



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată  
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **94-01770**

(61) Perfecționare la brevet:  
Nr.

(22) Data de depozit: **03.05.1993**

(62) Divizată din cererea:  
Nr.

(30) Prioritate: **06.05.1992 US 879.754**

(86) Cerere internațională PCT:  
Nr. **US 93 / 04201 03.05.1993**

(41) Data publicării cererii:  
BOPI nr.

(87) Publicare internațională:  
Nr. **WO 93/23017 25.11.1993**

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:  
**30.03.1998** BOPI nr. **3/1998**

(56) Documente din stadiul tehnicii:  
**US 4371516**

(45) Data eliberării și publicării brevetului:  
BOPI nr.

(71) Solicitant: **JANSSEN PHARMACEUTICA INC., TITUSVILLE, US**

(73) Titular: **JANSSEN PHARMACEUTICA INC., TITUSVILLE, US**

(72) Inventatori: **GOLE DILIP J., ANN ARBOR, US; WILKINSON PAUL K., ANN ARBOR, US; DAVIES JOHN DESMOND, GROSSE POINTE FARMS, US; LEVINSON SAUL R., CHESTERFIELD, US**

(74) Mandatar: **ROMINVENT S.A. (AGENȚIE PENTRU BREVETE, DESENE, MĂRCI ȘI TRANSFER TEHNOLOGIE) BUCUREȘTI**

(54) **FORMĂ DE DOZARE SOLIDĂ**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la o formă de dozare solidă, care este constituită din 0,10...15 % agent formator de matrice, 0,5...10 % unul sau mai mulți aminoacizi cu

2...12 atomi de carbon, 0,5...10 % zahăr, care se dispersează în apă în cel puțin 10 s, procente fiind exprimate în greutate.

Revendicări: 18

RO 112990 B1



Invenție se referă la o formă de dozare solidă care se obține prin îndepărtarea unui solvent solid înghețat dintr-un amestec matrice înghețat.

Uscarea prin înghețare, adică liofilizarea este o metodă bine cunoscută de uscare a materialelor sensibile la căldură în scopul de a proteja de degradarea termică. Cu ani în urmă, preparatele conținând ingrediente activi cum ar fi: produse farmaceutice, nutrienți, produse de diagnosticare, îngrășăminte și insecticide au fost obținute prin liofilizarea soluțiilor apoase sau a suspensiilor ce conțineau aceste ingrediente bioactive. Metodele convenționale de uscare prin înghețarea unui material la o temperatură foarte scăzută sunt urmate de o deshidratare prin sublimare sub vid puternic.

Utilizarea proceselor convenționale de liofilizare ridică o problemă și anume crăparea (spargerea) preparatelor liofilizate. Spargerea este cauzată de stresurile ce apar în timpul cristalizării gheții. Deși spargerea nu este dorită niciodată, în mod special, ea nu este dorită când se utilizează metode de înghețare în picătură. În asemenea cazuri, spargerea pastilelor înghețate are ca rezultat în mod obișnuit resturi inutilizabile și neestetice de pastile sparte.

O altă problemă ridicată de utilizarea metodelor cunoscute de liofilizare este un fenomen numit supratopire. Supratopirea are loc când căldura necesară în timpul procesului topește materialul înghețat. În acest fel, supratopirea zădărnicește întregul scop al liofilizării, anume îndepărtarea apei prin sublimare, opusă evaporării. Pentru evitarea supratopirii în metodele convenționale de liofilizare, pot fi uscate doar cantități limitate de material cu grosimi limitate, la un moment dat, sau alternativ, trebuie utilizate temperaturi foarte scăzute, în felul acesta extinzând timpul necesar sublimării. Chiar cu aceste limitări, metodele convenționale de liofilizare nu sunt întotdeauna suficiente pentru a preveni supratopirea. Încă o problemă inerentă în cazul metodelor convenționale de liofi-

lizare este lipsa rezistenței la dezintegrare în cazul materialelor liofilizate și anume aceste materiale nu au o rezistență scăzută.

Metodele de liofilizare produc în general produse care pur și simplu se fărâmițează când sunt manipulați. În încercările de a evita această problemă, au fost utilizate diferite metode de liofilizare și ambalare. De exemplu, brevetul **US 4 305 502** descrie o metodă de formare a unui articol produs într-un proces de liofilizare într-o cavitate a unei bucăți de film. Totuși, asemenea tehnici de ambalare nu evită problemele puse de metodele convenționale de liofilizare, tabletele sunt încă susceptibile la fărâmițare dacă sunt transferate în altă formă de ambalare.

În domeniul produselor farmaceutice, formele de dozare prin liofilizare cunoscute nu au întotdeauna viteze mari de dizolvare când vin în contact cu solventii adevărați, cum ar fi apa, saliva sau fluidele gastrointestinale. Dizolvarea rapidă a formelor de dozare farmaceutice poate fi de mare importanță în situația în care este de dorit ca produsul farmaceutic să intre în sistemul fiziologic cât mai rapid. Multe persoane, în special pacienți pediatrici și geriatrici prezintă dificultăți și disconfort în înghițirea tabletelor și capsulelor solide, cu dizolvare înceată. Dificultăți asemănătoare se înregistrează când produsele farmaceutice se administrează oral animalelor, în tratamentul veterinar.

Pentru a furniza forme de dozare cu dizolvare rapidă au fost utilizate diferite metode de liofilizare a formelor de dozare ale produselor farmaceutice.

Brevetele **US 2 166 074, 3 234 091, 4 371 516, 4302502** și brevettele **GB 608 767** și **1 310 824** se referă la forme de liofilizare care sunt capabile să se dizolve rapid. În plus, brevetul **US 4 642 093** prezintă și un procedeu de preparare a unei forme de dozare liofilizate efervescente care folosește tehnici convenționale de liofilizare, care au ca rezultat dizolvarea rapidă a formelor de dozare farmaceutice.

O altă problemă a metodelor convenționale de liofilizare este lipsa porozității uniforme în produsul liofilizat. Porozitatea uniformă într-un produs liofilizat este critică prin încărcarea ulterioară a formei de dozare cu un agent activ. Astfel, este necesară o metodă de producere a unei forme de dozare care va evita sfărâmarea și supratopirea, care va avea o puternică porozitate și care va dezvolta o viteză rapidă de dizolvare după ingerare.

