено для лечения дефицита железа. Преимуществами этого продукта на основе сульфата железа являются: хорошая переносимость, длительная устойчивость (отсутствие феномена окисления двухвалентного железа) и пролонгированное высвобождение в организме. Однако одним из применяемых эксципиентов является мукопротеоза животного происхождения. И именно эта мукопротеоза обеспечивает указанный профиль высвобождения и препятствует окислению двухвалентного железа. Но использование животного вещества связано с неизбежными недостатками, такими как проблемы микробиологической безопасности, вирусной безопасности и возможные сложности со снабжением.

Таким образом возникла необходимость в получении нового препарата с пролонгированным высвобождением активного вещества с тем, чтобы разрешить проблемы, связанные с применением животного вещества в фармацевтической или пищевой композиции, и более конкретно в случае, когда активным веществом является источник железа.

С этой целью настоящее изобретение относится к фармацевтической или пищевой композиции на основе активного вещества, ассоциированного с комбинацией эксципиентов, вместо мукопротеозы, позволяющей обеспечивать пролонгированное высвобождение указанного активного вещества.

Настоящее изобретение относится также к способу ее получения и ее применению для получения фармацевтического или пищевого продукта с пролонгированным высвобождением активного вещества.

Фармацевтическая или пищевая композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества по настоящему изобретению содержит по меньшей мере одну гранулу, покрытую оболочкой, причем указанная гранула, покрытая оболочкой, состоит из частицы, содержащей указанное активное вещество, покрытое по меньшей мере двумя оболочками, отличающимися тем, что они содержат комбинацию эксципиентов, состоящую из:

по меньшей мере одного сополимера (а) сложных эфиров акриловой кислоты и метакриловой кислоты, в котором молярное содержание групп четвертичного аммония ниже или равно 8%,

в комбинации со вторым сополимером (b) сложных эфиров акриловой кислоты и метакриловой кислоты, в котором молярное содержание групп четвертичного аммония выше 8%,

в массовом соотношении (а)/(b), составляющем от 60/40 до 80/20,

и при этом содержание (а) составляет от 2,5 до 5,0 мас.% в сухом состоянии от общей массы композиции.

Группы четвертичного аммония, содержащиеся в сополимерах (а) и (b), присутствуют в разных количествах, что придает оболочкам, полученным из этих полимеров, разную проницаемость. Соплимер (а) образует оболочки с низкой проницаемостью, тогда как сополимер (b) образует оболочки с высокой проницаемостью.

Было обнаружено, что выбор эксципиентов, и в особенности двух полимеров (а) и (b) в определенном соотношении, позволяет получать композицию, обладающую профилем длительного высвобождения активного вещества для использования в

терапевтическом лечении с фармацевтическим или пищевым назначением, и более конкретно для использования в лечении и/или профилактике дефицита активного вещества, если активным веществом является источник железа. Кроме того было неожиданно обнаружено, что указанная композиция обладает также высокой

устойчивостью и обеспечивает защиту активного вещества от окисления. Преимущественно массовое соотношение (a)/(b) двух полимеров по настоящему изобретению составляет порядка 70/30 и более предпочтительно порядка 65/35.

Преимущественно массовое содержание сополимера (a) составляет примерно от 3,5 до 4,0 мас.% в сухом состоянии от общей массы композиции и предпочтительно равно примерно 3,9 мас.% в сухом состоянии от общей массы композиции.

Молярное содержание групп четвертичного аммония в сополимере (a) по настоящему изобретению предпочтительно составляет примерно от 2 до 8%, более предпочтительно примерно от 4 до 6%, и еще более предпочтительно равно примерно 5%. Преимущественно сополимер (a) выбирают из группы, содержащей сополимеры сложных эфиров акриловой кислоты и метакриловой кислоты, и более предпочтительно он представляет собой, например, Eudragit RS30D®.

Молярное содержание групп четвертичного аммония в сополимере (b) по настоящему изобретению предпочтительно составляет примерно от 8 до 12%, более предпочтительно примерно от 9 до 11% и еще более предпочтительно равно примерно 10%. Преимущественно сополимер (b) выбирают из группы, содержащей сополимеры сложных эфиров акриловой кислоты и метакриловой кислоты, и более предпочтительно он представляет собой, например, Eudragit RL30D®.

