



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/196 (2022.01); A61K 31/4985 (2022.01); A61K 47/40 (2022.01); A61K 47/6951 (2022.01); A61K 9/4825 (2022.01); A61K 9/4858 (2022.01)

(21)(22) Заявка: 2019120281, 09.02.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.02.2018

Дата регистрации:
24.03.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
10.02.2017 IT 102017000015145

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2021 Бюл. № 7

(45) Опубликовано: 24.03.2022 Бюл. № 9

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 10.09.2019

(86) Заявка РСТ:
EP 2018/053244 (09.02.2018)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/146237 (16.08.2018)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, БОКС-1125

(72) Автор(ы):

КАРУЧЧИ, Симоне (СН),
МАРКЬОРРИ, Маурицио (СН),
ПОНТИДЖА, Марко (СН),
ФОССАТИ, Тициано (СН)

(73) Патентообладатель(и):

АЛЬТЕРГОН С.А. (СН)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2006095026 A2 14.09.2006.
CN102225055A 26.10.2011. EP 1200091 A1
02.05.2002.

(54) МЯГКИЕ ЖЕЛАТИНОВЫЕ КАПСУЛЫ С ВЫСОКОЙ СТАБИЛЬНОСТЬЮ, СОДЕРЖАЩИЕ ГИДРОКСИПРОПИЛ-БЕТА-ЦИКЛОДЕКСТРИН

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к стабильной при хранении мягкой желатиновой капсуле, фармацевтической композиции, содержащей такую капсулу, способу ее получения и способу увеличения стабильности внутреннего содержимого и/или оболочки такой капсулы. Мягкая желатиновая капсула имеет внутреннее содержимое с действующим веществом, выбранным из диклофенака, диклофенака эполамина (ДНЕР), тадалафила или их фармацевтически приемлемых солей, а оболочка указанной капсулы содержит гидроксипропил-

бета-циклодекстрин (HPBCD) в количестве (a) менее 10% по массе от массы оболочки и (b) субстехиометрическом для образования комплекса включения с действующим веществом внутреннего содержимого. Заявленные желатиновые капсулы устойчивы при хранении, предотвращают образование побочных продуктов из действующего вещества и обладают высоким постоянством массы, то есть низкой гигроскопичностью. 4 н. и 9 з.п. ф-лы, 2 табл., 4 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 47/40 (2006.01)*A61K 31/196* (2006.01)*A61K 31/4985* (2006.01)*A61K 47/10* (2006.01)*A61K 9/48* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/196 (2022.01); *A61K 31/4985* (2022.01); *A61K 47/40* (2022.01); *A61K 47/6951* (2022.01); *A61K 9/4825* (2022.01); *A61K 9/4858* (2022.01)

(21)(22) Application: **2019120281, 09.02.2018**

(24) Effective date for property rights:
09.02.2018

Registration date:
24.03.2022

Priority:

(30) Convention priority:
10.02.2017 IT 102017000015145

(43) Application published: **10.03.2021 Bull. № 7**(45) Date of publication: **24.03.2022 Bull. № 9**(85) Commencement of national phase: **10.09.2019**

(86) PCT application:
EP 2018/053244 (09.02.2018)

(87) PCT publication:
WO 2018/146237 (16.08.2018)

Mail address:
190000, Sankt-Peterburg, BOKS-1125

(72) Inventor(s):

**KARUCHCHI, Simone (CH),
MARKORRI, Mauritsio (CH),
PONTIDZHA, Marko (CH),
FOSSATI, Titsiano (CH)**

(73) Proprietor(s):

ALTERGON S.A. (CH)

(54) **SOFT GELATINOUS CAPSULES WITH HIGH STABILITY, CONTAINING HYDROXYPROPYL-BETA-CYCLODEXTRIN**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions relates to a storage-stable soft gelatin capsule, a pharmaceutical composition containing such a capsule, method of its production and method of increasing stability of inner content and/or shell of such capsule. Soft gelatine capsule has an internal content with an active substance selected from diclofenac, diclofenac epolamine (DHEP), tadalafil or pharmaceutically acceptable salts thereof, and the shell of the said capsule contains

hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPBCD) in an amount of (a) less than 10% by weight of the shell weight and (b) a substoichiometric amount to form an inclusion complex with the active substance of the internal content.

EFFECT: disclosed gelatine capsules are stable during storage, prevent formation of by-products from the active substance and have high consistency of weight, id est low hygroscopicity.

