



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 208 436** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 9/20**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001128233/14, 20.04.2000
(24) Дата начала действия патента: 20.04.2000
(30) Приоритет: 22.04.1999 DE 19918325.2
(46) Дата публикации: 20.07.2003
(56) Ссылки: WO 92/15285 A1, 17.09.1992. WO 98/10762 A2, 19.03.1998. RU 2091374 C1, 27.09.1997. US 4612009 A, 16.09.1986.
(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: 17.10.2001
(86) Заявка PCT: EP 00/03612 (20.04.2000)
(87) Публикация PCT: WO 00/64415 (02.11.2000)
(98) Адрес для переписки: 119034, Москва, Пречистенский пер., 14, стр.1, 4-й этаж, пат.пов. В.Н.Дементьеву, рег.№ 0001

(71) Заявитель: ЕУРОСЕЛТИК С.А. (LU)
(72) Изобретатель: РАЙН Губерт (DE), ШТЕФФЕНС Клаус-Юрген (DE)
(73) Патентообладатель: ЕУРОСЕЛТИК С.А. (LU)
(74) Патентный поверенный: Дементьев Владимир Николаевич

(54) СПОСОБ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

(57) Изобретение относится к фармацевтической промышленности. Фармацевтическая форма имеет матрицу. Основные характеристики матрицы определяются процессом экструзии, причем матрица содержит полисахарид, и/или его производное, и/или его комплекс, и/или сахараиды, и/или их производные в качестве основной образующей матрицы. А также

форма содержит по меньшей мере одно фармацевтически эффективное вещество. Способ изготовления матрицы включает процесс экструзии. Изобретение позволяет получить лекарственную форму с регулируемым высвобождением действующего вещества, избегая использования биологически неразрушаемых и токсичных наполнителей. 2 с. и 17 з.п. ф-лы, 1 табл., 6 ил.

RU 2 208 436 C2

RU 2 208 436 C2



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 208 436** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 9/20**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001128233/14, 20.04.2000
(24) Effective date for property rights: 20.04.2000
(30) Priority: 22.04.1999 DE 19918325.2
(46) Date of publication: 20.07.2003
(85) Commencement of national phase: 17.10.2001
(86) PCT application:
EP 00/03612 (20.04.2000)
(87) PCT publication:
WO 00/64415 (02.11.2000)
(98) Mail address:
119034, Moskva, Prechistenskij per., 14,
str.1, 4-j ehtazh, pat.pov. V.N.Dement'evu,
reg.No 0001

(71) Applicant:
EUROSELTIK S.A. (LU)
(72) Inventor: RAJN Gubert (DE),
ShTEFFENS Klaus-Jurgen (DE)
(73) Proprietor:
EUROSELTIK S.A. (LU)
(74) Representative:
Dement'ev Vladimir Nikolaevich

(54) **METHOD FOR PREPARING PHARMACEUTICAL MEDICINAL FORMS AND THEIR PRECURSORS AND PHARMACEUTICAL MEDICINAL FORM**

(57) Abstract:
FIELD: pharmaceutical industry.
SUBSTANCE: pharmaceutical form has a matrix. The main indices of matrix are determined by extrusion process being matrix comprises polysaccharide and/or its derivative, and/or its complex, and/or saccharides, and/or their derivatives as the main forming matrix. Also, the form comprises at least

one pharmaceutically effective substance. Method for preparing matrix involves extrusion process. Invention allows preparing the medicinal form with regulated release of active substance avoiding the use of biologically stable and toxic filling agents. EFFECT: improved preparing method, valuable properties of medicinal form. 19 cl, 1 tbl, 6 dwg, 1 ex

RU 2 2 0 8 4 3 6 C 2

RU 2 2 0 8 4 3 6 C 2

Настоящее изобретение имеет отношение к созданию способа получения фармацевтических лекарственных форм или их предшественников при помощи экструзии.

Настоящее изобретение также имеет отношение к созданию фармацевтических лекарственных форм, которые могут быть изготовлены при помощи способов экструзии.

Экструзия представляет собой широко распространенный процесс, в особенности при производстве клеящих средств или при обработке пластмасс для модификации полисахаридов, в особенности крахмалов. Экструзию применяют также и в пищевой промышленности для производства содержащих крахмал композиций, таких как макаронные изделия, так называемые арахисовые флипы (flips) или различные сладости. Однако условия производства всех этих продуктов выбирают таким образом, что получают вспененные, так называемые шипучие продукты.

В фармацевтической технологии экструзию используют для обработки парафинов, жирных спиртов, жиров и различных термопластов и duroпластов (duroplastics). Например, в патентах EP-A2 0240904, EP-A2 0240906 и EP-A2 0358105 раскрыты экструдированные (выдавленные) матрицы из различных полимерных соединений. Обработка содержащих крахмал смесей с получением фармацевтических продуктов (капсул) при помощи технологии литьевого формования описана в патенте EP-B2 0118240. При этом следует указать, что неизвестно, как будут изменяться использованные полисахариды в ходе экструзии.

Способы экструзии для производства твердых дисперсий действующего вещества в полимерном носителе известны из патента EP-A 0580860. Среди исходных материалов, которые могут быть использованы, указаны крахмал и производные крахмала, упомянутые в общих чертах. Однако раскрытый в этом патенте способ не подходит для препаратов, которые содержат крахмал в качестве основного ингредиента.

В фармацевтической технологии важное значение имеют назначаемые перорально лекарственные формы, такие как, например, таблетки, драже или капсулы. Среди таких лекарственных форм имеются лекарственные формы с так называемым контролируемым высвобождением, которые содержат относительно высокую дозу действующего вещества и высвобождают это действующее вещество контролируемым образом в течение длительного периода времени. Это означает, что пациент может принимать лекарство значительно реже. С медико-фармакологической точки зрения преимущество лекарственных форм с контролируемым высвобождением заключается в весьма однородной концентрации действующего вещества в крови, что позволяет получать долговременное благоприятное воздействие с меньшими побочными эффектами. При разработке рецептуры лекарственных форм с контролируемым высвобождением важнейшее значение имеет форма так называемой матрицы (основы). Матрица представляет собой имеющее определенную форму тело, например, в виде таблетки или

драже, изготовленное из инертных усиливающих действие лекарства (активирующих) материалов, которые выделяют действующие вещества в желудочно-кишечный тракт контролируемым образом. Высвобождение действующего вещества происходит частично за счет диффузии, а частично за счет медленного разложения (рассасывания) матрицы.