Invenția se referă la o formă de dozare solidă, constituită dintr-o rețea poroasă de material matrice, care se dispersează rapid în materialul matrice, cuprinzând cel puțin aproximativ 0,1% în greutate dintr-un prim agent de formare de matrice, ales din grupul format din gelatină, pectină, proteină fibrilară de soia și amestecuri ale acestora și un al doilea agent de formare de matrice din unul sau mai mulți aminoacizi având aproximativ de la 2 pînă la 12 atomi de carbon, în care raportul dintre primul și al doilea agent de formare de matrice este de aproximativ de la 10 : 1 pînă la aproximativ 1 : 5 și în care forma de dozare este formată prin supunerea soluției de material matrice liofilizării; raportul dintre primul și al doilea agent de formare de matrice este aproximativ de la 5/1 pînă la 1/3 sau raportul dintre primul și al doilea agent de formare de matrice poate fi de la aproximativ 3/1 pînă la 1/1; aminoacizii constituenți sunt glicina, acidul L-aspartic, acidul L-glutamic, L-hidroxi-prolina, L-izoleucina, L-leucina și L-fenilalanina; conține suplimentar un zahăr ales din grupul format din manitol, lactoză, galactoză, trehaloză, ciclodextrine și ciclodextrine substituie; conține gelatină, aminoacidul este glicina, iar zahărul este manitolul; raportul dintre cantitatea de manitol și gelatină, pectină sau proteină fibrilară de soia, sau amestecuri ale acestora este în domeniul de la 5/1 pînă la 1/5 sau acest raport poate fi de la 2/1 pînă la 1/2; forma de dozare este obținută dintr-o soluție de material matrice care conține de la aproximativ 0,1% pînă la

aproximativ 15% procente în greutate de material matrice soluție; soluția de material matrice conține aproximativ de la 0,1% pînă la 3% procente în greutate de agent de formare de matrice; soluția de material matrice conține aproximativ de la 0,5% pînă la aproximativ 10% procente în greutate din unul sau mai mulți aminoacizi și aproximativ de la 0,5% pînă la aproximativ 10% procente în greutate manitol; conține suplimentar un ingredient activ; soluția de material matrice conține suplimentar un gaz dispersat pentru a forma o formă de dozare efervescentă; conține suplimentar un ingredient activ sub formă de particule, care sunt acoperite cu un agent de acoperire; agentul de acoperire este un acid gras, o gliceridă, o trigliceridă sau amestecuri ale acestora; forma de dozare se dispersează în apă în mai puțin de aproximativ 10 s; conține suplimentar gumă de xantan sau polimeri ai acidului poliacrilic sau săruri ale acestora.

Unul dintre obiectivele prezentei invenții este de a furniza o formă de dozare solidă îmbunătățită a tipului care conține o rețea poroasă din materialul matrice care dispersează rapid în apă. Materialul matriceal este alcătuit din cel puțin 1% agent care formează matricea ales dintre gelatină, pectină, proteină fibrilară de soia și amestecuri ale acestora și unul sau mai mulți aminoacizi cu 2...12 atomi de carbon.

Aminoacidul preferat este glicina, în timp ce agentul formator de matrice preferat este gelatina și/sau pectina. Într-o formă preferabilă de prezentare, forma de dozare conține în plus și manitol.

Forma de dozare este realizată prin supunerea unei soluții a materialului matriceal la liofilizare sau dizolvare solidă. Într-o formă preferabilă de prezentare a acestei invenții, soluția materialului matriceal utilizată pentru formarea formei de dozare conține între 0,1 și 15% procente în greutate de material matriceal. Preferabil soluția de material matriceal conține între 0,1 și 3% pro-

cente în greutate din agentul formator de matrice, între 0,5 și 10% procente în greutate din unul sau mai mulți aminoacizi și între 0,5 și 10% procente în greutate de manitol.

Dacă pentru realizarea formei de dozare solidă este folosită liofilizarea, orice agent activ sau bioactiv conținut în forma de dozare poate fi prezent în mod avantajos într-o formă drajefiată.

În această prezentare, agentul activ sau bioactiv este prezent sub formă de particule și particulele agentului sunt acoperite cu un agent adecvat de acoperire pentru a proteja agentul activ sau bioactiv de solvenții de proces de mediul apos al cavității orale sau al altor mucoase, sau de condițiile de mediu care ar dizolva sau ar deteriora agentul activ menționat mai sus. Aceste materiale de acoperire (drajefiere) pot fi selecționate din polimerii naturali sau sintetici care sunt de natură hidrofilă sau hidrofobă sau alte materiale hidrofobe cum ar fi: acizi grași, gliceride, trigliceride și amestecuri ale acestora. În acest fel, gustul agentului activ sau bioactiv poate fi mascat, în timp ce i se permite formei de dozare să se dizolve rapid în contact cu solvenții fiziologici. Exemple de agenți activi care pot fi drajefiați în conformitate cu prezenta invenție sunt: acetaminofen, ibuprofen, maleat de clorfeniramin, pseudoefedrină și dextrometorfan.

Formele de dozare conform prezentei invenții pot fi preparate printr-o metodă de dizolvare în faza solidă cu îndepărtarea solventului solid din probele solidificate. În această metodă, unul sau mai mulți agenți formatori de matrice sunt dizolvați sau dispersați într-un prim solvent, solidificați și puși ulterior în contact cu un al doilea solvent la o temperatură egală sau mai mare de solidificare al celui de al doilea solvent și la o temperatură egală sau mai mică decât punctul de solidificare al primului solvent. Primul solvent în stare solidă este parțial miscibil cu al doilea solvent. Primul solvent este astfel, substanțial îndepărtat din matricea solidificată producând o matrice solidă (conținând optional proba)

substanțial lipsită de primul solvent.