13 cl, 2 tbl, 4 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области фармацевтических композиций в мягких желатиновых капсулах. Описаны новые мягкие желатиновые капсулы с высокой стабильностью при хранении.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Мягкие желатиновые капсулы представляют собой широко применяемую лекарственную форму, целью которой является получение составов из плохо растворимых в воде действующих веществ в жидком или полужидком состоянии; использование данной лекарственной формы идеально в случае, если действующие вещества содержатся в лекарственной форме в очень малых дозах: в таком случае получение состава в жидком виде предпочтительнее твердого, поскольку позволяет более точно распределить действующее вещество в жидком вспомогательном веществе и, таким образом, получить преимущество в точности дозирования. Кроме того, смешивание действующего вещества с жидкой переносящей средой также облегчает диспергирование и абсорбцию лекарственного средства после того, как оболочка капсулы будет разрушена под воздействием биологических жидкостей организма. Мягкие желатиновые капсулы также могут быть использованы для водорастворимых действующих веществ, в таком случае будут использоваться другие их преимущества, в частности, возможность маскировки вкуса и/или запаха, легкость проглатывания и т.д.

Мягкие желатиновые капсулы состоят из внешней оболочки, сваренной из желатина, и внутреннего содержимого, жидкого или пастообразного, как правило, гидрофобного, в котором растворено или диспергировано (например, в виде суспензии, эмульсии, микроэмульсии и т.д.) действующее вещество. Например, см. обзор Gullapalli et al., J. Pharmaceutical Sciences, 99 (10), 2010, 4107.

Все мягкие желатиновые капсулы склонны к пропусканию кислорода, а также к абсорбции влаги из окружающей среды. Описанные явления могут влечь за собой различные проблемы, включая нежелательный контакт действующего вещества с факторами окружающей среды (воздухом, кислородом, влагой) с возможным образованием продуктов его разложения. В некоторых случаях это явление было подтверждено визуальным изменением цвета стенки капсулы, вызванным продуктами разложения яркого цвета. Например, заявитель обнаружил экспериментальным путем, что мягкие желатиновые капсулы, содержащие диклофенак или его производные, со временем приобретают красноватый оттенок из-за продуктов окисления; способность диклофенака окисляться с образованием окрашенных в красный цвет хинонов известна из Groning et al., Chemosphere 69 (2007) 509-516. Это явление обнаруживалось заявителем, даже когда капсулы хранились в непрозрачных блистерах, не пропускающих свет (см. доказательство в примерах). Это доказывает сложность предотвращения разложения действующих веществ с низкой стабильностью, содержащихся в мягких желатиновых капсулах. Подобные явления разложения наблюдались заявителем и в случае мягких желатиновых капсул, содержащих тадалафил, хорошо известное лекарственное средство, используемый в лечении эректильной дисфункции.

Циклодекстрины представляют собой циклические олигосахариды, состоящие из остатков глюкопиранозы; они широко используются в фармацевтической технологии, благодаря их способности к формированию водорастворимых комплексов с молекулами труднорастворимых в воде лекарственных средств. Циклодекстрины образуют супрамолекулярную структуру, напоминающую клетку, внутренняя полость которой способна включать в себя молекулу действующего вещества; образующийся комплекс,

с внешней стороны гидрофильный благодаря многочисленным гидроксильным группам циклодекстрина, позволяет растворять в воде молекулы действующих веществ, которые в отсутствие циклодекстрина были бы не растворимы или трудно растворимы в воде (Del Valle et al., Process Biochemistry, Volume 39, Issue 9, 31 May 2004, Pages 1033-1046).

5 Реакция комплексообразования происходит в водной среде, в которой молекулы лекарственного средства и циклодекстрина приводятся в контакт. По этой причине, в случае твердых лекарственных форм, солюбилизация лекарственного средства в циклодекстрине обычно происходит во время введения, то есть когда дозированную лекарственную форму приводят в контакт с органическими жидкостями или, когда ее
10 растворяют в жидкой среде непосредственно перед введением.

Иногда образование комплексов с циклодекстрином использовалось для защиты действующих веществ от разложения, однако результаты не были значительными (International Journal of Photoenergy, 3, 2001, 205-211). Также заявитель обнаружил (доказательство в экспериментальной части), что водный раствор, содержащий твердый
15 диклофенак в комплексе с гидроксипропил-бета-циклодекстрином, продемонстрировал явление разложения, отмеченное янтарным цветом, в условиях хранения ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, относительная влажность $60 \pm 5\%$): это показывает, что механизм комплексообразования гидроксипропил-бета-циклодекстрина не способен эффективно защитить от явления разложения.

