

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка является частично продолжающей по отношению к патентной заявке США № 10.291619, поданной 12 ноября 2002 г. и претендует на преимущества, предоставляемые предварительной патентной заявкой № 60/342.442, поданной 24 декабря 2001 г., и предварительной патентной заявкой № 60/361.821, поданной 4 марта 2002 г., при этом обе вышеуказанные предварительные патентные заявки включены в настоящую заявку по ссылке.

Область техники, к которой относится предлагаемое изобретение

Предлагаемое изобретение относится к фармацевтическим лекарственным формам для перорального приема, в частности, к таким лекарственным формам этого типа, которые обеспечивают регулируемое высвобождение активного ингредиента и маскирование вкуса активного ингредиента.

Предпосылки создания предлагаемого изобретения

Целью разработки систем введения лекарственных веществ в организм пациента является достижение управляемого введения лекарственного вещества в зависимости от нужд терапии. В некоторых случаях желательно немедленное высвобождение активного ингредиента в ротовой полости (так называемые системы с немедленным растворением или системы с быстрым растворением лекарственного вещества), в иных случаях желательно немедленное высвобождение активного ингредиента в желудке или в кишечнике, или же регулируемое медленное высвобождение активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, или же сопутствующее высвобождение более чем одного активного ингредиента с одной скоростью или с разными скоростями высвобождения, или же более сложные профили высвобождения активных ингредиентов. Существуют различные системы введения лекарственных веществ в организм пациента, обеспечивающие приближение к желаемым профилям высвобождения активных ингредиентов, однако, в каждой из таких систем имеются резервы для усовершенствования.

Системы с немедленным растворением лекарственных веществ для немедленного введения лекарственных веществ в организм пациента через ротовую полость разработаны компанией Ар. Пи. Шерер Корпорейшн (R.P. Scherer Corporation) в виде полученной путем сублимационной сушки таблетки, быстро растворяющейся на языке (продукт известен под товарным знаком Zydis®), известен также продукт OraSolv®, разработанный компанией Сайма Лэбз, Инк. (Cima Labs, Inc.). Эти фармацевтические продукты быстро растворяются во рту и могут быть с пользой применены в тех случаях, когда требуется немедленное введение лекарственного вещества в организм пациента, а также в тех случаях, когда пациент испытывает трудности при глотании таблетки. Недостатками обоих этих продуктов являются их хрупкость и высокая чувствительность к влажности. Поэтому при обращении с ними возникают трудности, связанные с влажностью пальцев, которая вредит целостности продукта (перефразируя известную рекламную фразу, «тает в руках, а не во рту»).

В области систем введения в организм пациента лекарственных веществ с регулируемым высвобождением активных ингредиентов есть определенные аксиомы, на которых основаны многие разработки. Одна из таких аксиом гласит «чем более плоской является кривая введения в организм пациента активного ингредиента по времени, тем лучше система». Поэтому представляется желательным получение таких систем введения в организм пациента лекарственных веществ, которые имеют профиль высвобождения активного ингредиента практически нулевого порядка. Это значит, что количество уже высвободившегося лекарственного вещества (активного ингредиента) не зависит от количества лекарственного вещества, остающегося на любой момент времени в системе и остается постоянным по всему профилю введения лекарственного вещества в организм пациента. Приспособление введения лекарственного вещества в организм пациента к нуждам конкретной терапии - вторая аксиома разработки систем введения лекарственного вещества в организм пациента. Можно представить себе такую терапию, при которой после нескольких часов постоянного введения лекарственного вещества требуется его взрывное высвобождение, или при которой через несколько часов требуется изменение скорости высвобождения лекарственного вещества.

Известны такие системы введения в организм пациента лекарственного вещества, как разбухающая гидрогелевая таблетка или размываемая таблетка, которые дают понижающийся во времени профиль высвобождения лекарственного вещества. У размываемой таблетки со временем уменьшается площадь поверхности, в результате чего пропорционально уменьшается скорость высвобождения активного ингредиента. Если же введение лекарственного вещества в организм пациента осуществляется путем диффузии сквозь неразмываемый гидрогель, скорость высвобождения активного ингредиента падает, как только в результате истощения запаса активного ингредиента изменяется сила химического градиента. Эти системы введения в организм пациента лекарственного вещества не обеспечивают возможности достаточно точного профилирования скорости высвобождения лекарственного вещества.