Изобретение будет более понятно, а его цели, преимущества и характеристики более ясны из нижеследующего описания, которое иллюстрируют прилагаемые чертежи, на которых изображены примеры осуществления изобретения, не ограничивающие его, на которых:

На фиг.1 изображено растворение сульфата железа в процентах в зависимости от времени (точки измерения были выбраны в 1, 2, 3 и 6 часов) по двум сериям G93 (Δ) и G94 (▲), полученным в примере 1 настоящего изобретения, и двум сериям G6406 (●) и G6372 (○) TARDYFERON®, содержащего мукопротеозу. Изображены также минимальные и максимальные спецификации (x), относящиеся к лекарственному средству TARDYFERON®. Было отмечено, что профили растворения двухвалентного железа в композициях по настоящему изобретению очень схожи с профилями серии TARDYFERON®. Из этого следует, что композиция по настоящему изобретению позволяет получать требуемый профиль высвобождения.

Композиция, такая как описана в настоящем изобретении, позволяет также совершенно неожиданно сохранять параметры защиты активного вещества от окисления. Действительно, совершенно замечательной особенностью изобретения является то, что для обеспечения устойчивости активного вещества не требуется никакого антиоксиданта.

На фиг.2 и 3 схематически изображены результаты, полученные в течение 36 месяцев по обеим сериям, полученным в примере 1 настоящего изобретения: фиг.2 и 3 относятся к дозировке трехвалентного железа и общей дозировке железа соответственно.

На фиг.2 приведена дозировка трехвалентного железа (продукт, полученный в результате окисления двухвалентного железа) во времени: измерения двухвалентного железа в мг на таблетку были сделаны в 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 и 36 месяцев в таблетках из тех же серий G93 (□) и G94 (■), что и раньше. Было также отмечено, что все

полученные результаты ниже максимального предела 3,0 мг/таблетку, предусмотренного спецификацией к лекарственному средству TARDYFERON[®], и поэтому существенного перехода двухвалентного железа в трехвалентное железо в композициях по изобретению не произошло. Этот результат выявляет неожиданное защитное действие используемой композиции против окисления.

И, наконец, на фиг.3 показана хорошая устойчивость во времени тех же двух серий G93 (□) и G94 (■). Действительно, общее железо, выраженное в мг на таблетку, содержащееся в этих таблетках, было дозировано в разные времена Т (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 и 36 месяцы). В спецификациях к лекарственному средству TARDYFERON[®] указано, что количество железа в таблетке должно составлять от 76 до 84 мг. Было отмечено, что совокупность дозировок входит в указанные пределы. Из этого сделан вывод, что существенной потери общего железа в композициях по изобретению не было.

Кроме того, что касается использования мукопротеозы животного происхождения, эксципиентная формула по настоящему изобретению имеет следующие преимущества: повышение безопасности продукта, в частности защиты от вирусов; облегчение промышленного производства в связи с большей доступностью сырья; повышение безопасности промышленного способа, т.к. экстрагирования из сырья животного происхождения для получения мукопротеозы больше не требуется.

Другое преимущество композиции по изобретению заключается в том, что указанная композиция требует меньше эксципиентов в количественном и качественном отношении, чем лекарственное средство TARDYFERON[®], что в данном случае выражается в снижении себестоимости.

Предыдущие чертежи иллюстрируют результаты, полученные по композиции по настоящему изобретению на основе сульфата железа в качестве единственного источника активного вещества. Тем не менее можно не без основания считать, что преимущества настоящего изобретения можно распространить на любую композицию, содержащую активное вещество, лекарственное, пищевое, косметическое или ветеринарное, которому требуется сообщить профиль длительного высвобождения. Можно, например, назвать антидепрессанты, жаропонижающие, витамины и противовоспалительные средства. Предпочтительно активное вещество выбирают из группы, содержащей минералы и олигоэлементы, используемые отдельно или в смеси.