20 В патенте США 8,728,519 описаны мягкие желатиновые капсулы, содержащие циклодекстрин в стенке капсулы; как утверждается, циклодекстрин образует комплексы включения с лекарственным средством во внутреннем содержимом капсулы, при этом лекарственное средство нерастворимо или плохо растворимо в воде; описываются композиции в виде капсул, содержащие гидроксипропил-бета-циклодекстрин в
25 различных процентных соотношениях, варианты реализации содержат его от 14% до 23% от массы исходного раствора оболочки капсулы. Упомянутый документ не затрагивает проблему стабильности оболочки и/или внутреннего содержимого капсул; говорится в общем, что капсулы имеют обычную стабильность, специального изучения этого вопроса или данных по нему не имеется.

30 В заявке на патент JP-A-62249935 описаны твердые или мягкие желатиновые капсулы; оболочка капсулы содержит менее 10% циклодекстринов в целом (по отношению к массе исходного раствора оболочки капсул): добавление циклодекстрина предотвращает отвердевание оболочки капсул и увеличение времени распадаемости; нижний предел добавления циклодекстрина в капсулы не указан, однако документ сообщает, что
35 эффект не достигается при слишком низком содержании циклодекстрина.

Исходя из всего вышесказанного, все еще существует потребность в составах действующего вещества в мягких желатиновых капсулах, которые бы были эффективно защищены от явления разложения, особенно во время хранения. Также существует потребность в капсулах, которые бы показали стабильность к таким явлениям, как
40 разложение действующего вещества или нестабильность структуры капсулы. Еще большей остается потребность в капсулах, которые бы показывали и стабильность к разложению действующего вещества, и высокую стабильность структуры капсулы. Также имеется потребность в мягких желатиновых капсулах, которые не подвергаются изменениям цвета и массы при хранении. Еще большая потребность существует в
45 капсулах, которые бы не изменяли ни цвет, ни массу во время хранения. Также существует потребность в мягких желатиновых капсулах, которые защищены от вышеупомянутых явлений и при этом содержат такие классы действующих веществ, которые особенно подвержены явлению разложения. Эти и последующие задачи

освещены и решены объектом изобретения в настоящей заявке.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было неожиданно обнаружено, что гидроксипропил-бета-циклодекстрин, будучи включенным в оболочку мягких желатиновых капсул в небольшом и незначительном количестве с образованием комплекса включения с действующим веществом во внутреннем содержимом (наполнителе), предпочтительно в сочетании со специфическими пластификаторами, присутствующими в капсуле в определенных соотношениях, придает капсулам особенную и неожиданную стабильность при хранении. Стабильность проявляется как синергизм двух эффектов, то есть усиленная защита от разложения действующего вещества во внутреннем содержимом и сниженная гигроскопичность оболочки капсулы: эти эффекты были экспериментально обнаружены заявителем в виде снижения цветовой вариативности капсул (вследствие образования не нейтрально окрашенных продуктов разложения) и сниженного увеличения массы капсул, подвергнутых воздействию влаги. Таким образом, данное изобретение относится к мягкой желатиновой капсуле, включающей во внутреннем содержимом действующее вещество, при этом оболочка указанной капсулы содержит гидроксипропил-бета-циклодекстрин (HPBCD) в количестве: (а) менее 10% от массы оболочки и (b) субстехиометрическом для образования комплекса включения с действующим веществом во внутреннем содержимом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно настоящему изобретению, термин «субстехиометрическое количество HPBCD» означает, что HPBCD содержится в оболочке капсулы в молярном соотношении менее, чем 1:1 по отношению к действующему веществу во внутреннем содержимом капсулы (или, говоря иначе и равнозначно, действующее вещество во внутреннем содержимом капсулы находится в молярном соотношении более 1:1 по отношению к HPBCD в оболочке капсулы).

Помимо того, что HPBCD содержится в капсуле в субстехиометрическом количестве, это количество также мало по отношению к массе оболочки капсулы. Точнее говоря, он присутствует в количестве, меньшем чем 10% (например, от 1% до 8%) от массы оболочки капсулы; в данной заявке «масса оболочки капсулы» обозначает общую массу всех компонентов оболочки, за исключением воды (которую добавляют отдельно во время изготовления оболочки капсул и затем выпаривают для образования конечного продукта) и внутреннего содержимого капсулы. С другой стороны, если сравнивать количество HPBCD с оболочкой капсулы во «влажной фазе» (то есть с исходным раствором во время вышеупомянутой стадии изготовления), оно составляет менее 7% по массе (составляет, например, от 0,5% до 6% или от 0,5% до 2%); оболочка капсулы во «влажной фазе» обозначает общую массу компонентов оболочки, включая воду, добавленную во время стадии изготовления, и исключая внутреннее содержимое капсулы. Два указанных способа выражения количества HPBCD (по отношению к исходному раствору или готовой капсуле) могут быть использованы независимо или в комбинации для обозначения количества HPBCD, используемого в настоящем изобретении, совместно с другими общими характеристиками капсулы.