Профиль нулевого порядка высвобождения лекарственного вещества обеспечивается при применении осмотических насосов системы "Oros", что задокументировано во многих патентах, держателем которых является компания Алза (Alza) (например, патент США № 3.995.631, выданный на имя Ти. Хигути и др. (Higuchi T. et al.), патент США № 3.977.404, выданный на имя Эф. Тиюз (Theeuwes F.), и много других патентов). Действие системы осмотических насосов "Oros" основано на выталкивании лекарственного средства из отверстия почти микроскопического размера под действием осмотического давления. При

этом профиль нулевого порядка, т.е. постоянная скорость высвобождения лекарственного вещества, достигается, в первую очередь, благодаря тому, что площадь поперечного сечения этого отверстия постоянна и мала. Применимость системы осмотических насосов "Oros" доказана на многих продуктах, однако, она имеет ограничения. Она наиболее эффективна в случае растворимых лекарственных средств, в то время как в случае нерастворимых лекарственных средств она имеет ограниченную применимость. Технология изготовления системы осмотических насосов "Oros" довольно сложна: требуется получение отверстия в полупроницаемой оболочке с помощью лазерного бура. Высвобождение лекарственного вещества через отверстие почти микроскопического размера также имеет некоторые недостатки. Во-первых, вследствие закупоривания отверстия высвобождение лекарственного средства может замедлиться; во-вторых, поток концентрированного раствора лекарственного средства из такой системы может причинить вред стенке кишечника (см. публикацию Пи. Лэйдлер, Эс. Си. Мэслин и Ар. Даблю Джайхоум (Laidler P.; Maslin S.C.; and Gihome R.W.) в Pathol. Res. Pract., т. 180(1), стр. 74-76; 1985 г.). Отсрочка начала высвобождения лекарственного вещества может быть обеспечена с помощью оболочки (например, энтеросолюбильной оболочки), однако, такая оболочка может вызвать закупоривание отверстия, через которое осуществляется высвобождение лекарственного вещества, что может привести к нерегулярности в высвобождении лекарственного вещества (или вообще ему воспрепятствовать). Система осмотических насосов "Oros" наилучшим образом приспособлена к простому профилю высвобождения лекарственного вещества нулевого порядка. Получение сложных профилей высвобождения лекарственного вещества с помощью системы осмотических насосов "Oros" описано в патенте США № 5.156.850, выданном на имя Пи. Эс. Вонг и др. (Wong, P.S. et al.), и в международной патентной заявке PCT WO 9823263, на имя Эл. Джи. Хэймел и др. (Hamel L.G. et al.), что сопряжено с усложнением технологии изготовления системы, при этом не обеспечивается решения проблем, связанных с отверстием почти микроскопического размера, через которое осуществляется высвобождение лекарственного вещества.

Нулевой порядок профиля высвобождения активного ингредиента может быть достигнут благодаря продуманному подходу к геометрии поверхности лекарственного вещества, что нашло воплощение в системах типа "Geomatrix" (см. патент США № 4.839.177, выданный на имя Пи. Коломбо и др. (Colombo P. et al.), и патент США № 5.422.123, выданный на имя Ю. Конте и др. (Conte U. et al.), которые переданы компании Яготех АГ (Jagotech AG), а также многие другие патенты). В этих системах введения лекарственного средства в организм пациента нулевой порядок профиля высвобождения активного ингредиента достигается благодаря размещению слоя, содержащего активный ингредиент, между двумя уплотняющими непроницаемыми слоями. При этом размыванию подвергается только этот средний слой, содержащий активный ингредиент, и площадь его поперечного сечения остается постоянной. Но и эта система не свободна от недостатков. Для производства такой многослойной лекарственной формы требуется специальное оборудование. В такой системе трудно обеспечить изменение скорости высвобождения активного ингредиента во времени. Количество лекарственного вещества, которое можно разместить в такой лекарственной форме, ограничено, так как высвобождение активного ингредиента осуществляется только из одного слоя. Кроме того, нулевой профиль высвобождения лекарственного вещества обеспечивается не в течение всего времени, так как после размывания большей части среднего слоя происходит разламывание таблетки.