В фармацевтической технологии такие матрицы производят из синтетических полимеров, таких как полиакрилат или полиэтилен. В этом контексте следует отметить, что также известно применение способов экструзии для производства лекарственных форм с контролируемым высвобождением из синтетических исходных материалов.

Важнейшим недостатком производимых до настоящего времени методом экструзии лекарственных форм является использование таких наполнителей, как пластики, парафины и даже жирные спирты. Эти вещества не разрушаются биологически и являются частично вредными. Среди них можно указать остаточные мономеры от полимеров, обязательно используемых до настоящего времени для производства лекарственных форм при помощи методов экструзии и позволяющих осуществлять контролируемое и медленное высвобождение действующего вещества. Более того, до настоящего времени не разработаны способы экструзии, которые позволяют производить лекарственные формы с быстрым высвобождением действующего вещества.

В связи с указанным, существует необходимость в разработке способа экструзии для производства лекарственных форм, который имеет регулируемую, например, выбираемую по желанию задержку высвобождения действующего вещества, а также обеспечивает более быстрое высвобождение действующего вещества, причем этот способ позволяет преодолеть недостатки известных способов, а в особенности позволяет избежать использования не разрушаемых биологически и в некоторой степени токсичных наполнителей.

Указанные ранее и другие характеристики изобретения будут более ясны из последующего детального описания, данного в качестве примера, не носящего ограничительного характера.

В соответствии с настоящим изобретением предлагается способ изготовления лекарственных форм или их предшественников при помощи экструзии, отличающийся тем, что лекарственная форма имеет матрицу, которая главным образом включает в себе содержащее с действующим веществом, причем указанная матрица сформирована при помощи экструзии и содержит биологически разрушаемый полисахарид, и/или его производное, и/или его комплекс, и/или любую смесь упомянутых веществ с другими веществами, и/или сахарами, и/или их производными, в качестве образующей матрицы, а также по меньшей мере одно фармацевтически эффективное вещество.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения, высвобождение действующего

вещества лекарственной формы регулируется за счет добавления активирующих добавок и/или за счет вариации параметров процесса экструзии, таких как температура, геометрия мундштуков экструзии, и/или скорость экструзии.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом, матрица лекарственной формы, изготовленная в соответствии с настоящим изобретением, является аморфной или частично аморфной.

Более того, в соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения, лекарственная форма содержит матрицу из крахмала или из его производных, в особенности из аморфного или частично аморфного крахмала или из его производных, таких как полисахарид.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения предлагается способ производства лекарственной формы, которая имеет нерастворимую в воде и преимущественно разбухаемую матрицу.

В соответствии с особенно предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения лекарственная форма имеет матрицу с контролируемым высвобождением действующего вещества.

В соответствии с другим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения предлагается лекарственная форма, имеющая такое высвобождение действующего вещества, которое главным образом соответствует лапидус (lapidus) функции, а преимущественно имеет высвобождение действующего вещества, которое может регулироваться в течение 24 часов или больше.

Другой основной задачей настоящего изобретения является создание лекарственной формы, которая главным образом может выполнять свои функции без биологически разрушаемых ингредиентов.

В соответствии с настоящим изобретением эта задача решена за счет создания лекарственной формы, имеющей матрицу, в которой главным образом содержится действующее вещество и основные свойства которой определены за счет процесса экструзии, причем эта матрица содержит полисахарид, и/или его производное, и/или его комплекс, и/или любую смесь упомянутых веществ с другими веществами, и/или сахарами, и/или их производные в качестве основного компонента матрицы, а также по меньшей мере одно фармацевтически эффективное вещество.

Более того, настоящее изобретение связано с использованием заявленной лекарственной формы в качестве активирующей добавки при прямом таблетировании, при производстве гранулята для таблетирования и для заполнения капсул, а также для дополнительной обработки с использованием технологии литьевого формования и/или для производства моноблочных фармацевтических лекарственных форм.

В ходе процесса экструзии, то есть при использовании или при приложении теплоты, усилий среза и повышенного давления,

получают аморфную или частично аморфную матрицу из кристаллических или частично кристаллических полисахаридов, в особенности из крахмала или его производных, или из смесей указанных компонентов. Для обеспечения воспроизводимого процесса производства лекарственных форм, основанного на экструзии полисахаридов или их производных, важное значение имеют условия проведения экструзии, такие как температура, геометрия мундштука и скорость экструзии. Например, при соответствующих условиях проведения экструзии может быть пластифицирован или остеклован естественный крахмал, что позволяет получать однородные аналогичные пластмассе фигурные тела.

При проведении экструзии крахмала нагрев необходим только в начале процесса. При дальнейшем протекании процесса теплота, которая выделяется за счет сильного среза и трения, преимущественно отводится за счет охлаждения, причем в ходе процесса температура преимущественно поддерживается постоянной. Исползованные в соответствии с настоящим изобретением составы включают в себя смесь полисахаридов и/или их производных, а преимущественно смесь крахмала и/или производных крахмала, причем преимущественно используют различные типы крахмала. Более того, смесь содержит по меньшей мере одно фармацевтически эффективное вещество, в количестве до 50%, а преимущественно до 30%, в пересчете на полный вес состава, и может дополнительно содержать различные другие вещества. В тщательно перемешанный сухой состав добавляют до 15% воды. При использовании экструдера с принудительным транспортированием достаточно меньшего количества воды.

После тщательного перемешивания и добавления воды полученную предварительную смесь преимущественно просеивают для удаления комков, чтобы обеспечить свободное транспортирование через шнековый питатель. Запуск и очистку экструдера производят, например, с использованием овсяной муки грубого помола. При создании матрицы в соответствии с настоящим изобретением температура в очке мундштука экструдера не должна превышать 100°C при нормальном давлении, так как при температурах свыше 100°C образование не имеющей пор матрицы вряд ли возможно. Полная энергия, вводимая в процесс в виде усилий среза, температуры, теплоты или давления, должна быть возможно более постоянной и достаточной для обеспечения стеклования. Оптимальная скорость шнека и геометрия мундштуков может регулироваться в зависимости от состава смесей, содержащих носитель и воду. При температурах экструзии ниже 100°C и при подходящих скоростях шнека получают прозрачный и совершенно аморфный продукт, что требуется в большинстве случаев. Степень пластификации смесей действующего вещества с полисахаридом и преимущественно смесей действующего вещества с крахмалом тесно связана со скоростью шнека. Если при слишком низкой скорости шнека экструзия невозможна, то при

слишком высокой скорости шнека получают разрывающиеся с хлопком лекарственные формы.