Действующее вещество внутреннего содержимого капсулы характеризуется наличием одного или более атомов азота. На самом деле, известно, что эти атомы способны к реакциям в присутствии кислорода с образованием N-оксидов, гидроксиламинов, сопряженных систем или иных продуктов разложения. Внутри этой группы соединений существует характерный класс действующих веществ, содержащих в структурной формуле субъединицу фениламина; известно, что такая структура легко подвергается

разложению с образованием окрашенных хинониминов: например, к данному классу относятся диклофенак, диклофенака эполамин (DHEP) и фармацевтически приемлемые соли и производные, принадлежащие к этому классу. Другой популярный класс состоит из веществ, содержащих в структурной формуле гетероциклы с азотом, в особенности пирролидин и/или индол: примерами этих соединений могут служить тадалафил, DHEP и их фармацевтически приемлемые соли и производные.

Соответственно, один из вариантов реализации данного изобретения представляет собой мягкую желатиновую капсулу, во внутреннем содержимом которой находится действующее вещество, содержащее азот; указанное действующее вещество является молекулой, содержащей одну или более фениламиновою, индольную и/или пирролидиновую субъединицу, при этом оболочка указанной капсулы содержит гидроксипропил-бета-циклодекстрин (HPBCD) в количестве (a) менее 10% от массы оболочки и (b) субстехиометрическом для образования комплекса включения с действующим веществом внутреннего содержимого. Выражение «молекула, содержащая субъединицу фениламина, индола и/или пирролидина» обозначает в данном случае молекулу, содержащую в своей структурной формуле фрагмент, относящийся соответственно к фениламину, индолу или пирролидину, каждый из которых может быть конденсирован с другими кольцами или замещен.

В данных капсулах возможны смеси двух или более действующих веществ, если при этом хотя бы одно из них содержит азот согласно одному из вышеописанных определений. В одной из версий изобретения используемое действующее вещество (или их смесь, если это применимо), не включает витамины или стероидные соединения. Соответственно, еще один вариант реализации данного изобретения представляет собой мягкую желатиновую капсулу, во внутреннем содержимом которой находится действующее вещество, содержащее азот и не являющееся витамином или стероидным соединением, при этом оболочка указанной капсулы содержит гидроксипропил-бета-циклодекстрин (HPBCD) в количестве (a) менее 10% от массы оболочки и (b) субстехиометрическом для образования комплекса включения с действующим веществом внутреннего содержимого. Термин «витамины», использованный в настоящем документе, относится ко всем витаминам, жирорастворимым или водорастворимым; в особенности и без ограничения к витамину А, всем витаминам группы В, витамину С, витамину Е, витамину Н, витамину К и т.д., а также к их производным. Термин «стероидное соединение», использованный в настоящем документе, обозначает, как хорошо известно в данной области техники, любые соединения, содержащие в своей структуре конденсированную тетрациклическую систему из 17 атомов углерода, типичную для стероидов, например, прогестерона.

Еще одним вариантом реализации данного изобретения является мягкая желатиновая капсула, во внутреннем содержимом которой находится действующее вещество, содержащее азот, не являющееся витамином или стероидным соединением и содержащее одну или более фениламиновою, индольную и/или пирролидиновую субъединицу, при этом оболочка указанной капсулы содержит гидроксипропил-бета-циклодекстрин (HPBCD) в количестве (a) менее 10% от массы оболочки и (b) субстехиометрическом для образования комплекса включения с действующим веществом внутреннего содержимого.

В дополнительном варианте реализации действующее вещество растворимо в воде, то есть имеет растворимость в воде при комнатной температуре (20°C) выше 0,1% мас./об, предпочтительно выше 0,5% мас./об, или, еще более предпочтительно, выше 1% мас./об. Примером такого действующего вещества может служить диклофенак

эполамин (DHEP), растворимость которого около 1,9% мас/об. Указанный вариант реализации имеет особенность в использовании HPBCD вместе с действующим веществом, которое вообще не требует опосредованной циклодекстрином солюбилизации. Согласно данному варианту реализации, данное изобретение

характеризуется как мягкая желатиновая капсула, во внутреннем содержимом которой находится водорастворимое действующее вещество, содержащее азот, где оболочка данной капсулы содержит гидроксипропил-бета-циклодекстрин (HPBCD) в количестве (а) менее 10% по массе от массы оболочки и (b) субстехиометрическом для образования комплекса включения с действующим веществом внутреннего содержимого.