Из вышеизложенного следует, что в данной отрасли существует настоятельная потребность в универсальной твердой лекарственной форме, которая обеспечивала бы регулируемое высвобождение активного ингредиента по профилю, близкому к нулевому. Соответственно, одной из целей предлагаемого изобретения является создание твердой лекарственной формы, обеспечивающей высвобождение активного ингредиента по заданному профилю.

Краткое описание предлагаемого изобретения

Предметом изобретения по предлагаемой патентной заявке является фармацевтическая лекарственная форма с регулируемым высвобождением активного ингредиента, в которой имеется сердцевинная таблетка, заключенная в кольцеобразную оболочку из спрессованного порошкообразного или гранулированного материала.

Слой, содержащий активный ингредиент, может располагаться с углублением («утоплен») относительно выступающих наружных частей кольцеобразной оболочки с одной стороны или с обеих сторон. Слой, содержащий активный ингредиент, утоплен относительно краев кольцеобразной оболочки таким образом, что всякий контакт лекарственной формы по предлагаемому изобретению - будь это контакт с руками или со слизистой оболочкой - осуществляется только со стенками кольцеобразной оболочки. В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения кольцеобразная оболочка выполнена на основе неульцерогенных и нераздражающих фармацевтических ингредиентов, таких как, например, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, лактоза, сахара, поливинилпирролидон, фосфорно-кислый кальций и другие вещества, обычно используемые в качестве наполнителей в таблетках.

При применении фармацевтической лекарственной формы с регулируемым высвобождением активного ингредиента по предлагаемому изобретению высвобождение активного ингредиента из сердце-

винной таблетки в окружающую среду может осуществляться со скоростью в диапазоне от 3 до 12% в час.

Еще одним изобретением по предлагаемой патентной заявке является фармацевтическая лекарственная форма, приспособленная для длительного высвобождения активного ингредиента при профиле высвобождения нулевого порядка.

Еще одним изобретением по предлагаемой патентной заявке является фармацевтическая лекарственная форма, приспособленная для немедленного высвобождения активного ингредиента.

Еще одним изобретением по предлагаемой патентной заявке является фармацевтическая лекарственная форма, приспособленная для подъязычного приема.

Еще одним изобретением по предлагаемой патентной заявке является фармацевтическая лекарственная форма, в которой обеспечено маскирование вкуса активного ингредиента.

Еще одним изобретением по предлагаемой патентной заявке является способ независимого регулирования скорости высвобождения совместно используемых активных ингредиентов в единой лекарственной форме.

Еще одним изобретением по предлагаемой патентной заявке является фармацевтическая лекарственная форма, обеспечивающая совместный прием более одного активного ингредиента в единой лекарственной форме.

Краткое описание прилагаемых чертежей

На фиг. 1a, 1b и 1c изображена соответственно в аксонометрии, на виде сбоку и на виде сверху твердая лекарственная форма по предлагаемому изобретению с утопленной сердцевинной таблеткой, содержащей активный ингредиент, заключенной в кольцеобразную оболочку из спрессованного порошкообразного или гранулированного материала;

на фиг. 2 изображен однопозиционный таблетирующий пресс, оснащенный специальным устройством (инструментарием);

на фиг. 3a и 3b изображены соответственно колоннообразный форм-блок (пуансон) и пуансонный узел, относящиеся к специальному устройству (инструментарии), показанному на фиг. 2;

на фиг. 4a-4e на виде сбоку показано оборудование таблетирующего пресса, оснащенного специальным устройством (инструментарием), в действии на стадиях циклического процесса приготовления лекарственных форм по предлагаемому изобретению - от загрузки порошкообразного или гранулированного материала до выталкивания готовой лекарственной формы;

на фиг. 5 изображены графики средней скорости выведения алендроната с мочой у пациентов, принимавших лекарственную форму по предлагаемому изобретению, содержащую 70 мг первичного кислого алендроната натрия, и лекарственную форму по предшествующему уровню техники, содержащую 70 мг кислого алендроната натрия;