Sau, unul sau mai mulți agenți formatori de matrice (și opțional o probă ce urmează să fie eliberată) sunt dispersați sau dizolvați în primul solvent și o unitate de volum din soluție sau dispersie este apoi solidificată. Unitatea de volum solidificată este pusă apoi în contact cu al doilea, așa cum s-a descris în paragraful precedent. Într-o alternativă, forma de dozare prelucrată poate fi pusă în contact cu un agent bioactiv pentru a obține o formă de dozare cu o cantitate specifică din agentul bioactiv dispersat în aceasta.

Prezenta invenție furnizează un sistem purtător solid pentru produsele chimice pe care utilizatorul le poate adăuga unui mediu pentru a obține instantaneu o soluție sau dispersie de concentrație dorită. Un alt obiectiv suplimentar al prezentei invenții este de a furniza o formă de dozare care să includă ingredientii activi, cum ar fi produsele farmaceutice, nutrienți, produse de diagnosticare, dulciuri, îngrășămine și insecticide.

Formele de dozare din prezenta invenție sunt obținute cu fărâmițare sau supratopire minime ale probei prelucrate. Ele se dizolvă rapid în solvenți adecvați, având porozitate uniformă și rezistență adecvată la manipulare, adică rezistență la dezintegrare sau fărâmițare în condiții normale de prelucrare și manipulare. Aplicații farmaceutice includ forme de dozare având proprietăți mucoadezive sau eliberează intenționat un medicament cu o viteză controlată; unități de dozare menite să elibereze medicamente în vagin, rect și alte orificii ale corpului; forme solide de dozare destinate să înlocuiască formulările lichide; preparate administrate uscat, pentru aplicare locală după redizolvare (reconstituire); prepararea de unități de medicație sau fâșii pentru aplicarea locală; prepararea de forme de dozare mult mai gustoase ale medicamentelor care prezintă proprietăți organoleptice dezagreabile; forme de dozare pentru eliberarea orală a medicamentelor la persoanele care au dificultăți la înghițirea tabletelor

sau capsulelor.

Formele prezentei invenții pot fi utilizate în diferite aplicații. Aplicațiile din industria alimentară includ prepararea și prezentarea de produse uscate compuse din materiale alimentare; pentru a furniza o metodă pentru extragerea selectivă a unui material în formă solidă în timpul procesului de uscare; prepararea de produse dulci; prepararea de unități de dozare în scopul modificării proprietăților (gust, culoare, etc.) sau calității apei potabile. Aplicațiile veterinare includ prepararea de unități de dozare pentru uz veterinar, prepararea de hrană pentru acvarii și nutrețuri. Ca aplicații cosmetice, se menționează prepararea de sisteme uscate pentru uz medical și cosmetic după redizolvare. Aplicațiile de diagnostic includ enzime/cofactori și sisteme purtători biochimice. Aplicații sanitare sunt de exemplu prepararea de unități de dozare pentru purificarea apei sau prepararea de unități purtătoare de arome (mirosuri) pentru uz personal, casnic și industrial. Alte aplicații includ unități purtătoare reconstituibile pentru aplicarea pigmentată în pictură și alte scopuri artistice, produse agricole și horticultoare care necesită eliberarea ingredientilor activi în prezența apei sau a ploii, preparat matrită sau material model ușor detașabil sau preparat ușor detașabil pentru păstrarea spațiului și/sau ajutoare pentru construcție sau industrie.

Deși descrierea se concentrează asupra includerii proteinelor farmaceutice ca agenți activi, trebuie înțeles că proprietățile dorite ale metodelor și ale formelor de dozare pot fi utilizate avantajos împreună cu multe tipuri diferite de agenți activi.

Metoda de dizolvare în stare solidă pentru preparare de matrice cu eliberare și de forme de dozare, începe cu un amestec de cel puțin un agent formator de matrice într-un prim solvent. Acest amestec poate fi de natură apoasă și poate conține diferiți compuși chimici, medicamente și adjuvanți într-un prim solvent adecvat. Amestecul rezultat

este răcit cu o viteză controlată până la solidificare completă și apoi imersat într-un al doilea solvent adecvat la o temperatură sub punctul de topire a primului solvent. Primul solvent solidificat se dizolvă substanțial în al doilea solvent și produce un produs solid liber de primul solvent ca o matrice și de orice compuși chimici sau medicamente care au fost prezenți în amestecul original. Restul din al doilea solvent poate fi ulterior evaporat pentru îndepărtarea matricelor din baia de cel de al doilea solvent. Alternativ cel de al doilea solvent rezidual poate fi îndepărtat prin punerea în contact a probei cu unul sau mai mulți solvenți suplimentari având volatilitate mai mare decât al doilea solvent.

Diferiți ingrediente care pot fi încorporați în amestecul inițial pot include agenți formatori de matrice și componente secundare. Agenții formatori de matrice adecvați utilizării în prezenta invenție includ materiale derivate din proteine animale sau vegetale cum ar fi gelatine, dextrine și proteine din semințe de soia, grâu și payllium; gume ca acacia, guar, agar și xantan; polizaharide; alginati; carboximetilceluloze; caragenani; pectine; polimeri sintetici cum ar fi polivinilpirolidona; și complexe polipeptid/proteină sau polizaharid cum ar fi complexele gelatină-acacia.

Alți agenți formatori de matrice adecvați pentru utilizarea în prezenta invenție includ zaharuri ca manitol, dextroză, lactoză și galactoză; zaharuri ciclice cum ar fi ciclodextrina; săruri anorganice cum ar fi fosfatul de sodiu, clorura de sodiu și silicații de aluminiu; și aminoacizi cu 2...12 atomi de carbon cum ar fi glicina, L-hidroxi-prolina, L-izoleucina, L-leucina și L-fenilalanina. Persoanele cu experiență în domeniu vor recunoaște și alți agenți formatori de matrice acceptabili care pot fi folosiți în prezenta invenție.

Unul sau mai mulți formatori de matrice pot fi încorporați în soluții sau suspensie anterior solidificării. Agentul formator de matrice poate fi prezent la adăugarea unui agent de suprafață sau

la excluderea unui agent de suprafață. În afară de formarea matricei, agentul formator de matrice poate ajuta la menținerea oricărui ingredient activ în soluție sau suspensie. Acesta este de ajutor mai ales în cazul agenților activi care nu sunt suficient de solubili în apă și trebuie de aceea să fie suspendați decât dizolvați.