Преимущественно минерал является источником железа II или III в виде соли или комплекса. Более преимущественно соль железа выбирают из группы, содержащей сульфат, фумарат, глюконат, аскорбат, оксалат, сукцинат, глицерофосфат и ферредат.

Еще более предпочтительно активным веществом является сульфат железа.

Более предпочтительно комплекс железа выбирают из группы, состоящей из комплексов железо-декстран, железо-полимальтоза и железо-протеин.

Преимущественно композиция содержит одно или несколько фармацевтических или пищевых веществ, выбранных из разбавителей, связующих, смазывающих, веществ, препятствующих комкованию, пластификаторов, используемых отдельно или в смеси.

В этом случае пластификатор преимущественно выбирают из группы, образованной ацетилтрибутилцитратом, ацетилтриэтилцитратом, глицеридами ацетилованных жирных кислот, касторовым маслом, диэтилсебагинатом, дибутилсебагинатом, глицерином, моностеаратом глицерина, глицерилтриацетатом, полиэтиленгликолями, сополимерами полиоксиэтилена/полиоксипропилена, пропиленгликолем, трибутилцитратом, триэтилцитратом, используемыми отдельно

или в смеси, и предпочтительно используют триэтилцитрат.

Преимущественно разбавитель выбирают из группы, образованной целлюлозами и лактозой, преимущественно используют целлюлозу.

Преимущественно связующее выбирают из мальтодекстринов и повидонов,
5 предпочтительно используют мальтодекстрин.

Настоящее изобретение относится также к применению композиции по настоящему изобретению в фармацевтическом или пищевом препарате с пролонгированным высвобождением активного вещества. Более конкретно настоящее изобретение
10 относится к применению такого препарата для лечения и/или профилактики дефицита активного вещества и более конкретно минералов и олигоэлементов.

В настоящем изобретении термин «фармацевтический» обозначает препараты для получения лекарственных средств, предназначенных для лечения или профилактики в
15 медицине и ветеринарии.

Более конкретно в случае, когда активным веществом является источник железа, композиция по настоящему изобретению применяется для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения дефицита железа при
20 анемии или в ее отсутствие.

Более конкретно дефицит железа - это анемия, возникающая при недостатке железа в пище. И еще более конкретно анемия, возникающая при недостатке железа в пище, встречается у беременных женщин; также такое применение требуется, когда
25 поступление достаточного количества железа с пищей не может быть обеспечено.

Преимущественно композиция по изобретению отличается тем, что она имеет форму для перорального введения.

Форму для перорального введения предпочтительно выбирают из таблеток, желатиновых капсул, капсул, сосательных таблеток, порошков для приготовления
30 питьевых суспензий и сиропов.

Наконец, настоящее изобретение относится к способу получения гранул, покрытых оболочкой, для фармацевтического или пищевого препарата по настоящему изобретению, отличающемуся тем, что он включает в себя следующие стадии:

1) покрытие активного вещества водной дисперсией двух сополимеров (а) и (b), массовое соотношение (а)/(b) которых составляет от 60/40 до 80/20, и при этом
35 количество (а) составляет от 2,5 до 5,0 мас.% в сухом состоянии от общей массы композиции, в лопастной мешалке;

2) разрыхление гранул, полученных на стадии 1);

3) сушка гранул, полученных на стадии 2), до достижения остаточной влажности,
40 ниже или равной 3,5%;

4) нанесение покрытия на высушенные гранулы, полученные на стадии 3), в слое псевдооживленного воздуха путем распыления водной дисперсии двух сополимеров (а) и (b), массовое соотношение (а)/(b) которых составляет от 60/40 до 80/20, и при этом
45 количество (а) составляет от 2,5 до 5,0 мас.% в сухом состоянии от общей массы композиции,

5) сушка гранул, покрытых оболочкой, полученных на стадии 4), до достижения остаточной влажности, ниже или равной 3,5%;

б) сортировка по крупности и выравнивание высушенных гранул.

Основная характеристика способа по настоящему изобретению заключается в том,
50 что в качестве растворителя в нем используют только воду. Это облегчает осуществление указанного способа и предохраняет операторов в процессе производства от потенциальной опасности, связанной с использованием органических

растворителей.