на фиг. 6 изображены графики скорости высвобождения оксibuтина из лекарственной формы по предлагаемому изобретению, при этом скорость высвобождения поддерживалась в диапазоне от 3 до 12% в час в течение 7 или более часов;

на фиг. 7 изображены графики скорости высвобождения оксibuтина из лекарственной формы по предлагаемому изобретению. Доля гидрогеля в сердцевинной таблетке увеличена по сравнению с лекарственной формой, профиль высвобождения активного ингредиента которой показан на фиг. 6, результатом чего стало уменьшение максимальной скорости высвобождения активного ингредиента и увеличено до 12 ч время высвобождения активного ингредиента со скоростью в диапазоне от 3 до 12% в час;

на фиг. 8 показаны графики скорости высвобождения оксibuтина из лекарственной формы по предлагаемому изобретению. Доля непроницаемого (не допускающего высвобождения активного ингредиента) гидрогеля в кольцеобразной оболочке увеличена по сравнению с лекарственной формой, профиль высвобождения активного ингредиента которой приведен на фиг. 7. В результате максимальная скорость высвобождения активного ингредиента была еще более снижена - до величины менее 7% в час;

на фиг. 9 показаны графики скорости высвобождения карбидопы из сердцевинной таблетки и леводопы из тела кольцеобразной оболочки лекарственной формы по предлагаемому изобретению. Сердцевинная таблетка имеет цилиндрическую форму, диаметр отверстия в кольцеобразной оболочке составляет 2,5 мм;

на фиг. 10 показаны графики скорости высвобождения карбидопы из сердцевинной таблетки и леводопы из тела кольцеобразной оболочки лекарственной формы по предлагаемому изобретению. Диаметр отверстия в этой лекарственной форме больше, чем в лекарственной форме, профили высвобождения активных ингредиентов которой показаны на фиг. 9, а именно, он составляет 4,6 мм, результатом чего является большая скорость высвобождения активного ингредиента сердцевинной таблетки - карбидопы;

на фиг. 11 показаны графики скорости высвобождения карбидопы из сердцевинной таблетки и леводопы из тела кольцеобразной оболочки лекарственной формы по предлагаемому изобретению. Лекарственная форма в этом варианте осуществления предлагаемого изобретения имеет овальную форму, диаметр отверстия составляет 3 мм, результатом чего является профиль высвобождения карбидопы,

сходный с профилем, полученным для лекарственной формы цилиндрической формы с диаметром отверстия 2,5 мм (показан на фиг. 9).

Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления предлагаемого изобретения

Настоящим изобретением предлагается новая твердая лекарственная форма, а также устройство (инструментарий) для ее приготовления и способ ее приготовления. Предпочтительные варианты осуществления предлагаемого изобретения хорошо приспособлены для лекарственных веществ с регулируемым высвобождением, особенно в случае длительного высвобождения активных ингредиентов с профилем, приближающимся к нулевому, а также для маскирования неприятного вкуса лекарственных веществ.

Новая твердая лекарственная форма по предлагаемому изобретению включает сердцевинную таблетку, которая содержит активный фармацевтический ингредиент, покрытую кольцообразной оболочкой, полученной из спрессованного порошкообразного или гранулированного материала. Сердцевинная таблетка имеет первую и вторую оппозитно расположенные торцевые поверхности и боковую поверхность. Оболочка лекарственной формы по предлагаемому изобретению представляет собой кольцообразное тело, которое окружает сердцевинную таблетку и находится в контакте с боковой поверхностью последней, однако, при этом оппозитно расположенные торцевые поверхности сердцевинной таблетки остаются не покрытыми оболочкой. Сердцевинная таблетка содержит по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, в остальном ее состав с точки зрения предлагаемого изобретения не имеет значения. Состав сердцевинной таблетки может быть приготовлен для обеспечения любого желаемого профиля высвобождения активного фармацевтического ингредиента: например, для немедленного высвобождения, для высвобождения с задержкой, для взрывного или пульсирующего высвобождения, для непрерывного высвобождения или высвобождения по профилю нулевого порядка. Состав кольцообразной оболочки тоже может способствовать достижению желаемой цели, например: удерживанию в желудке, облегчению проглатывания, маскированию вкуса, регулированию скорости высвобождения активного фармацевтического ингредиента, содержащегося в сердцевинной таблетке. Кроме того, кольцообразная оболочка может содержать в своем теле или на своей поверхности вспомогательный активный фармацевтический ингредиент.