Alte componente secundare cum ar fi prezervanți, mirosuri, antioxidanți, agenți tensioactivi, îndulcitori, produse care măresc viscozitatea sau coloranți, pot fi de asemenea încorporați. Alte componente secundare includ agenți activi sau bioactivi de dozat sau de eliberat. Acești agenți activi pot include produse farmaceutice, nutrienți, vitamine, minerale, produse de diagnostic, îngrășăminte și insecticide. Exemplu de agenți farmaceutici care pot fi încorporați în amestecul inițial sunt: maleat de clorfeniramin, pseudoefedrina, detrometorfan, meclizin dihidroclorurat, haloperidol, sulfat de albuterol, dimenhidrinat și benzodiazepine cum ar fi diazepam, lorazepam și derivați ai acestora. Totuși, în mod virtual, orice agent farmaceutic poate fi utilizat în prezenta invenției, fie prin adăugarea produsului farmaceutic la amestecul ce trebuie solidificat, fie prin încărcarea produsului farmaceutic pe o matrice performantă cu eliberare placebo sau formă de dozare.

Viteza cu care se dizolvă proba preparată este dependentă în mare parte de alegerea agenților formatori de matrice și de concentrația lor. În particular, formele de dozare de mărimea menționată în exemplele ce vor urma, se vor dizolva sau vor dispersa rapid, de exemplu în mai puțin de 10 s sau mai rapid, în 5 s sau chiar mai puțin, sau în 3 s. Compușii (singuri sau în combinație) care pot fi utilizați ca material formator de matrice pentru producerea de placebo sau matrici includ hidroxietilceluloză, carboximetilceluloză, celuloză microcristalină, solide din sirop de porumb, maltrine (maltodextrine), polidextroze, pectine carrageenan, agar, chitosan, gumă de salcâm, gumă de xantan, tra-

gacantha, gumă de guar, făină de Konjac, făină de orez, gluten de grâu, glicolat amidon de sodiu, gelatină (de puritate farmaceutică sau alimentară), proteină fibrilară de soia, proteină de cartof, papaină, peroxidoză din hrean, glicină, manitol, ciclodextrină (incluzând *Beta*-ciclodextrină și hidroxilpropil *Beta*-ciclodextrină), sucroză, xilitol, galactoză, dextroză, acid poligalacturonic, alminosilicat de magneziu, trisilicat de magneziu sau cleiuri naturale. Agenții formatori de matrice preferați includ gelatine de puritate farmaceutică, pectine (nehidrolizate, parțial hidrolizate, sau hidrolizate), glicină și manitol, fie singure, fie în combinație.

Într-un alt aspect al prezentei invenții, au fost furnizate forme de dozare solide îmbunătățite ale tipului conținând o rețea poroasă a materialului matriceal care dispersează rapid în apă, în particular în mai puțin de 10 s. Materialul matrice în aceste forme de dozare este alcătuit din cel puțin 0,1% procente în greutate dintr-un agent formator de matrice ales din grupul constând din gelatină, pectină, proteină fibrilară de soia și amestecuri ale acestora, și unul sau mai mulți aminoacizi având 2...12 atomi de carbon. Aminoacizii conțin spre exemplu: glicină, L-alanină, acid L- aspartic, acid L- glutamic, L-hidroxi-prolină, L- isoleucină, L-leucină, L-fenil-alanină.

O combinație preferată de agenți formatori de matrice este gelatina și unul sau mai mulți aminoacizi având 2...12 atomi de carbon, în special glicina. În aceste combinații, aminoacizii sunt prezenți în funcție de solventul utilizat pentru a forma soluția matrice într-un raport de 2:18 până la 1:180, în particular de 1:30 până la 1:100 în greutate uscată. Aceste materiale matrice mai pot conține zaharuri cum ar fi manitolul, dextroza, lactoza, galactoza, trahaloza și zaharuri ciclice cum ar fi ciclodextrinele substituie, în particular manitolul. O combinație preferată în mod special de agent formator de matrice este gelatină, glicină și manitol. Soluția

sau suspensia din care se obțin prezentele forme de dozare mai pot conține componentele secundare menționate anterior și de asemenea gumă de xantan și polimeri de acid poliacrilic și săruri ale acestora (denumiți și carbomeri sau polimeri de carboxivinil TM) care pot fi adăugați, spre exemplu pentru a crește viscozitatea.

Raportul dintre materialele din aceste combinații poate varia între anumite limite. În particular raportul între cantitatea de gelatină, pectină sau proteină fibrilară de soia variază între 10/1 și 1/5, în particular de la 5/1 la 1/3 și mai mult, în particular de la 3/1 la 1/1. Un raport preferat este 1,5/1. Raportul între cantitatea de manitol și cea de gelatină, pectină, proteină fibrilară de soia sau amestecuri ale acestora, este între 5/1 și 1/5, în particular de la 2/1 la 1/2. Un raport preferat este 1,5/2.

Soluția sau dispersia de materiale pentru prepararea matricei conține de la 0,1 la 15% procente în greutate gelatină, pectină, proteină fibrilară de soia sau amestecuri ale acestora, în particular de la 1 la 3% , de preferat de la 1,2 la 2,5%. Ea mai conține de la 0,1 la 10%, în particular de la 1 la 2,5% în greutate aminoacid și de la 0,1 la 10%, în particular de la 1 la 3% manitol, restul fiind solventul. Toate procentele menționate mai sus sunt în greutate. În mod tipic, raportul de greutate între solvent sau dispersie și componentele non-solvent este cuprins între limitele 5 la 10, în particular 10 la 30 , spre exemplu 20.

În prezenta invenție pot fi utilizate diferite concentrații de agenți formatori de matrice. Concentrațiile preferate ale agenților formatori de matrice într-un solvent adecvat sunt de la 0,1 la 15% în greutate/greutate (W/W). O concentrație preferată este de 0,5 până la 4% (W/W). Aplicațiile farmaceutice ale invenției au dat rezultate optime atunci când s-a utilizat o soluție apoasă aproximativ 2% greutate/greutate a unui agent formator de matrice dat.