Изменение параметров процесса экструзии позволяет получать лекарственные формы по способу в соответствии с настоящим изобретением, которые обеспечивают регулируемое высвобождение действующего вещества. Используемое здесь выражение "регулируемое" означает, что по способу в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены лекарственные формы как с быстрым, так и с задержанным высвобождением, а именно, так называемые лекарственные формы с контролируемым высвобождением, имеющие периоды выделения до 24 часов или больше. Кроме уже упомянутых параметров процесса важное значение для регулировки высвобождения действующего вещества имеет также температура обработки. Лекарственные формы с быстрым высвобождением могут быть получены, например, за счет экструзии ниже температуры желатинирования полисахаридов, использованных в каждом конкретном случае. Так как среди прочего плотность матрицы влияет на высвобождение заключенного в ней действующего вещества, то соответствующие лекарственные формы с контролируемым высвобождением могут быть получены за счет частичного или полного стеклования, то есть за счет перехода в аморфное состояние содержащей полисахарид смеси при подходящих условиях проведения экструзии. В отличие от ранее описанных систем, такая аморфная или частично аморфная матрица в соответствии с настоящим изобретением, которая преимущественно изготовлена из аморфного или частично аморфного крахмала или его производных или из смесей указанных компонентов, является главным образом нерастворимой в воде, но вместо этого преимущественно разбухаемой. Фармацевтически эффективное вещество или вещества могут находиться в матрице в соответствии с настоящим изобретением в растворенном, твердом или в жидком виде.

Среди примеров крахмалов, которые могут быть использованы в способе изготовления в соответствии с настоящим изобретением, можно указать крахмал тапиоки, пшеничный крахмал, картофельный крахмал, крахмал 1500® (специально предварительно желатинированный зерновой крахмал, который может быть закуплен на фирме Colorcon), Waxylis® (воцелый зерновой крахмал, который может быть закуплен на фирме Roquette), Eurylon 7® (амило зерновой крахмал фирмы Roquette), зерновой крахмал и ацетиловый крахмал.

Кроме того, по способу экструзии в соответствии с настоящим изобретением можно получать лекарственные формы, которые имеют регулируемое высвобождение действующего вещества за счет добавления активирующих добавок. Для ускорения высвобождения действующего вещества в матрице могут быть образованы поры, например, за счет введения следующих веществ:

- гидрофильные или амфифильные растворимые в воде вещества, такие как

хлорид натрия, лактоза, поверхностно-активные вещества, например, такие как лаурил сульфат натрия, диоксид кремния (коллоидально диспергированный и/или в виде ксерогеля),

5 - гидрофильные или амфифильные жидкости, полигликоли, например, такие как глицерин, полиэтилен гликоль, поверхностно-активные вещества, например, такие как эфир полиоксиэтиленовой жирной кислоты,

10 - газы, например, такие как азот и углекислый газ.

Снижение высвобождения действующего вещества за счет торможения диффузии может быть осуществлено, например, за счет добавления следующих активирующих добавок:

15 - липофильные или амфифильные активирующие добавки природного, синтетического и/или частично синтетического происхождения, например, такие как жиры, жирные кислоты и парафины, в твердом или жидком состоянии,

20 - насыщенные или ненасыщенные углеводороды,

25 - мыла для смазывающе-охлаждающей эмульсии, например, такие как стеарат магния.

Более того, снижение высвобождения действующего вещества может быть осуществлено за счет образования стехиометрических или не стехиометрических комплексов, например, таких как комплекс йода с крахмалом и комплекс мильтефозин-амилоза.

Более того, на высвобождение заключенного в матрице действующего вещества можно воздействовать за счет использования подходящих смесей 30 компонентов матрицы, а преимущественно за счет использования смесей различных крахмалов и/или их производных. Другими факторами, которые также могут влиять на высвобождение действующего вещества, являются внешняя поверхность фигурного корпуса лекарственной формы и размер ее частиц или распределение действующего вещества внутри частиц.

Изучение хода (процесса) высвобождения действующего вещества показывает, что это высвобождение действующего вещества преимущественно контролируется за счет диффузии и следует так называемому правилу лапидуса, что отражено в описанных далее примерах. Ход высвобождения действующего вещества не изменяется даже после хранения лекарственных форм в течение времени свыше нескольких месяцев.

Полученные в соответствии с настоящим изобретением лекарственные формы могут быть использованы при производстве гранулята для таблетирования и для 35 заполнения капсул, могут быть использованы как активирующие добавки при прямом таблетировании, а также могут быть использованы для дополнительной обработки с использованием технологии литьевого формования и/или для производства 40 моноблочных фармацевтических лекарственных форм, когда экструдат формируют при помощи соответствующего размещения в мундштуке для экструзии - аналогично случаю производства мыла. Способ в соответствии с настоящим

изобретением позволяет производить и использовать моноблочные формы, при этом создается экструдат, который стеклуеться только на поверхности и содержит внутри смесь действующего вещества с носителем в неизменном состоянии. Для обеспечения желательных биофармацевтических свойств лекарственных форм могут быть использованы все известные активирующие добавки, которые применяют при производстве твердых форм.

Сушка лекарственных форм может происходить просто за счет создаваемой теплоты трения, так что операция заключительной сушки не является необходимой. В производственном экструдере, которым преимущественно является экструдер с двойным шнеком, а предпочтительно экструдер с двойным шнеком с принудительным транспортированием, непрерывно могут быть осуществлены все операции процесса, такие как дозирование, увлажнение, перемешивание и формование. Таким образом, способ в соответствии с настоящим изобретением позволяет комбинировать в одной единице оборудования процессы перемешивания, гранулирования и сушки, для которых не требуется подвод дополнительной энергии.

В соответствии с настоящим изобретением снижается число возможных несовместимостей (несмешиваемостей), так как лекарственная форма содержит, например, только один наполнитель, а преимущественно крахмал или его производное, и одно фармацевтически эффективное вещество. Изготовленная в соответствии с настоящим изобретением матрица дополнительно предотвращает возможное непреднамеренное расслоение смеси.