Понятия, стоящие за употребляемыми в настоящем описании терминами «лекарственное вещество» и «активный фармацевтический ингредиент», в широком смысле включают всякие биологически, физиологически или фармацевтически активные агенты. В число активных фармацевтических ингредиентов, которые могут приниматься пациентом в виде спрессованной твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению, входят агонисты и антагонисты адренергических рецепторов; агонисты и антагонисты мускариновых рецепторов; антихолинэстеразные средства; миорелаксанты; ганглионарно-блокирующие и ганглионарно-стимулирующие средства; симпатомиметические вещества; агонисты и антагонисты рецепторов серотонина; лекарственные вещества, действующие на центральную нервную систему, например психотропные вещества, нейролептические вещества, противозудительные средства, антидепрессанты, антиманиакальные средства, анестетические средства, снотворные средства, седативные средства, галлюциногенные средства и антигаллюциногенные средства; антиэпилептические средства; средства против мигрени; лекарственные вещества для лечения болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и болезни Хантингтона; болеутоляющие средства; противокашлевые средства; антигистаминные средства; антагонисты рецепторов H_1 , H_2 и H_3 ; антагонисты рецепторов брадикинина; жаропонижающие средства; противовоспалительные средства; нестероидные противовоспалительные лекарственные вещества (NSAIDs - аббревиатура от non-steroid anti-inflammatory drugs - нестероидные противовоспалительные лекарственные вещества); мочегонные средства; ингибиторы взаимосвязанного переноса через клеточные мембраны в одном направлении ионов Na^+Cl^- ; агонисты и антагонисты рецепторов вазопрессина; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE - аббревиатура от angiotensin-converting enzyme - ангиотензинпревращающий фермент); антагонисты рецептора ангиотензина II; ингибиторы ренина; блокираторы кальциевого канала; антагонисты β -адренергического рецептора; антитромбоцитные средства; противотромбовые средства; антигипертензивные средства; сосудорасширяющие средства; ингибиторы фосфодиэстеразы; противоаритмические средства; ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А-редуктазы (HMG CoA - аббревиатура от 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A - 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А); ингибиторы H^+,K^+ -АТФазы (АТФ - аббревиатура от adenosine-5'-triphosphate - аденозин-5'-трифосфорная кислота, сокращенно-АТФ); простагландины и аналоги простагландинов; слабительные средства; средства против диареи; противорвотные средства; прокинетики; противопаразитарные средства - такие как противомаларийные средства, антибактериальные средства; средства для лечения протозойных инфекций и средства против гельминтов; противомикробные средства - такие как сульфониламиды, хинолоны; β -лактамы; антибиотики, аминогликозиды; тетрациклины; хлорамфеникол и эритромицин; средства для лечения туберкулеза, средства для лечения проказы; противогрибковые средства; противовирусные средства; противоопухолевые средства; иммуномодуляторы; кроветворные агенты; факторы роста; витамины; минеральные вещества; антикоагулянты; гормоны и антагонисты гормонов - такие как тиреостатические средства, эстрогены, про-

гестины, андрогены, аденокортикальные стероиды и ингибиторы аденокортикальных стероидов; инсулин; гипогликемические средства; ингибиторы резорбции кальция; глюкокортикоиды; ретиноиды и антагонисты тяжелых металлов.

Кольцеобразная оболочка может быть сформирована из любых порошкообразных или гранулированных фармацевтически приемлемых наполнителей и сама может содержать активный фармацевтический ингредиент. В частности, следует заметить, что кольцеобразная оболочка может включать разбавители, связующие вещества, дезинтегрирующие вещества, глиданты, лубриканты, корригенты (вещества, изменяющие вкус и запах), красители и т.д. Технологии получения известных в данной отрасли наполнителей в виде порошкообразного или гранулированного материала и получения из них спрессованных масс, обладающих заданными характеристиками рыхлости, твердости и отсутствием закупоривания хорошо известны специалистам в отрасли таблетирования.