Способ по настоящему изобретению таким образом включает в себя две основные стадии 1) и 4). Это покрытие частиц активного вещества двойной оболочкой обуславливает профиль высвобождения указанного активного вещества.

Под «покрытием оболочкой» в настоящем изобретении понимают нанесение пленкообразующего слоя на частицу, содержащую, в частности, активное вещество.

Стадии 1)-3) позволяют получать первые гранулы, отличающиеся тем, что остаточная влажность смеси по окончании стадии 3) ниже или равна примерно 3,5% и предпочтительно составляет примерно от 2,5 до 3,5%. Преимущественно смеситель, используемый на стадии 1), является смесителем типа FIELDER® или аналогичным смесителем, известным специалисту. В частном способе осуществления изобретения стадию 2) разрыхления осуществляют при помощи колеблющейся дробилки, снабженной сеткой, размер отверстий которой определяют в зависимости от целевых лекарственных средств. Следующая стадия сушки может осуществляться разными методами, известными специалисту: более конкретно сушку осуществляют в слое псевдоожиженного воздуха.

Стадии 4) и 5) позволяют получать вторые гранулы, отличающиеся тем, что остаточная влажность смеси по окончании стадии 5) ниже или равна примерно 3,5% и предпочтительно составляет примерно от 2,5 до 3,5%.

Преимущественно сортировку по крупности на стадии 6) осуществляют при помощи колеблющейся дробилки, снабженной сеткой, размер отверстий которой определяют в зависимости от целевых лекарственных средств.

Гранулам, полученным по окончании стадии 6), можно сразу придать форму порошка для питьевой суспензии или сиропа, например.

В частном способе осуществления изобретения на гранулы, полученные по окончании стадии 6), наносят смазывающее вещество. Таким образом после сортировки по крупности в колеблющийся гранулятор вводят по меньшей мере одно смазывающее вещество, выбранное из смазывающих веществ, обычно используемых в фармацевтической или пищевой области, более конкретно смазывающим веществом является смесь талька и дибегената глицерина.

Указанные выше гранулы можно формовать в виде таблеток, желатиновых капсул или сосательных таблеток, например. В этом случае дополнительная стадия компрессии этих же гранул является необходимой для получения таблеток или сосательных таблеток.

В соответствии с частным вариантом осуществления изобретения массовое соотношение (а)/(b) сополимеров (а) и (b) является одинаковым на стадиях 1) и 4) способа по настоящему изобретению.

Можно также осуществлять стадию 4) способа по настоящему изобретению последовательно несколько раз и получать таким образом «многослойную» систему, т.е. состоящую из гранул активного вещества, полученных на стадиях 1)-3), затем последовательность слоев, полученных на стадии 4). Эту систему используют в зависимости от целевого профиля высвобождения активного вещества.

Нижеследующие примеры приведены для сведения и не имеют ограничивающего характера.

Пример 1: Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению на основе сульфата железа

Сырье	Единичный состав: для одной таблетки
Сульфат железа	Количество, достаточное до 80 мг элементарного железа

Мальтодекстрин	25,00 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	Количество, достаточное до таблетки 350 мг
Eudragit RS 30 D® (30% водная суспензия сухого вещества)	45,67 мг
Eudragit RL 30 D® (30% водная суспензия сухого вещества)	19,50 мг
5 Тальк	7,80 мг
Дибегенат глицерина	8,00 мг
Триэтилцитрат	3,90 мг
Очищенная вода	Достаточное количество
P.U.T	350 мг в сухом состоянии

10 Пример 2: Методика осуществления способа по настоящему изобретению для получения таблеток, композиция которых приведена в примере 1

А) Смешивание в сухом состоянии

В мешалку FIELDER® вводят:

- 15 - сульфат железа;
- мальтодекстрин;
- микрокристаллическую целлюлозу.

Перемешивают в течение 10 минут с низкой скоростью до получения однородной смеси.