Приведенные далее примеры показывают, что степень замедления высвобождения действующего вещества лучше всего регулируется за счет выбора процесса или параметров процесса, типа полисахарида или добавления дополнительной активирующей добавки. Приведенные примеры служат только иллюстрацией процесса и не носят ограничительного характера в части определенных вариантов или видов применения, причем возможны дополнительные варианты, не выходящие за рамки изобретения.

Примеры

В приведенных далее примерах, которые были проведены с использованием способа в соответствии с настоящим изобретением, были использованы различные полисахариды с добавкой кофеина в качестве модели действующего вещества. Эксперименты с проведением экструзии проводились на одношнековом экструдере Brabender 811201. Этот экструдер имеет три сегмента, температура в которых может задаваться независимо друг от друга, а также зону подвода питания, шнековую зону и мундштук экструдера. Транспортирующий шнек, который был использован без компрессии, имеет длину 22 см, диаметр 19 мм, диаметр сердечника 16 мм и шаг 15 мм. Были использованы мундштуки различного диаметра от 2,5 до 7 мм.

Размер партии при проведении

экспериментов составлял от 350 до 600 г. Действующее вещество и крахмал были тщательно перемешаны в смесителе Стефана, увлажнены при помощи 15% воды, после чего полученная предварительная смесь была просеяна для полного удаления комков.

Нашли, что для успешного проведения способа в соответствии с настоящим изобретением может быть выбрана температура около 65°C в зоне питания экструдера, около 80°C в зоне шнека и около 98°C у мундштука.

Проверку перехода кристаллических или частично кристаллических структур полисахаридов в аморфные или частично аморфные структуры можно проводить при помощи различных методик.

Переход кристаллического или частично кристаллического крахмала в аморфное состояние можно обнаружить при помощи дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC). При подходящих условиях экструзии крахмал становится полностью остеклованным, то есть переходит в аморфное состояние. Для примера был проведен тест с крахмалом тапиоки в качестве полисахарида и кофеином в качестве действующего вещества. На фиг.1а показана термограмма предварительной смеси, которая содержит 90% крахмала тапиоки и 10% кофеина с добавлением воды, причем эта термограмма имеет типичные эндотермические пики в диапазоне около 65 °C.

После проведения экструзии в соответствии с настоящим изобретением не были обнаружены пики в имеющем решающее значение диапазоне температур. Поэтому можно прийти к заключению о том, что крахмал был полностью остеклован, что означает его превращение в аморфное состояние (см.фиг.1b).

Переход от кристаллического или частично кристаллического состояния в аморфное состояние можно также обнаружить при помощи дифракции рентгеновских лучей. В следующем тесте был использован образец, который содержит 80% картофельного крахмала и 20% кофеина. Картина дифракции рентгеновских лучей предварительной смеси картофельного крахмала с кофеином показана на фиг.2, где можно видеть сигналы кристаллической части крахмала в диапазоне около 20°C. После осуществления способа в соответствии с настоящим изобретением картина дифракции рентгеновских лучей от соответствующего экструдата совсем не имеет - никаких сигналов, свидетельствующих о наличии кристаллической части крахмала.

В этом контексте следует еще раз подчеркнуть, что степень деструктурирования в остеклованное состояние является решающей для кинетики выделения действующего вещества. Проверку высвобождения действующего вещества проводили в модели лопастной мешалки в соответствии с USP, в жидкостях, образованных 0,1 N хлористо-водородной кислотой (которая представляет собой искусственный желудочный сок с pH 1) и фосфатным буфером с pH 7,2 (искусственная кишечная жидкость). Следует еще раз подчеркнуть, что при проведении тестов не

происходит растворения экструдатов, а наблюдается просто их разбухание. При проведении следующих экспериментов для определения количественного выхода действующего вещества был использован образец, который содержит имеющийся в продаже крахмал Eurylon 7® (амило зерновой крахмал фирмы Roquette) и 30% кофеина. На фиг.3 показана диаграмма количественного высвобождения действующего вещества. Для сравнения показано высвобождение чистого кофеина из капсулы, которое происходит без задержки.

Можно видеть, что внедрение кофеина в матрицу из полисахарида приводит к существенной задержке высвобождения, которая в данном случае составляет ориентировочно от 15 минут до 8-10 часов для полной дозы 25 мг.

Диаграмма высвободившегося количества действующего вещества относительно квадратного корня от времени в соответствии с правилом лапидуса имеет почти линейный характер, что свидетельствует о том, что высвобождение действующего вещества контролируется за счет диффузии (см.фиг.4).

Как уже было упомянуто здесь ранее, скорость высвобождения действующего вещества может также регулироваться за счет выбора полисахарида или смеси полисахаридов. В следующем примере предварительная смесь, которая образована картофельным крахмалом и содержит 10% кофеина, была использована для количественной оценки высвобождения действующего вещества. Изменение типа крахмала, совместно с меньшей дозой действующего вещества, приводит к существенному замедлению высвобождения действующего вещества. На фиг.5 показана диаграмма, которая свидетельствует о том, что приготовленный по способу в соответствии с настоящим изобретением экструдат обеспечивает высвобождение действующего вещества в течение времени свыше 24 часов.

Показанный на фиг. 6 график, построенный по правилу лапидуса, свидетельствует о том, что высвобождение действующего вещества контролируется за счет диффузии.

Как уже было упомянуто здесь ранее, длительность и характер протекания (ход) полного высвобождения действующего вещества может регулироваться. Очень длительное время высвобождения действующего вещества, достигающее 24 часов в данном примере, следует считать выгодным для развития нового принципа задержки высвобождения, так как таким образом получают "резервы" для получения растворимых в воде действующих веществ очень хорошего качества. Можно избирательно воздействовать на высвобождение действующего вещества, что уже было описано много раз, при помощи полисахаридов или их соответствующих производных и смесей, а также за счет введения соответствующих активирующих добавок и/или путем изменения параметров процесса экструзии.

По способу в соответствии с настоящим изобретением может быть также получено более быстрое время выделения действующего вещества. В приведенной

далее таблице в качестве примера показано изменение параметров процесса, которое ведет к неполному стеклованию, что создает возможность регулирования времени высвобождения действующего вещества в широком диапазоне.

Из таблицы можно видеть, что для идентичных типов крахмала, исключительно за счет изменения параметров процесса могут быть получены как относительно короткие периоды высвобождения действующего вещества, так и периоды высвобождения в диапазоне контролируемого высвобождения лекарственных форм.