Concentrațiile componentelor secundare încorporate în amestecul inițial sunt limitate în primul rând de solubilitatea componentului secundar în solventul utilizat pentru dizolvarea componentului. Concentrația necesară este definită de cantitatea de agent care trebuie încorporată în forma de dozare. Toate aceste concentrații ale acestor componente în amestecuri inițiale pot fi cuprinse între 0,0001 și 20%.

În prezenta invenție pot fi utilizați diferiți solvenți. Un prim solvent trebuie ales astfel încât să dizolve și/sau să disperseze agenții formatori de matrice și pe ceilalți agenți din probă. Mai mult, primul solvent trebuie să aibă un punct de solidificare mai mare decât punctul de solidificare al celui de-al doilea solvent. Un prim solvent preferat este apa, alți solvenți adecvați fiind polietilenglicolii, carboxipolimetilenii, alcoolul *tert*-butilic, acetonitrilul, acetamida și fenolul. Un prim solvent poate conține o combinație potrivită din oricare dintre acești solvenți, cum ar fi de exemplu amestecul apă: alcool *tert*-butilic.

Este de dorit ca al doilea solvent să acționeze ca un solvent pentru primul solvent solidificat. Este avantajos ca solventul de dizolvare să aibă și un punct de solidificare sub punctul de solidificare al primului solvent. Când se dorește o cantitate substanțială din probă uscată, din forma placebo sau forma de dozare este avantajos ca al doilea solvent să aibă un punct de fierbere relativ scăzut sau o presiune de vapori relativ ridicată astfel încât al doilea solvent să se evapore rapid din proba prelucrată. De aceea, solvenții secundari preferați vor avea puncte de fierbere sau tensiuni de vapori așa încât solventul să se evapore repede la presiune atmosferică sau la presiune scăzută. Solvenții secundari preferați a se utiliza cu apa ca prim solvent includ substanțe miscibile cu apa. Aceste substanțe pot fi utilizate în stare solidă, lichidă sau gazoasă. Specialiștii apreciază că pot fi de dorit diferite formulări solide de probe, care nu sunt uscate dar au cantități substanțiale de

lichid dispersat în ele. Așadar, ca solvent secundar s-ar putea folosi un solvent având un punct de fierbere ridicat cum ar fi de exemplu dimetilformamidă sau etilenglicolul.

Este avantajos ca, componentele formei de dozare (agenții formatori de matrice și componentele secundare) să fie substanțial insolubile în al doilea solvent, adică al doilea solvent să nu dizolve componentele probei. Așadar, în funcție de aceste componente, solventii secundari acceptabili includ metanol, etanol, acetonă, apă, alcool izopropilic, metilzobutilcetonă și bioxid de carbon lichid. Diferite amestecuri ale acestor solventi pot conține cel de-al doilea solvent al prezentei invenții. Prezenta invenție poate folosi diferite combinații de prim solvent: solvent secundar. Un sistem preferat de prim solvent: solventul secundar pentru scopuri farmaceutice este apa: etanol absolut. Alte sisteme pot fi alese în funcție de componentele probei ce se prelucrează. De aceea alte sisteme adecvate de prim solvent: solventul secundar includ alcool *tert*-butilic: apă; acetamida: metanol; fenol:izobutilcetonă și polietilenglicol: la un alcool între altele.

Amestecurile de solidificat pot fi într-o varietate de forme. Ele pot fi soluții, suspensii, dispersii, emulsii sau spume. Specialiștii vor alege metodele acceptabile pentru prepararea fiecăreia din acestea. O probă spumă poate fi preparată prin dispersarea unui gaz într-un lichid. O formă preferată pentru prepararea unei asemenea spume este descrisă în brevetul **US 4642903**.

Amestecul poate fi solidificat prin orice proces convențional de răcire. De exemplu, amestecul poate fi solidificat prin dispersarea lui în forme (matrite) și răcirea ulterioară a acestor matrite pe rafturi înghețate sau în camere de răcire. Alternativ, matritele conținând amestecul pot fi trecute printr-un curent de gaz sau vapori reci cum ar fi azotul lichid într-un tunel de înghețare. O metodă preferabilă de solidificare a amestecurilor în matrite este de a înconjura matritele cu gheață uscată până la soli-

dificarea amestecului.

Ca o alternativă în utilizarea matritelor, amestecurile pot fi solidificate în godeuri. De exemplu, amestecul poate fi pompat sau turnat printr-un orificiu în scopul formării de picături, sfere sau un spray de particule mici. Aceste picături pot fi apoi solidificate prin trecere printr-un gaz sau lichid rece, de exemplu azot lichid sau vapori de azot lichid. O altă posibilitate este aceea prin care picăturile de amestec pot fi solidificate într-un lichid înghețat care nu este miscibil cu amestecul. În asemenea cazuri, densitățile relative ale lichidului și amestecului sunt controlate așa încât să se solidifice, fie alternativ, picăturile solidificate să poată pluti pe suprafața lichidului nemiscibil. Această ultimă proprietate de flotare ușurează colectarea picăturilor solidificate un exemplu de lichid care poate fi înghețat și care este nemiscibil cu majoritatea amestecurilor apoase primare este tricloretilena.

Amestecul solidificat rezultat este pus în contact cu solventul secundar așa încât primul solvent solidificat se dizolvă în solventul secundar. Timpul de contact depinde de cantitatea din primul solvent ce trebuie dizolvată din amestecul solidificat. Acesta este la rândul ei în legătură cu mărimea amestecului solidificat. Timpul necesar este în funcție de temperatura solventului secundar.

Este avantajos ca solventul secundar să fie la o temperatură mai joasă decât punctul de solidificare a primului solvent. Pentru aplicațiile care folosesc un sistem apă: etanol, temperatura solventului secundar poate fi de la - 0 la - 100°C. O temperatură preferată pentru acest sistem este între -4 și - 20°C.