20 В) Получение суспензии для оболочки

В емкость достаточного объема вводят:

- 64% смеси Eudragit® в массовом соотношении Eudragit RS 30 D®/Eudragit RL 30 D®, составляющем примерно 65/35; предварительно отфильтрованной через сетку с
25 размером отверстий 0,4 мм;

- триэтилцитрат (20% от количества смеси Eudragit® в сухом состоянии на таблетку). Смешивают при помощи лопастей с умеренной скоростью в течение 10 минут.

С) Покрытие оболочкой

30 На смесь А) наносят оболочку при помощи суспензии В).

Время нанесения оболочки на внутреннюю фазу равно примерно 20 минутам.

В случае необходимости при нанесении оболочки добавляют очищенную воду до получения массы, которая пригодна для гранулирования.

Д) Разрыхление

35 Влажную массу разрыхляют при помощи колеблющегося гранулятора, снабженного сеткой с отверстиями размером 3,15 мм.

Е) Сушка

40 Разрыхленные гранулы сушат на слое псевдоожиженного воздуха до получения остаточной влажности высушенных гранул от 2,5 до 3,5%.

Ф) Сортировка по крупности

Гранулы после сушки на стадии Е) сортируют по крупности при помощи колеблющегося гранулятора, снабженного сеткой с отверстиями размером 1,5 мм.

Г) Получение суспензии для нанесения оболочки в слое псевдоожиженного воздуха

45 В емкость достаточного объема вводят:

- 36% смеси Eudragit® в массовом соотношении Eudragit RS 30 D®/Eudragit RL 30 D®, составляющем примерно 65/35; предварительно отфильтрованной через сетку с размером отверстий 0,4 мм.

50 Суспендируют Eudragit® при перемешивании, затем вводят:

- тальк;
- триэтилцитрат (20% от количества смеси Eudragit® в сухом состоянии на таблетку). Перемешивают до полной однородности.

Н) Покрывание оболочкой гранул в слое псевдоожиженного воздуха

В резервуар, содержащий слой псевдоожиженного воздуха, вводят высушенные и отсортированные по крупности гранулы, полученные на стадии F).

Суспензию для нанесения оболочки, полученную на стадии G), напыляют (при перемешивании в течение всего процесса нанесения оболочки) на гранулы в следующих условиях:

- температура воздуха при введении: 40°C;
- давление распыления: 2 бара;
- расход распыления: 30 гр/мин;
- диаметр распыливающего сопла: 1,2 мм.

Гранулы, покрытые оболочкой, нанесенной выше в слое псевдоожиженного воздуха, сушат до получения остаточной влажности гранул от 2,5 до 3,5%.

I) Сортировка по крупности

Гранулы, покрытые оболочкой, сортируют по крупности при помощи колеблющегося гранулятора, снабженного сеткой с отверстиями размером 1,5 мм.

J) Смазывание

По окончании сортировки по крупности в колеблющийся гранулятор, снабженный сеткой с отверстиями размером 1,5 мм, вводят:

- тальк;
- дибегенат глицерина.

Перемешивают в течение 25 минут.

Получают следующую гранулометрическую шкалу:

100% гранул < 1,5 мм,

30% гранул > 0,71 мм,

50% гранул < 0,355 мм,

при этом средний диаметр составляет от 0,25 мм до 0,355 мм.

K) Компрессия

Гранулы, покрытые смазывающим веществом, подвергают сжатию на ротационном прессе, снабженном пробойником D9 R9.

Фармакотехнические параметры:

- средняя твердость (измерения проводили при помощи Pharmatest[®] типа РТВ 301): 63 N (максимально: 71N, минимально: 52N);
- ломкость при 100 оборотах (0,14%) (тест на ломкость таблеток в соответствии с монографией 2.9.7 Европейской фармакопеи, действующее издание).