В зависимости от растворимости и типа переносящей среды, используемой во внутреннем содержимом, лекарственное средство может находиться во внутреннем содержимом в виде раствора или дисперсии.

В настоящих составах, действующее вещество не связывается или по существу не связывается в комплекс на всем протяжении производства и хранения; термин «по существу» принимает во внимание нормальную экспериментальную вариативность, поэтому возможное (незначительное) комплексообразование на границе контакта между внутренним содержимым и оболочкой капсулы а priori не исключено. Отсутствие или по существу отсутствие комплексообразования действующего вещества связано с тремя конкурирующими факторами: (i) низким содержанием HPBCD в оболочке капсулы, (ii) субстехиометрическом количестве HPBCD и (iii) тот факт, что действующее вещество не комбинируется с HPBCD, а физически отделено от него, то есть изготавливается отдельно во внутреннем содержимом; таким образом, во время хранения молекулы HPBCD по существу не вступают во взаимодействие с действующим веществом (как это происходило бы в случае раствора действующего вещества и практически или при их однородном физическом смешении). Наблюдаемая стабильность данного состава, и в особенности содержащегося в ней действующего вещества, неожиданно не обусловлена механизмом комплексообразования: особенно неожиданно, что эффект стабилизации был достигнут скорее предотвращением, чем содействием условиям комплексообразования. Упомянутое выше присутствие HPBCD также неожиданно увеличило устойчивость оболочки капсул к влаге из окружающей среды: указанной эффект не ожидался с учетом того, что не было известно о таковой активности HPBCD и, кроме того, его процентное содержание в оболочке капсул сравнительно невелико, а потому не могло, на первый взгляд, повлиять на свойства самой оболочки.

Для целей настоящего изобретения важно присутствие определенных пластификаторов, то есть сорбита и глицерина в определенном массовом соотношении друг с другом и суммарно по отношению к общей массе капсулы. А именно, в мягких желатиновых капсулах, описанных в каждом из приведенных вариантов реализации настоящего изобретения, глицерин присутствует в большем количестве, чем сорбит, в массовом соотношении от 1,1:1 до 1,3:1; кроме того, общее количество по массе глицерина и сорбита по отношению к массе оболочки капсулы (в сухом виде) составляет более 25%; предпочтительно оно составляет от 27% до 40%, более предпочтительно от 27% до 35%. Глицерин и сорбит могут использоваться в различных коммерчески доступных формах, например, 98% безводный глицерин, частично обезвоженный сорбит и др.

Помимо вышеупомянутых характерных компонентов, оболочка капсул может содержать дополнительные вспомогательные вещества, используемые в производстве мягких желатиновых капсул. Среди них могут быть упомянуты вода (добавляется к раствору, из которого получают оболочки капсул), замутнители, красители,

вкусоароматические агенты, и др.

Внутреннее содержимое капсул в данном изобретении может быть получено методами, известными *per se*. В частности, оно может быть липофильным или гидрофильным, в зависимости от определяющей природы жидкой переносящей среды.

5 Неограничивающие примеры жидкостей для липофильного содержимого представляют собой свободные жирные кислоты (например, олеиновая кислота); эфиры жирных кислот с веществами, содержащими гидроксильные группы, такими как этиловый спирт, пропиленгликоль, сахароза, полиэтиленгликоль и др.; эфиры полиэтоксилированных жирных кислот с короткой (<C8), средней (C8-C10) или длинной (>C10) углеродной
10 цепочкой, а также другие. Неограничивающие примеры переносящих сред для гидрофильного содержимого представляют собой полиэтиленгликоли (например, ПЭГ400 или ПЭГ600), метоксиполиэтиленгликоли (например, МПЭГ350 или МПЭГ550), моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (Transcutol®), тетрагидрофурфуриловый спирт (гликофурол), пропиленкарбонат, N-метил-2-пирролидон, сополимеры полиоксиэтилена
15 и полиоксипропилена (полоксамеры), пропиленгликоль, глицерин, этанол, вода и др.