În alte sisteme, este preferabil ca solventul secundar să fie la o temperatură de 1...100°C sub punctul de solidificare al primului solvent. O temperatură de preferat pentru solventul secundar este cu 4...20°C sub punctul de solidificare al primului solvent. La aceste temperaturi, cantitatea din solventul secundar, necesar pentru dizolvarea pri-

mului solvent, ar putea fi de 2...40 de ori, greutatea totală a matricelor eliberatoare sau a formelor de prelucrat.

O greutate preferată din solventul secundar pentru utilizare la o temperatură de 10...20° C sub punctul de topire a primului solvent este de aproximativ 4...6 ori greutatea totală a formei de dozare sau a matricei de prelucrat. De exemplu, pentru prelucrarea a 401 ml matrice, se vor utiliza 800 g etanol. Când se folosesc aceste temperaturi și greutăți preferabile din solventul secundar, timpii de contact ai matricei cu solventul secundar sunt de aproximativ 1...20 h. Un timp de contact de aproximativ 2...10 h este preferabil pentru un sistem apă; etanol. Pentru mărimi mari, este nevoie de timp de contact mai mare. Acești timpii de contact și temperaturi preferate produc rezistență și porozitate maximă a formulei preparate. Există diferite metode de punere în contact a unității de dozare înghețată/matrice cu solventul secundar. Acestea includ imersarea formulării (a formei de condiționare) într-o baie de solvent și stropirea formulării cu solvent. O metodă preferabilă de punere în contact a amestecului solidificat cu solventul secundar este imersarea.

Contactul intim al solventului cu forma de dozare poate fi asigurat prin amestecarea continuă sau intermitentă a solventului secundar cu proba sau pomparea solventului secundar printr-un vas conținând proba cu sau fără reciclarea solventului secundar. Alternativ, pentru facilitarea dizolvării primului solvent se poate utiliza tratamentul cu microunde.

Îndepărtarea probei prelucrate sau a produsului din solventul secundar are ca rezultat producerea unei probe sau forme de dozare cu porozitate uniformă și rezistență mare la fărâmițare. Produsul sau formularea pot fi utilizate imediat, împachetate sau păstrate (depozitate).

Alternativ, orice solvent secundar rezidual prin plasarea produsului într-o cameră cu vid sub presiune scăzută,

expunând un solvent secundar volatil atmosferei la temperaturi normale sau ridicate, sau trecând un curent de aer sau azot peste probă la temperaturi normale sau ridicate cu sau fără reciclare. Alternativ se poate folosi uscarea cu ajutorul microundelor.

Într-o altă variantă, produsul poate fi în contact cu al treilea solvent pentru îndepărtarea oricărui solvent secundar rezidual. Este avantajos ca al treilea solvent să fie un solvent cu activitate mai mare decât solventul secundar așa încât să se evapore rapid din produs. Acest al treilea solvent va fi în mod avantajos nemiscibil cu constituenții produsului.

Formulările conținând un agent cum ar fi un produs chimic sau un medicament care este insolubil în solventul secundar sau de dizolvare, pot fi preparate prin adăugarea directă a agentului la dispersia sau soluția care trebuie solidificată. Totuși, ar fi de dorit ca agenții activi care sunt substanțial solubili în solventul secundar să nu fie adăugați la amestecul inițial deoarece anumite porțiuni din acest produs chimic sau medicament pot fi pierdute spre solventul secundar la dizolvarea primului solvent în solventul secundar. De aceea formele de dozare sau matricele având asemenea substanțe chimice sau medicamente pot fi preparate avantajos prin obținerea mai întâi a unei forme placebo sau orale și punerea ulterioară în contact a acestei forme de dozare cu o cantitate specifică de agent activ într-o unitate de volum dintr-un solvent adecvat. Acești agenți activi pot fi încărcăți pe forma placebo sub forma unei soluții, suspensii, dispersii sau emulsii a agentului într-un solvent purtător nemiscibil cu materialele placebo. Astfel, agentul activ va fi distribuit substanțial în interiorul formei placebo. Solventul purtător este lăsat apoi să se evapore la presiune normală și temperaturi normale sau ridicate prin trecerea unui curent de aer sau azot peste forma de dozare la temperaturi normale sau ridicate, sau prin plasarea formei de dozare într-o cameră vidată la

presiune redusă și temperaturi normale sau ridicate. Alternativ se poate utiliza uscarea cu microunde. Alternativ, forma de dozare poate fi plasată într-o cameră de vid pentru îndepărtarea solventului purtător rezidual.

Agentii activi care pot încărcăți ulterior pe forma placebo sau orală, includ componentele secundare care pot fi adăugate la amestecul inițial de prelucrat. Concentrația acestor agenți în soluția de post-încărcare este diferită prin concentrația de agent dorită în formele de dozare finală. Aceste concentrații sunt limitate doar de solubilitatea agentului în solventul de post-încărcare deși, utilizarea post-încărcării seriale și/sau a suspensiilor poate înlătura majoritatea limitărilor datorate solubilității. În consecință, concentrația de agent activ poate fi cuprinsă între 0,0001 până la 20% sau mai mult. Concentrația agentului activ din forma de dozare finală preparată prin ambele metode, adică post-încărcarea sau pre-amestecarea convențională este dependentă de cantitatea de agent activ dorită a fi eliberată în forma de dozare prelucrată. Această concentrație este limitată de solubilitatea agentului activ în solvent, deși formele de dozare pot fi prelucrate în serie cu post-încărcări multiple în scopul creșterii concentrației la nivel dorit. În plus, pot fi folosite suspensii ale agentului (agenților) pentru post-încărcarea formei placebo. În consecință, concentrația de agent activ în matricea finală sau în forma de dozare poate fi cuprinsă între mai puțin de 0,01 până la peste 300% din greutatea formei de dozare.

Formele de dozare pot fi preparate într-o varietate largă de mărimi cuprinse între 0,25 ml sau grame până la 30 ml sau grame și mai mult. Formele de dozare mari pot fi preparate avantajos prin procedeul de dizolvare în stare solidă fără timpii mari de uscare necesari pentru liofilizare.

Când se utilizează liofilizarea, este avantajos să se înghețe soluția materialului matrice în matrice care sunt aco-

perite sau căptușite pentru eliberarea ușoară a materialului înghețat. Matricele preferabile sunt făcute din polipropilenă umplută cu talc cu un strat de silicon/simeticon arse pe suprafețele materialului în contact cu soluția materialului matrice.