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одну гранулу, покрытую оболочкой, с пролонгированным высвобождением активного вещества, представляющего собой источник железа, причем указанная гранула, покрытая оболочкой, состоит из частицы, содержащей указанное активное вещество, покрытое по меньшей мере двумя оболочками, отличающимися тем, что они содержат комбинацию эксципиентов, состоящую из:

по меньшей мере одного сополимера (а) сложных эфиров акриловой кислоты и метакриловой кислоты, в котором молярное содержание групп четвертичного аммония ниже или равно 8%,

в ассоциации со вторым сополимером (b) сложных эфиров акриловой кислоты и метакриловой кислоты, в котором молярное содержание групп четвертичного аммония выше 8%,

в массовом соотношении (a)/(b), составляющем от 60/40 до 80/20, и при этом содержание (a) составляет от 2,5 до 5,0 мас.% в сухом состоянии от общей массы композиции.

2. Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества по п.1, отличающаяся тем, что активное вещество является источником железа II или III в виде соли или комплекса.

3. Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества по п.2, отличающаяся тем, что соль железа выбирают из группы, содержащей сульфат, фумарат, глюконат, аскорбат, оксалат, сукцинат, глицерофосфат и ферредат.

4. Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества по п.2, отличающаяся тем, что комплекс железа выбирают из группы, состоящей из комплексов железо-декстран, железо-полимальтоза и железо-протеин.

5. Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества по п.1, отличающаяся тем, что источником активного вещества является сульфат железа.

6. Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества по п.1, отличающаяся тем, что она не содержит антиоксиданта.

7. Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества по п.1, отличающаяся тем, что молярное содержание групп четвертичного аммония в сополимере (a) составляет от 2 до 8% и предпочтительно 5%.

8. Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества по п.1, отличающаяся тем, что сополимером (a) является Eudragit RS30D®.

9. Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества по п.1, отличающаяся тем, что молярное содержание групп четвертичного аммония в сополимере (b) составляет от 8 до 12% и предпочтительно 10%.

10. Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества по п.1, отличающаяся тем, что сополимером (b) является Eudragit RL30D®.

11. Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества по п.1, отличающаяся тем, что массовое соотношение (a)/(b) в конечной композиции составляет 70/30 и предпочтительно 65/35.

12. Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества по п.1, отличающаяся тем, что массовое содержание сополимера (a) составляет примерно от 3,5 до 4,0 мас.% в сухом состоянии от общей массы композиции.

13. Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества по п.1, отличающаяся тем, что комбинация эксципиентов содержит разбавитель, связующее, лубрикант, вещество, препятствующее комкованию, пластификатор, используемые отдельно или в смеси.

14. Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества по п.13, отличающаяся тем, что пластификатор преимущественно выбирают из группы, образованной ацетилтрибутилцитратом, ацетилтриэтилцитратом, глицеридами ацетилованных жирных кислот, касторовым маслом, диэтилсебацатом, дибутилсебацатом, глицерином, моностеаратом глицерина, глицерилтриацетатом, полиэтиленгликолями, сополимерами полиоксипропилена/полиоксипропиленом, пропиленгликолем, трибутилцитратом, триэтилцитратом, используемыми отдельно или в смеси, и предпочтительно

используют триэтилцитрат.

15. Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества по п.13, отличающаяся тем, что разбавитель выбирают из группы, образованной целлюлозами и лактозой, и предпочтительно используют целлюлозу.

16. Фармацевтическая композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества по п.13, отличающаяся тем, что связующее выбирают из группы, образованной мальтодекстринами и повидонами, предпочтительно используют мальтодекстрин.

17. Применение композиции по любому из пп.1-16 для получения фармацевтического или пищевого продукта с пролонгированным высвобождением активного вещества.

18. Применение композиции по любому из пп.1-16 для получения фармацевтического продукта для лечения и/или профилактики дефицита железа.

19. Применение по п.17, отличающееся тем, что фармацевтический препарат имеет форму для перорального введения.

20. Применение по п.19, отличающееся тем, что форму для перорального введения предпочтительно выбирают из таблеток, желатиновых капсул, капсул, сосательных таблеток, порошков для приготовления питьевых суспензий и сиропов.

21. Применение композиции по пп.1-16 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или профилактики дефицита железа при анемии или в ее отсутствие.

22. Применение композиции по пп.1-16 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или профилактики анемии, возникающей при недостатке железа в пище.