Формула изобретения:

1. Способ изготовления фармацевтических лекарственных форм или их предшественников при помощи экструзии, отличающийся тем, что лекарственная форма имеет матрицу, которая главным образом заключает в себе действующее вещество, причем матрица содержит полисахарид, и/или его производное, и/или его комплекс, и/или сахараиды, и/или их производные в качестве основной образующей матрицы, а также по меньшей мере одно фармацевтически эффективное вещество, при этом матрица создана за счет совместной экструзии с действующим веществом и обеспечивает высвобождение действующего вещества.
2. Способ по п.1, отличающийся тем, что высвобождение действующего вещества лекарственной формы регулируют путем введения добавок, регулирующих высвобождение действующего вещества и/или путем изменения параметров процесса экструзии, в частности температуры, геометрии мундштуков и/или скорости экструзии.
3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что получают аморфную или частично аморфную матрицу.
4. Способ по одному из пп.1-3, отличающийся тем, что полисахаридом является крахмал или его производное.
5. Способ по одному из пп.1-4, отличающийся тем, что получают матрицу не растворимую в воде.
6. Способ по одному из пп.1-5, отличающийся тем, что получают матрицу с контролируемым высвобождением действующего вещества.
7. Способ по одному из пп.1-6, отличающийся тем, что высвобождение действующего вещества лекарственной формы в основном следует функции лапидуса.
8. Способ по одному из пп.1-7, отличающийся тем, что высвобождение действующего вещества лекарственной формы может регулироваться в течение 24 ч или больше.
9. Способ по одному из пп.1-8, отличающийся тем, что по меньшей мере одно фармацевтически эффективное вещество присутствует в матрице в растворенном, твердом или жидком виде.
10. Фармацевтическая лекарственная форма, отличающаяся тем, что она имеет матрицу, которая главным образом заключает в себе действующее вещество, причем матрица содержит полисахарид, и/или его производное, и/или его комплекс, и/или сахараиды, и/или их производные, в качестве основной образующей матрицы, а также по

меньшей мере одно фармацевтически эффективное вещество, при этом матрица создана за счет совместной экструзии с действующим веществом и обеспечивает высвобождение действующего вещества.

11. Лекарственная форма по п.10, отличающаяся тем, что высвобождение действующего вещества регулируют за счет введения добавок, регулирующих высвобождение действующего вещества, и/или путем изменения параметров процесса экструзии, в частности, температуры, геометрии мундштуков и/или скорости экструзии.

12. Лекарственная форма по п.10 или 11, отличающаяся тем, что матрица является аморфной или частично аморфной.

13. Лекарственная форма по одному из пп.10-12, отличающаяся тем, что полисахаридом является крахмал или его производное.

14. Лекарственная форма по одному из пп.10-13, отличающаяся тем, что матрица является не растворимой в воде.

15. Лекарственная форма по одному из пп.10-14, отличающаяся тем, что матрица представляет собой матрицу с

контролируемым высвобождением действующего вещества.

16. Лекарственная форма по одному из пп.10-15, отличающаяся тем, что высвобождение действующего вещества в основном следует функции лапидуса.

17. Лекарственная форма по одному из пп.10-16, отличающаяся тем, что высвобождение действующего вещества может регулироваться в течение 24 ч или больше.

18. Лекарственная форма по одному из пп.10-17, отличающаяся тем, что по меньшей мере одно фармацевтически эффективное вещество присутствует в матрице в растворенном, твердом или жидком виде.

19. Лекарственная форма по любому из пп.10-18, предназначенная для производства гранулята для таблетирования и для заполнения капсул, а также для дополнительной обработки с использованием технологии литьевого формования, в качестве активирующей добавки при прямом таблетировании и/или для производства моноблочных фармацевтических лекарственных форм.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

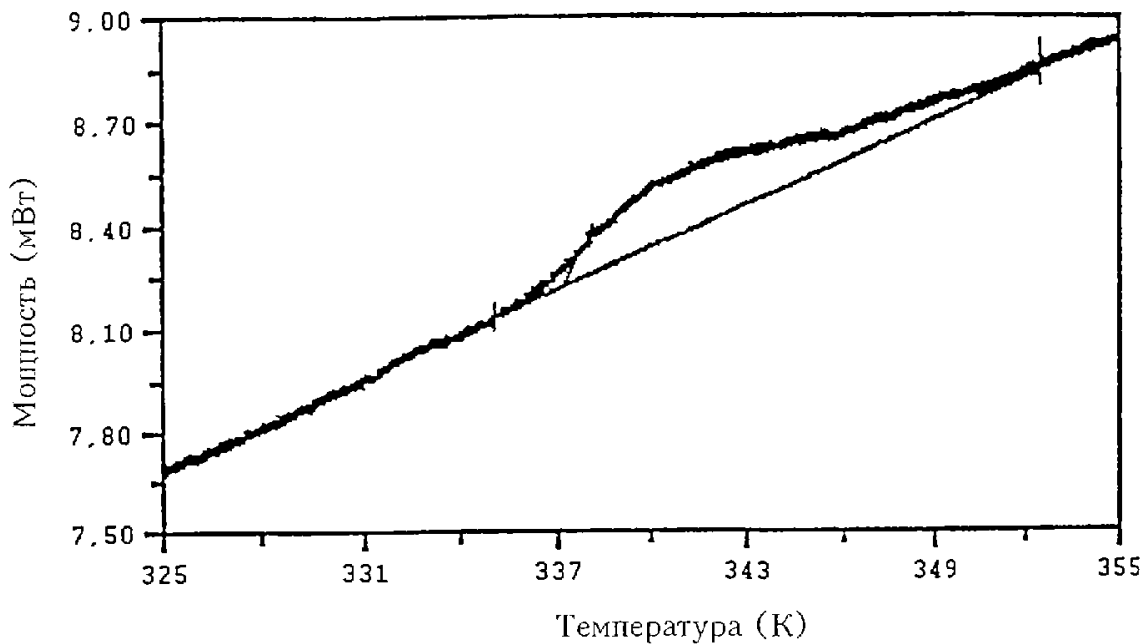
60

RU 2208436 C2

Полисахарид	Действующее вещество	Концентрация действующего вещества	Период 50% высвобождения действующего вещества [мин]	Период теоретического высвобождения действующего вещества [часы]
Крахмал тапиоки	Кофеин	10% (50 мг)	240	16
Крахмал тапиоки	Кофеин	10% (50 мг)	120	8
З е р н о в о й крахмал	Кофеин	30% (50 мг)	195	13
З е р н о в о й крахмал	Кофеин	30% (50 мг)	55	3,7