Formele de dozare conform invenției și în special cele conținând glicină ca unul din componentii matricei au următoarele avantaje: dizolvare și dezin-tegrare rapidă, gust și miros plăcut, valoare nutritivă, conținut caloric scăzut, nu sunt cancerigene. În domeniul farmaceutic, formele de dozare prezente se dizolvă rapid în contact cu solvenții fiziologici cum ar fi apa, saliva sau fluidele gastrointestinale. De aceea, prezentele forme de dozare farmaceutice realizează o dispersie mult mai rapidă a produsului farmaceutic în interiorul organismului în timpul ingerării.

Se dau mai jos șapte exemple de realizare ale invenției.

**Exemplul 1.** 15 g gelatină de puritate farmaceutică, 20 g manitol, 20 g aspartan, 10 g L-alanină se dizolvă în 935 g apă, agitând constant. Soluția rezultată se transferă în matrice de 1 g. Matricele și conținutul lor sunt răcite cu gheață uscată timp de aproximativ o oră sau înghețate repede într-un tunel de înghețare cu gaz rece. Apa sub formă de gheață se îndepărtează printr-o metodă adecvată (dizolvare în stare solidă ori liofilizare). Astfel se obține o probă, adică o rețea de material care se dezintegrează rapid la administrare orală. Fiecare dintre probe cântărește 65 mg. Acest proces se poate repeta prin înlocuirea alaninei cu acid L-aspartic, acid L-glutamic, L-hidroxi-prolină, L-isoleucină, L-leucină și L-fenilalanină fie singure, fie în combinații.

**Exemplul 2.** Formula A: 20 g pectină se dizolvă în apă cu încălzire și agitare constantă. Soluția rezultată se autoclavează la 121°C timp de 15 min. Soluția autoclavată se aduce la temperatura camerei. Soluția autoclavată este apoi uscată printr-o metodă adecvată. Pectina autoclavată uscată este apoi

spălată cu etanol, filtrată și uscată prin metode adecvate. Pudra de pectină obținută este utilizată în formula B.

Formula B: 12 g pectină spălată cu etanol și uscată, 5 g pectină, 20 g manitol, 5 g aspartan 20 g L-alanină se dizolvă în 938 g apă purificată sub agitare constantă. Soluția rezultată a fost prelucrată ca în exemplul 1. Proba prelucrată cântărește 62 mg și se dizolvă rapid în apă și în salivă.

**Exemplul 3.** 20 g manitol, 25 g acid L-glutamic și 5 g aspartan se dizolvă în 942 g apă purificată. În soluție, se dispersează 30 g proteină fibrilară de soia și 0,5 g gumă de xantan. Dispersia rezultată se prelucrează ca în exemplul 1. Se obține o probă, adică o rețea de material purtător care se dezintegrează ușor în 1...5 s la administrare orală. Fiecare din probele prelucrate cântărește 58 mg.

**Exemplul 4.** 15 g gelatină de puritate farmaceutică, 10 g glicină, 20 g manitol, 13,3 g aspartan, 2 g acid glutamic, 0,02 g de D și C galben # 10 și 0,02 g de FD și C roșu # 40, se dizolvă în 564,3 g apă purificată prin încălzire și agitare constantă. Se aduce soluția la temperatura camerei. La 624,6 g din această soluție de adaugă 3 g spray de portocale, 1 g îndulcitor și 11 g esențe artificiale de zmeură prin agitare constantă, până la obținerea unei dispersii uniforme. Pudra fină de acetaminofen constând din ingredientul activ încapsulat într-o matrice hidrofobă, cum ar fi acizii grași/gliceride, a fost suspendată apoi uniform în amestecul de arome. Suspensia rezultată este transferată în matrice de 1,5 ml capacitate. Matricele și conținutul lor sunt înghețate într-un tunel de înghețare cu gaz rece și apa în stare de gheață este îndepărtată prin liofilizare. S-a realizat astfel o probă, adică o rețea de material purtător care se dezintegrează rapid la administrare orală. Fiecare din unitățile prelucrate conține 250 mg acetaminofen.

**Exemplul 5.** 15 g gelatină de puritate farmaceutică, 10 g glicină, 20 g manitol, 13,3 g aspartan, 2 g acid

glutamic, 0,02 g D și C galgen # 10 și 0,02 g D și C verde # 5 se dizolvă în 597,9 g apă purificată cu încălzire și agitare constantă. Soluția rezultată se răcește la temperatura camerei. La 644,9 g din această soluție, se adaugă 7,5 g aromă de miere-lămâie și 1 g arome naturale și artificiale, agitând constant până la obținerea unei dispersii uniforme. Pudra fină de ibuprofen constând din ingredientul activ încapsulat într-o matrice hidrofobă este suspendată uniform în amestecul de arome. Suspensia rezultată este transferată în matrice de 1,5 ml. Matricele și conținutul lor sunt înghețate într-un tunel de înghețare cu gaz rece.

Apa în stare de gheață este îndepărtată prin liofilizare. Se obține o probă, adică o rețea de material purtător care se dezintegrează rapid când se administrează oral. Fiecare dintre aceste unități prelucrate conțin 200 mg ibuprofen.

**Exemplul 6.** 15 g gelatină (puri-tate farmaceutică), 10 g glicină, 20 g manitol, 13,3 g aspartan, 2 g acid glutamic, 0,01 g FD și C verde # 3 și 0,02 FD și C roșu # 40 se dizolvă în 761,7 g de apă purificată cu încălzire și agitare constantă. Soluția rezultată se răcește la temperatura camerei. La 822 g din această soluție, se adaugă 3 g struguri artificiali și 1g arome îndulcitoare, naturale și artificiale, agitându-se constant până la obținerea unei dispersii uniforme.

Pudra fină de fenilpropanolamină hidroclorică/maleat de clorfeniramin, constând din ingredientul activ încapsulat într-o matrice hidrofobă din acizi grași/gliceride, este suspendată uniform în amestecul de arome.