23. Применение композиции по пп.1-16 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или профилактики анемии, возникающей при недостатке железа в пище у беременных женщин, если поступление достаточного количества железа с пищей не может быть обеспечено.

24. Способ получения фармацевтической или пищевой композиции по пп.1-16, отличающийся тем, что он включает в себя следующие стадии:

1) покрытие активного вещества водной дисперсией двух сополимеров (а) и (б), массовое соотношение (а)/(б) которых составляет от 60/40 до 80/20, и при этом количество (а) составляет от 2,5 до 5,0 мас.% в сухом состоянии от общей массы композиции, в лопастной мешалке;

2) разрыхление гранул, полученных на стадии 1);

3) сушка гранул, полученных на стадии 2);

4) нанесение оболочки на высушенные гранулы, полученные на стадии 3), в слое псевдоожиженного воздуха путем распыления водной дисперсии двух сополимеров (а) и (б), массовое соотношение (а)/(б) которых составляет от 60/40 до 80/20, и при этом количество (а) составляет от 3,5 до 5,0 мас.% в сухом состоянии от общей массы композиции;

5) сушка гранул, покрытых оболочкой, полученных на стадии 4).

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что в нем не используют органические растворители.

26. Способ по п.24, отличающийся тем, что массовое соотношение (а)/(б) на стадиях 1) и 4) идентично.

27. Способ по п.24, отличающийся тем, что полученным гранулам сразу придают форму порошка для питьевых суспензий или сиропов.

28. Способ по п.24, отличающийся тем, что он включает дополнительную стадию нанесения смазывающего вещества на гранулы для получения таблеток, желатиновых капсул или сосательных таблеток.

5 29. Способ по п.28, отличающийся тем, что он включает дополнительную стадию компрессии гранул для получения таблеток и сосательных таблеток.

30. Способ по п.24, отличающийся тем, что стадию 4) осуществляют последовательно несколько раз.