Настоящие капсулы дополнительно характеризуются стабильностью по отношению к температуре и влажности. В частности, каждый из перечисленных выше вариантов реализации изобретения может быть дополнительно охарактеризован тем, что мягкая желатиновая капсула демонстрирует: а) увеличение массы менее чем на 2%,
20 предпочтительно менее чем на 1%, после хранения при температуре 30°C и относительной влажности 65% в течение 24 месяцев и/или б) отсутствие изменения окраски после хранения при температуре 40°C и относительной влажности 75% в течение 30 дней. Эти свойства обеспечивают оптимальную долгосрочную стабильность при упаковке капсул в традиционные фармацевтические блистеры.

25 Процесс производства данных капсул состоит, в общем виде, из следующих этапов:
(i) подготовка внутреннего содержимого с действующим веществом;
(ii) подготовка исходного раствора оболочки капсул, содержащего желатин, HPBCD и воду;

(iii) объединение продуктов со стадий (i) и (ii), с получением одной или более мягких
30 желатиновых капсул, оболочка которых содержит HPBCD в количестве менее 10% по массе от массы оболочки и субстехиометрическом для образования комплекса включения с действующим веществом внутреннего содержимого.

Процесс может быть в дальнейшем адаптирован изменением количества используемых компонентов для получения всех описанных выше частных характеристик,
35 ранее проиллюстрированных для самих капсул. Способы получения капсул не являются определяющим фактором и могут различаться в зависимости от известных методов (например, см. Gullapalli et al., J. Pharm. Sci., 2010, 99 (10), pp. 41-07-4148); как пример, может быть упомянут ротационно-матричный метод, где исходный раствор оболочек капсул подают горячим на охлаждаемые вращающиеся барабаны для образования
40 желатиновых лент в полужидком состоянии; ленты с вращающихся барабанов подают на ролики с формами, позволяющими сформировать часть капсулы (половину капсулы); в образующиеся полости половинок капсул вводят необходимое количество содержимого, и наполненные таким образом половинки капсул сваривают вместе при помощи нагревания и давления, после чего они выходят из матриц с образованием
45 готовых капсул.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: проверка цветовой стабильности на стандартных лекарственных формах
Мягкие желатиновые капсулы, содержащие диклофенак или его производные, со

временем приобретают красноватый оттенок в связи с образованием продуктов окисления (Groning et al., Chemosphere 69 (2007) 509-516).

Указанное явление разложения было подтверждено посредством проверки цветовой стабильности, произведенной на мягких желатиновых капсулах, хранимых в светонепроницаемых блистерах. Для этой цели были изготовлены мягкие желатиновые капсулы следующего состава:

Таблица 1

Компоненты	Количество (мг/капс)
Диклофенак эполамин (DNEP)	65,0
Вспомогательные вещества - содержимое	
Полиэтиленгликоль 600	317,0
Вода очищенная	25,0
Безводный глицерин (98%)	18,0
Масса содержимого	425,0
Вспомогательные вещества оболочки капсул	
Желатин	107,8
Безводный глицерин (98%)	27,5
Жидкий сорбит, част. обезвоженный	23,0
Гидроксид натрия	0,6
Вода очищенная	97,1
Масса оболочки капсулы	256,0

Капсулы были упакованы в светонепроницаемые блистеры и хранились 36 месяцев при следующих условиях:

- (i) комнатная температура,
- (ii) 25°C/относительная влажность 60% или
- (iii) 30°C/относительная влажность 65%.

Для лучшей оценки степени разложения цвет внутреннего содержимого, которое является первопричиной изменения цвета оболочки капсул, был тщательно изучен.

Поэтому по окончании периода хранения, капсулы вскрывали и жидкое содержимое отделяли для визуальной оценки оттенка.

Все проверенные образцы (i) - (ii) - (iii) оказались не нейтрального цвета; более того, образцы (ii) и (iii) показали прогрессирующее изменение цвета (побурение) в сравнении с образцом (i). Таким образом, было экспериментально доказано разложение действующего вещества; кроме того, упаковка в светонепроницаемые блистеры оказалась неспособной к предотвращению изменения цвета, которое увеличивается с повышением уровня воздействия окружающей среды.

Другой эксперимент состоял в помещении раствора тадалафила (2% по массе в ПЭГ600) в условия ускоренного старения (40°C/относительная влажность 75% на 2

недели): в данном случае, по окончании теста, раствор (но не раствор сравнения, не содержащий тадалафил) приобрел отчетливый желтый цвет из-за разложения действующего вещества.

Наконец, проверка стабильности при хранении была произведена с различными водными растворами диклофенака натрия, полностью связанным в комплекс с гидроксипропил-бета-циклодекстрином (HPBCD) следующего состава: диклофенака натрия 40,6 мг, HPBCD 177,6 мг, воды очищенной 782,4 мг. Растворы приобрели отчетливый янтарный цвет после 18 месяцев хранения при 30°C и относительной влажности 65%.