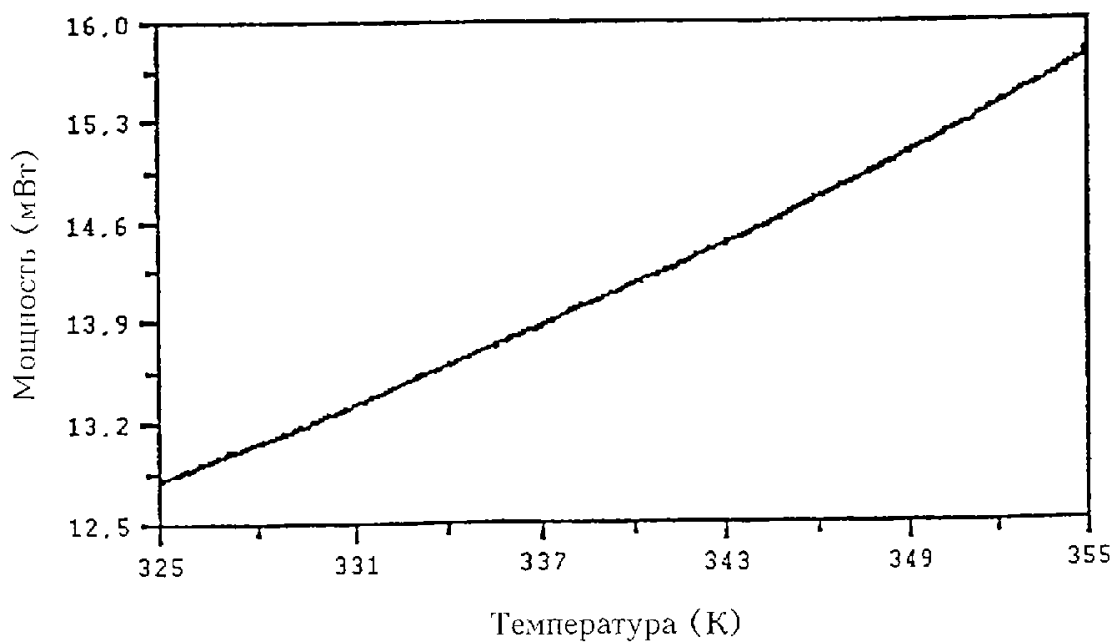
RU 2208436 C2

Данные DSC для экструдированной смеси,
содержащей 90% крахмала тапиоки и 10% кофеина



Фиг. 1а

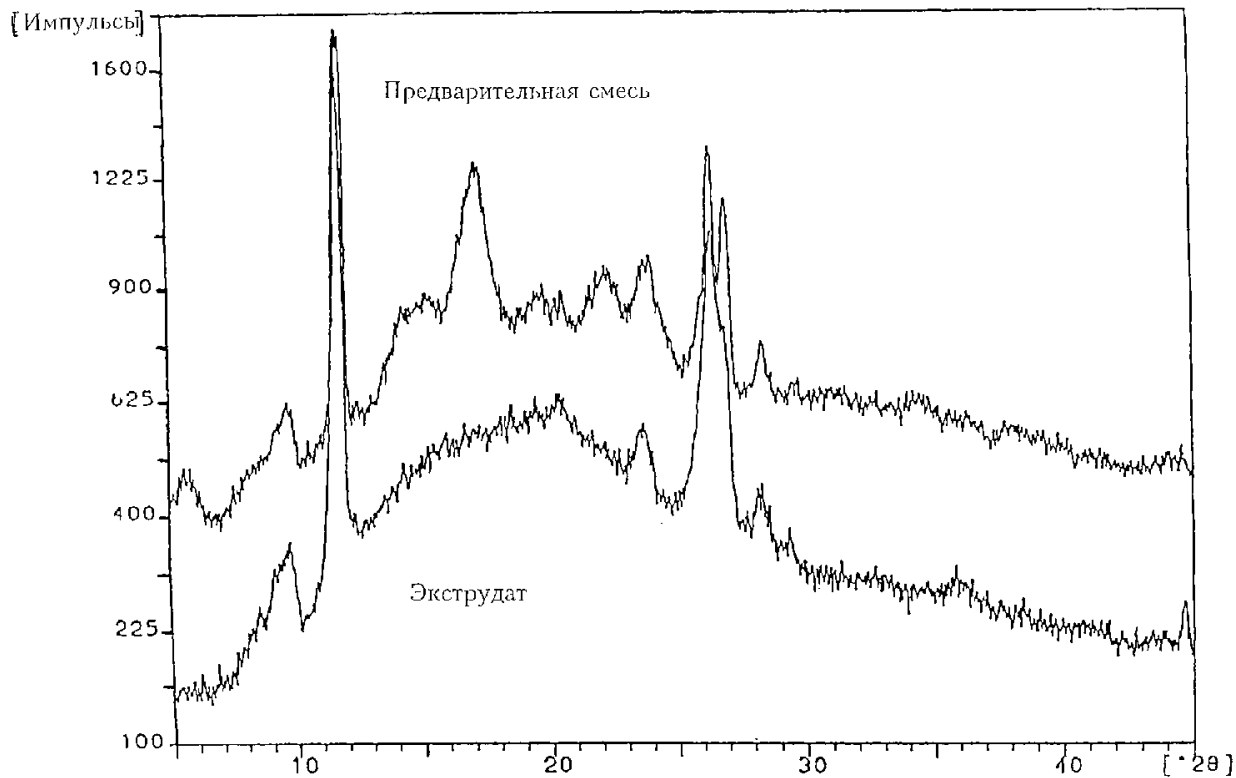
Данные DSC для экструдированной смеси,
содержащей 90% крахмала тапиоки и 10% кофеина