Suspensia rezultată este transferată în matrice cu capacitatea de 0,5 ml. Matricele și conținutul lor sunt înghețate într-un tunel de înghețare cu gaz rece. Apa în stare de gheață este îndepărtată prin liofilizare. Se obține o probă, adică o rețea de material purtător care se dezintegrează rapid la administrare orală. Fiecare dintre unitățile prelucrate conține 25 mg de fenilpro-

panolamină hidroclorică și 4 mg maleat de clorfeniramin.

**Exemplul 7.** 15 g gelatină (de puritate farmaceutică), 10 g glicină, 20 g manitol, 13,3 g aspartan și 2 g acid glutamic se dizolvă în 665,5 g apă purificată cu încălzire și agitare constantă. Soluția rezultată se aduce la temperatura camerei. La 725,8 g din această soluție, se adaugă 5 g aromă cu gust de mentol agitându-se constant până la obținerea unei dispersii uniforme.

Pudra fină de pseudoefedrină hidroclorică, constând din ingredientul activ încapsulat într-o matrice hidrofobă din acizi grași/gliceride, este suspendată uniform în amestecul de arome. Suspensia rezultată este transferată în matrice de 15 ml. Matricele și conținutul lor sunt înghețate într-un tunel de înghețare cu gaz rece.

Apa în stare de gheață este îndepărtată prin liofilizare. Se obține o probă, adică o rețea de material purtător care se dezintegrează rapid la administrare orală. Fiecare dintre unitățile prelucrate conțin 60 mg de pseudoefedrină hidroclorică.

### Revendicări

1. Formă de dozare solidă, **caracterizată prin aceea că** este constituită dintr-o rețea poroasă de material matrice care se dispersează rapid în apă și care cuprinde cel puțin aproximativ 0,1% procente în greutate dintr-un prim agent de formare de matrice ales din grupul format din gelatină, pectină, proteină fibrilară de soia, amestecuri ale acestora și un al doilea agent de formare de matrice constituit din unul sau mai mulți aminoacizi având aproximativ de la 2 până la 12 atomi de carbon, în care raportul dintre primul și al doilea agent de formare de matrice este de aproximativ 10:1 până la aproximativ 1:5, în care forma de dozare este formată prin supunerea soluției de material matrice liofilizării.

2. Formă de dozare solidă, con-

form revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, raportul dintre primul și al doilea agent de formare de matrice este aproximativ de la 5/1 până la 1/3.

3. Formă de dozare solidă, conform revendicării 1 sau 2, **caracterizată prin aceea că**, raportul dintre primul și al doilea agent de formare de matrice este aproximativ 3/1 până la 1/1.

4. Formă de dozare solidă, conform revendicărilor de la 1 la 3, **caracterizată prin aceea că**, aminoacizii sunt glicina, acidul L- aspartic, acidul L-glutamic, L-hidroxiprolina, L-izoleucina, L-leucina și L-fenilalanina.

5. Formă de dozare solidă, conform revendicărilor de la 1 la 4, **caracterizată prin aceea că** conține suplimentar un zahar ales din grupul format din manitol, dextroză, galactoză, trehaloză, ciclodextrine și ciclodextrine substituie.

6. Formă de dozare solidă, conform revendicărilor de la 1 la 5, **caracterizată prin aceea că** conține gelatină și în care aminoacidul este glicina, iar zaharul este manitolul.

7. Formă de dozare solidă, conform revendicării 6, **caracterizată prin aceea că**, raportul dintre manitol și gelatină, pectină sau proteină fibrilară de soia, sau amestecuri ale acestora este în domeniul de la 5/1 la 1/5.

8. Formă de dozare solidă, conform revendicării 6 sau 7, **caracterizată prin aceea că**, raportul dintre cantitatea de manitol și gelatină, pectină sau proteină fibrilară de soia, sau amestecuri ale acestora este în domeniul de la 2/1 până la 1/2.

9. Formă de dozare solidă, conform revendicărilor de la 1 la 8, **caracterizată prin aceea că**, forma de dozare este obținută dintr-o soluție de material de matrice care conține aproximativ de la 0,1 până la aproximativ 15% în greutate material matrice în soluție.

10. Formă de dozare solidă, conform revendicării 9, **caracterizată prin aceea că**, soluția de material de matrice

conține de la aproximativ 0,1 până la aproximativ 3% în greutate agent de formare de matrice.

11. Formă de dozare solidă, conform revendicării 9 sau 10, **caracterizată prin aceea că**, soluția de material matrice conține aproximativ de la 0,5 până la aproximativ 10% în greutate dintr-unul sau mai mulți aminoacizi și aproximativ de la 0,5 până la aproximativ 10% în greutate manitol.

12. Formă de dozare, conform revendicărilor de la 1 la 11, **caracterizată prin aceea că** conține suplimentar un ingredient activ.

13. Formă de dozare solidă, conform revendicării 12, **caracterizată prin aceea că** este preparată mai întâi forma de dozare fără ingredient activ, care apoi este încărcată cu o cantitate predeterminată de ingredient activ.

14. Formă de dozare solidă, conform revendicărilor de la 1 la 13, **caracterizată prin aceea că**, soluția de material matrice conține suplimentar un gaz

dispersat în ea pentru a forma o dozare efervescentă.

15. Formă de dozare solidă, conform revendicării 12 sau 13, **caracterizată prin aceea că** conține suplimentar un ingredient activ sub formă de particule, particulele de ingredient activ fiind acoperite cu un agent de acoperire.

16. Formă de dozare solidă, conform revendicării 15, **caracterizată prin aceea că**, agentul de acoperire este un acid gras, o gliceridă, o trigliceridă sau amestecuri ale acestora.

17. Formă de dozare solidă, conform revendicărilor de la 1 la 16, **caracterizată prin aceea că**, forma de dozare se dispersează în apă în mai puțin de aproximativ 10 s.

18. Formă de dozare solidă, conform revendicărilor de la 1 la 17, **caracterizată prin aceea că** conține suplimentar gumă de xantan sau polimeri ai acidului poliacrilic sau săruri ale acestora.

Președintele comisiei de examinare: **farm. Pentelescu Elena**

Examinator: **farm. Anghel Doina**