В подобных экспериментах было подтверждено, что образование комплексов HPBCD с тадалафилом не предотвращает побурения раствора при хранении.

Указанные экспериментальные свидетельства показывают, что явление побурения раствора характерно для раствора действующего вещества, как связанного в комплексы, так и не связанного в комплексы. В частности, образование комплексов с HPBCD не способно предотвратить побурение раствора.

Пример 2: составы согласно данному изобретению

Пример 2А: были сделаны капсулы, согласно настоящему изобретению, содержащие DНЕР, следующего состава:

Состав оболочки капсул:

	% м/м	мг/капс	мг/капс	мг/капс
Желатин	664,71	446,60	665,41	1104,65
Безводный глицерин (98%)	116,54	111,91	116,72	226,75
Сорбит жидкий, частично обезвоженный	113,79	99,93	113,94	222,30
HPBCD	44,59	33,31	44,64	77,42
Гидроксид натрия	00,37	00,26	00,37	00,59
Масса оболочки капсулы	1100,00	772,01	1101,08	1161,71

Состав содержимого капсул:

	% м/м	мг/капс	мг/капс	мг/капс
Диклофенака эполамин	115,29	115,38	332,5	665,0
Полиэтиленгликоль 600 (Макрогол)	774,59	775,00	1158,5	3317,0
Вода очищенная	55,88	55,92	112,5	225,0
Глицерин безводный (98%)	44,24	44,26	99,0	118,0
Масса внутреннего содержимого	1100,00	1100,56	2212,5	4425,0

Пример 2В: были сделаны капсулы, содержащие DНЕР с HPBCD или без него в оболочках капсул (согласно настоящему изобретению) следующего состава:

	Серия А	Серия В	Серия С
Компоненты	Количество (мг/капс)	Количество (мг/капс)	Количество (мг/капс)
Состав внутреннего содержимого			
Диклофенака эполамин	16,25	16,25	16,25
ПЭГ 600	79,25	79,25	79,25
Вода очищенная	6,25	6,25	6,25
Безводный глицерин (98%)	4,50	4,50	4,50
Масса внутреннего	106,25	106,25	106,25

- 13 -

содержимого			
Состав оболочки капсул			
Желатин	46,60	46,60	46,60
Безводный глицерин (98%)	11,91	11,91	11,91
Сорбит жидкий, частично обезвоженный	9,93	9,93	9,93
HPBCD	---	3,31	5,70
Гидроксид натрия	0,26	0,26	0,26
Вода очищенная	45,30	41,99	39,60
Масса оболочки капсулы	114,0	114,0	114,0

Пример 2С: была изготовлена капсула, содержащая тадалафил, согласно настоящему изобретению, следующего состава:

	Вспомогательные вещества содержимого	мг/капс
	Полиэтиленгликоль 600 (ПЭГ600)	590,00
5	Безводный глицерин	33,50
	Вода очищенная	46,60
	ТАДАЛАФИЛ	20,00
	Вспомогательные вещества оболочки	мг/капс
10	Желатин LB 160	114,5200
	Раствор полиола Sorbitol Special	24,3600
	Безводный глицерин	28,0000
15	Гидроксипропил-бета-циклодекстрин	1,9600
	Паста титана диоксида (SC0964 Mastercote White)	2,8000
	Хинолиновый желтый	0,1330
20	Краситель желтый закат	0,0014
	Вода очищенная	108,2256

Пример 3: проверка стабильности к разложению

Капсулы, изготовленные в Примере 2В (серии А и С) хранились в течение 30 дней в условиях хранения (при комнатной температуре или при 40°C и относительной влажности 75%). По окончании теста жидкое внутреннее содержимое доставали из капсул, разрезая их и выливая содержимое, которое оценивали по цветности для определения присутствия окрашенных продуктов разложения.

После хранения при комнатной температуре капсулы, относящиеся к данному изобретению (серия С), показывали нейтральный цвет, в то время как капсулы сравнения (серия А) показывали начало побурения. Эти различия были еще более очевидными для капсул, которые хранились в более жестких условиях при 40°C и относительной влажности 75%, где побурение было гораздо более выраженным для серии капсул сравнения по отношению к таковым капсулам данного изобретения.

Эти свидетельства демонстрируют, что добавление циклодекстрина к оболочке капсулы, согласно настоящему изобретению, значительно уменьшает образование продуктов разложения действующего вещества внутреннего содержимого.