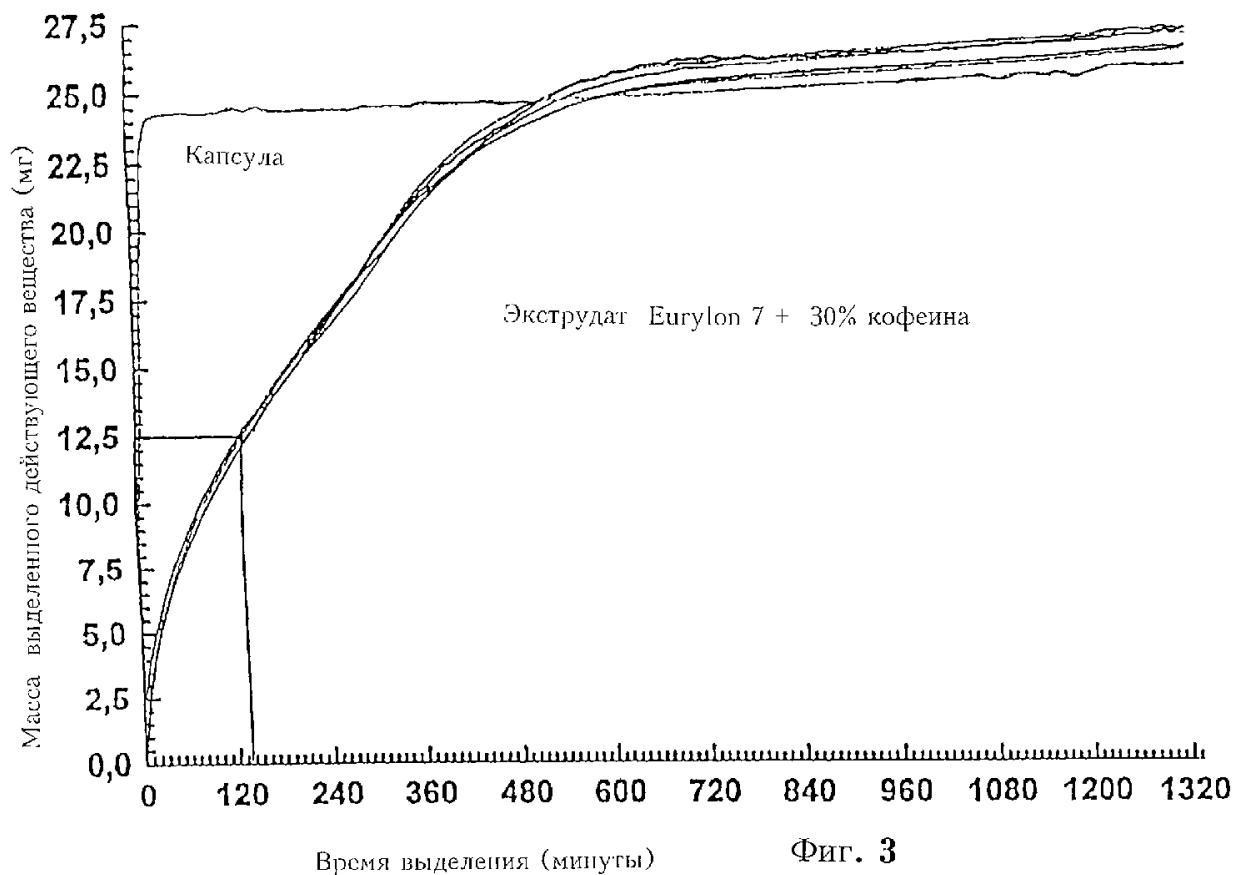
Фиг. 1б

RU 2208436 C2

RU 2208436 C2



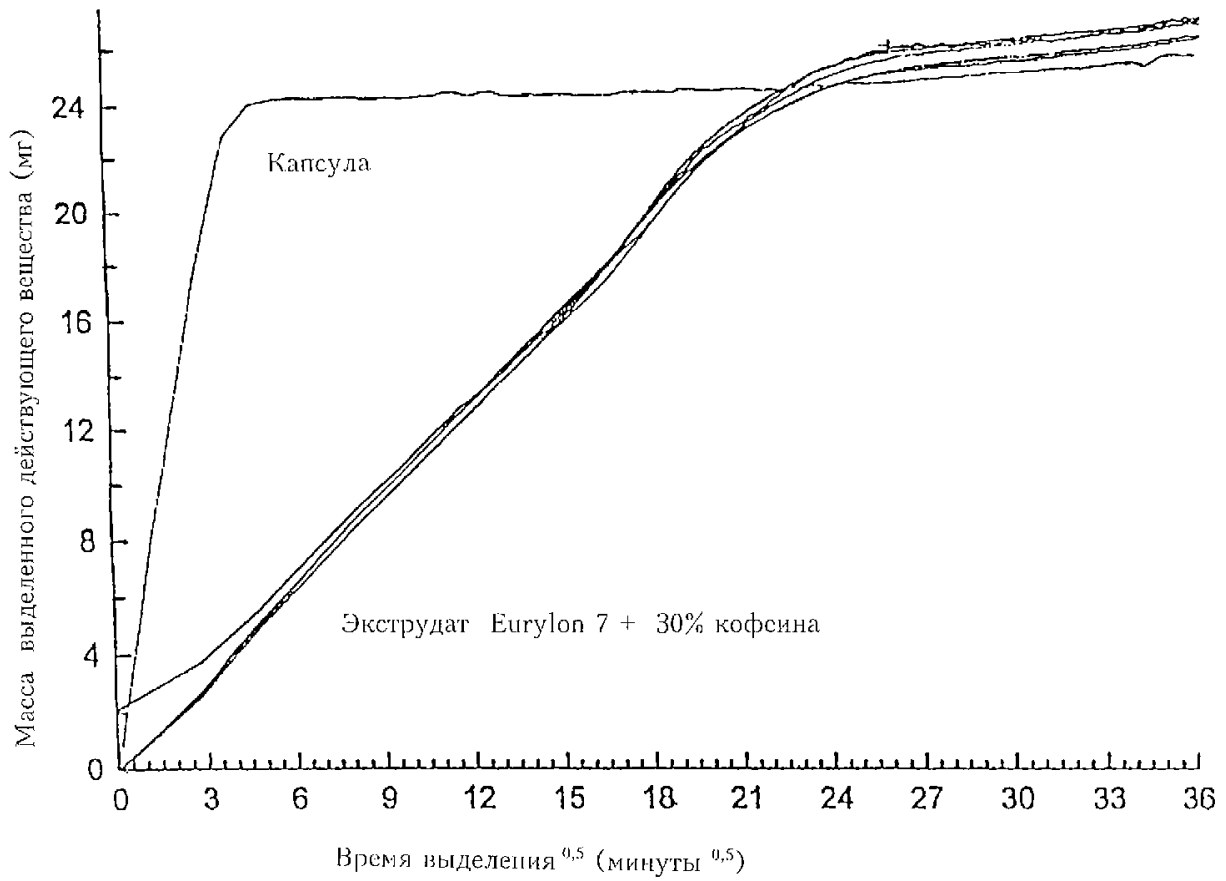
Фиг. 2



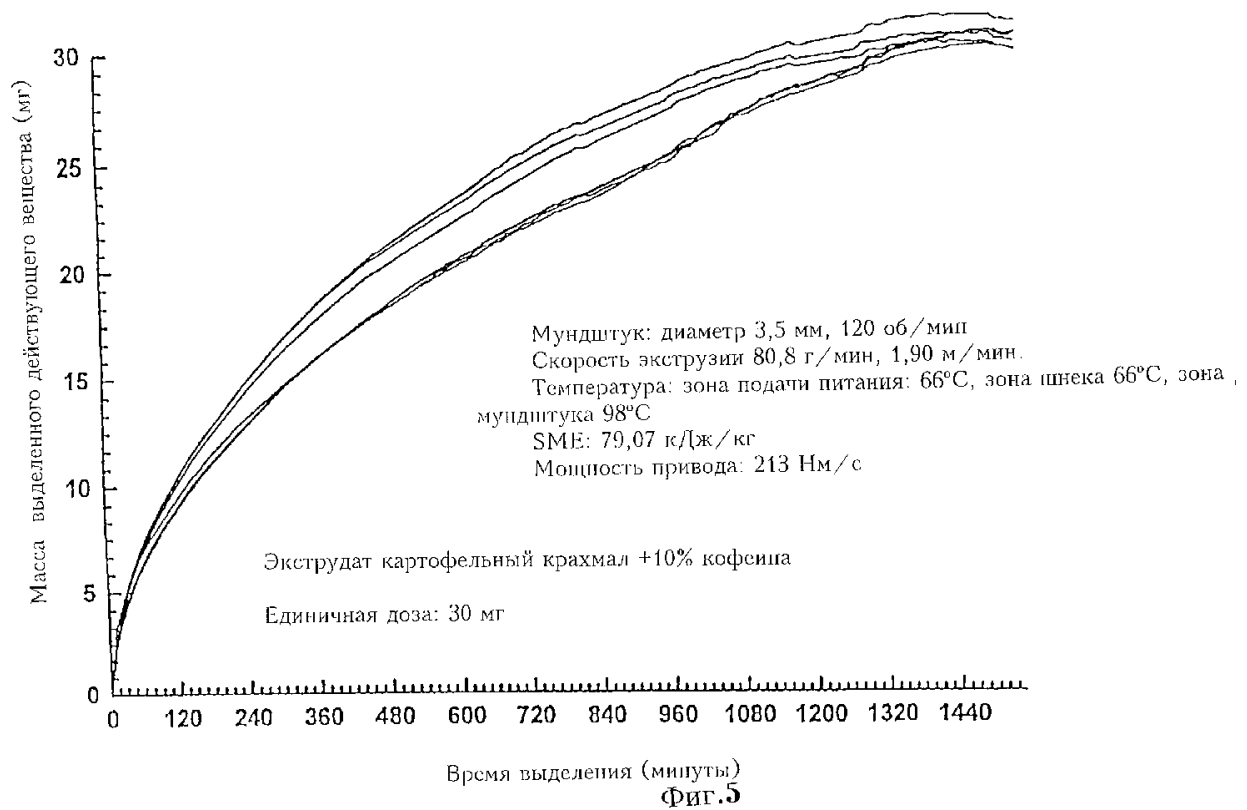