10

15

20

25

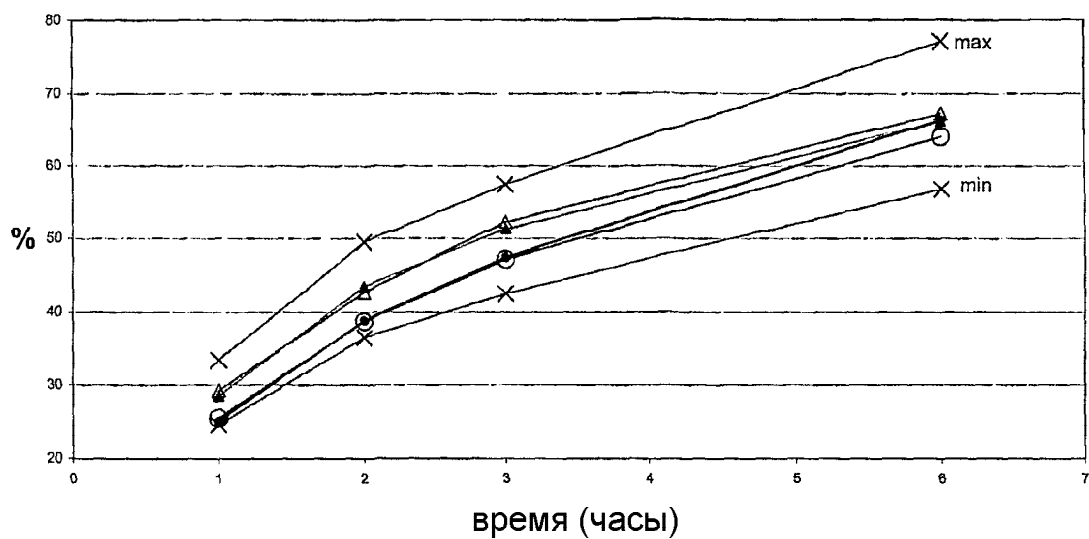
30

35

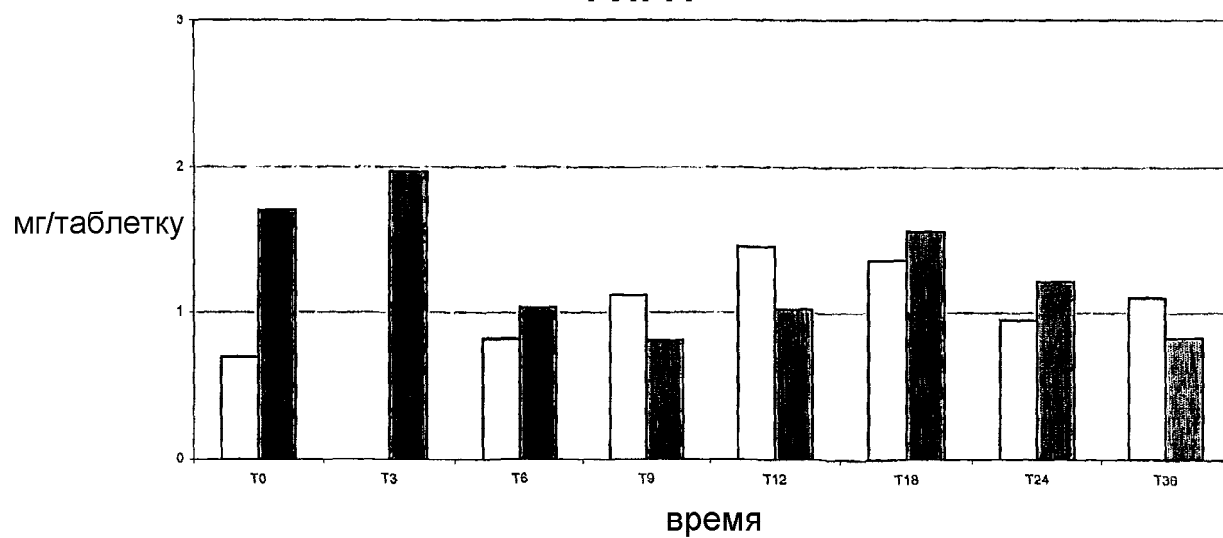
40

45

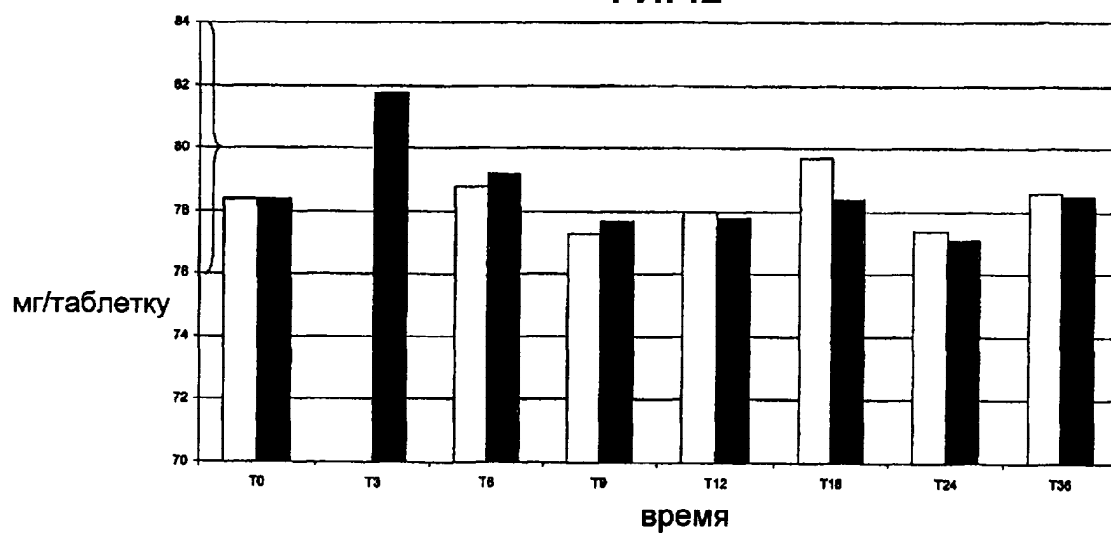
50



ФИГ.1



ФИГ.2



ФИГ.3