Пример 4: проверка влагостойкости

Влагостойкость во время хранения проверялась для двух серий капсул сравнения состава, показанного в Примере 1, Таблице 1, по отношению к двум сериям капсул, изготовленных согласно данному изобретению, с тем же составом, но содержащих НРВCD в оболочке капсул (7,42 мг НРВCD на капсулу). Капсулы хранили при температуре 30°C и относительной влажности 65% в течение 24 месяцев. Отслеживали массу капсул в различное время на протяжении проверки. Результаты показаны в настоящей таблице.

Таблица 2

Время (Месяцы)	Диклофенака эполамин 65 мг Без HPBCD		Диклофенака эполамин 65 мг С HPBCD	
	Номер серии 003E08-009	Номер серии 002E08-009	Номер серии 013L08-009	Номер серии 012L08-009
0	604	607	605	608
3	604	608	605	607
6	610	612	606	608
9	616	615	606	610
12	620	621	609	612
24	634	634	610	614

Эти данные демонстрируют, что добавление HPBCD к оболочке капсулы, очевидно, снизило (примерно в 5 раз) увеличение массы капсул под воздействием влаги.

(57) Формула изобретения

1. Стабильная при хранении мягкая желатиновая капсула, имеющая внутреннее содержимое с действующим веществом, выбранным из диклофенака, диклофенака эполамина (ДНЕР), тадалафила или их фармацевтически приемлемых солей, где оболочка указанной капсулы содержит гидроксипропил-бета-циклодекстрин (HPBCD) в количестве (а) менее 10% по массе от массы оболочки и (б) субстехиометрическом для образования комплекса включения с действующим веществом внутреннего содержимого.

2. Капсула по п. 1, в которой количество (а) HPBCD составляет от 1 мас.% до 8 мас.%.

3. Капсула по любому из пп. 1-2, в которой оболочка содержит сорбит и глицерин в суммарном количестве по массе более 25% от массы указанной оболочки и в которой указанные сорбит и глицерин присутствуют в собственном массовом соотношении от 1,1:1 до 1,3:1.

4. Капсула по п. 3, в которой указанное суммарное количество по массе глицерина и сорбита составляет от 27% до 40% или от 27% до 35%.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая одну или более мягких желатиновых капсул по пп. 1-4.

6. Способ получения одной или более мягких желатиновых капсул по пп. 1-4, включающий:

(i) получение внутреннего содержимого с действующим веществом, которое выбрано из диклофенака, диклофенака эполамина (ДНЕР), тадалафила или их фармацевтически приемлемых солей;

(ii) получение исходного раствора оболочки капсулы, содержащего желатин, HPBCD и воду;

(iii) объединение продуктов со стадий (i) и (ii) с получением одной или более мягких желатиновых капсул, оболочка которых содержит HPBCD в количестве менее 10% по массе от массы оболочки и субстехиометрическом для образования комплекса включения с действующим веществом внутреннего содержимого.

7. Способ по п. 6, в котором количество HPBCD в оболочке составляет от 1% до 8% по массе от массы оболочки.

8. Способ по любому из пп. 6-7, в котором оболочка содержит сорбит и глицерин в суммарном количестве по массе более 25% от массы оболочки и в котором указанные сорбит и глицерин присутствуют в собственном массовом соотношении от 1,1:1 до 1,3:1.

5 9. Способ по п. 8, в котором указанное суммарное количество по массе глицерина и сорбита составляет от 27% до 40% или от 27% до 35%.

10. Способ увеличения стабильности внутреннего содержимого и/или оболочки мягкой желатиновой капсулы, где внутреннее содержимое включает действующее вещество, которое выбрано из диклофенака, диклофенака эполамина (DHEP),
10 тадалафила или их фармацевтически приемлемых солей, характеризующийся получением оболочки капсулы с HPBCD в количестве менее 10% по массе от массы оболочки и субстехиометрическом для образования комплекса включения с действующим веществом внутреннего содержимого.

11. Способ по п. 10, в котором HPBCD присутствует в оболочке в количестве от 1%
15 до 8% массы оболочки.

12. Способ по любому из пп. 10-11, в котором оболочка содержит сорбит и глицерин в суммарном количестве по массе более 25% по массе от массы оболочки и в котором указанные сорбит и глицерин содержатся в массовом соотношении от 1,1:1 до 1,3:1.

13. Способ по п. 12, в котором указанное суммарное количество по массе глицерина
20 и сорбита составляет от 27% до 40% или от 27% до 35%.

25

30

35

40

45