Фиг. 3

RU 2208436 C2

RU 2208436 C2



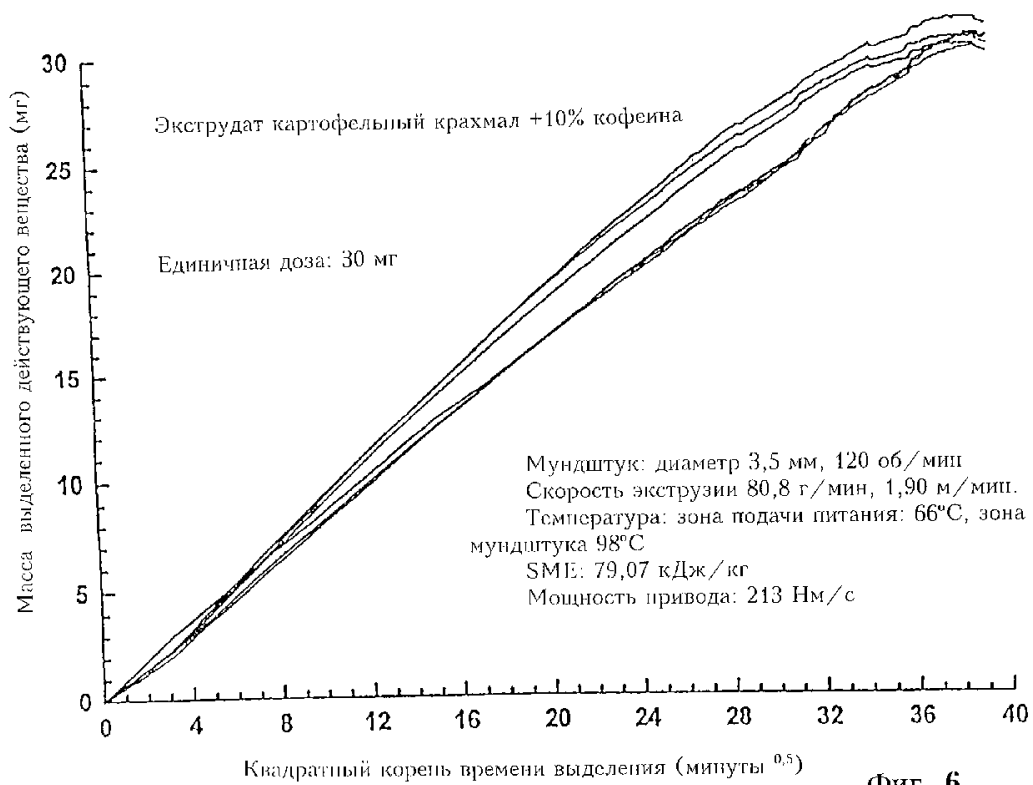
Фиг. 4



Фиг. 5

RU 2208436 C2

RU 2208436 C2



Фиг. 6