В качестве предпочтительных для использования в предлагаемом изобретении наполнителей, из которых формируется кольцеобразная оболочка, могут быть названы такие вещества-наполнители, как гидроксипропилцеллюлоза (например, выпускаемая на рынок под товарным знаком Klucel™), гидроксипропилметилцеллюлоза (например, выпускаемая на рынок под товарным знаком Methocel™), микрокристаллическая целлюлоза (например, выпускаемая на рынок под товарным знаком Avicel™), крахмал, лактоза, сахара, поливинилпирролидон (например, выпускаемый на рынок под товарными знаками Kollidon™ и Plasdone™) и фосфорно-кислый кальций.

В одной из особо предпочтительных твердых лекарственных форм по предлагаемому изобретению, которая проиллюстрирована на фиг. 1a, 1b и 1c, сердцевинная таблетка 1, содержащая активный фармацевтический ингредиент, у которой торцевые поверхности утоплены относительно оппозитно расположенных кольцеобразных торцевых поверхностей кольцеобразной оболочки 2, которая состоит из фармацевтически приемлемых наполнителей, не обладающих ulcerогенным действием. Такая твердая лекарственная форма с «утопленной» таблеткой особенно хорошо приспособлена для перорального приема лекарственных веществ, обладающих ulcerогенным действием. Путем сосредоточения ulcerогенного вещества в сердцевинной таблетке, которая ограждена от контакта с выстилающей слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта, удастся снизить риск возникновения таблеточного эзофагита и контактного гастрита. В данном случае сердцевинная таблетка ограждена от контакта с выстилающей слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта тем, что ее торцевые поверхности утоплены относительно оппозитно расположенных кольцеобразных торцевых поверхностей кольцеобразной оболочки. Такое «утопленное» исполнение не сказывается значительно на профиле высвобождения активного фармацевтического ингредиента сердцевинной таблетки, так как значительная часть поверхности сердцевинной таблетки находится в контакте с жидкой окружающей средой. В противоположность этому, в лекарственных формах со сплошным покрытием или в инкапсулированных лекарственных формах прежде, чем начнется высвобождение активного фармацевтического ингредиента, оболочка или капсула должны быть разрушены жидкой желудочной средой. В предлагаемом изобретении благодаря образующей внешний контур твердой лекарственной формы кольцеобразной оболочке обеспечивается защита выстилающей слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта при непрерывном контакте сердцевинной таблетки жидкой окружающей средой.

В качестве примеров лекарственных веществ, при приеме которых в составе твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению с «утопленной» сердцевинной таблеткой обеспечивается преимущество по сравнению с известными лекарственными формами, могут быть названы такие вещества, как первичный кислый алендронат-моногидрат натрия, первичный кислый алендронат-тригидрат натрия, этидронат натрия, ризедронат натрия, памидронат, аспирин, ибупрофен, напроксен, фенпрофен, кетопрофен, оксапрозин, флупрофен, индометацин, сулиндак, этодолак, мефенаминовая кислота, меклофенамат натрия, толметин, кеторолак, диклофенак, пироксикам, мелоксикам, теноксикам, фенилбутазон, оксифенилбутазон, оксибутин, алендронат, карбидопа, левидопа, тизанидин, суматриптан, их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, изомеры, сложные эфиры и простые эфиры, а также смеси этих веществ.

Как сердцевинной таблетке 1, так и кольцеобразной оболочке 2 может быть придана любая подходящая форма. Конкретные конфигурации компонентов лекарственной формы по предлагаемому изобретению могут быть получены с помощью специального оборудования. В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения сердцевинная таблетка 1 и кольцеобразная оболочка 2 имеют цилиндрическую форму. Сердцевинная таблетка 1 и кольцеобразная оболочка 2 могут как иметь одинаковую форму, так и различаться по форме. Открытым для действия окружающей среды поверхностям сердцевинной таблетки 1 может быть придана любая подходящая форма. В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения открытые для действия окружающей среды поверхности сердцевинной таблетки 1 имеют круглую или овальную форму.

Как можно далее видеть на фиг. 1a, 1b и 1c, сердцевинная таблетка 1 имеет оппозитно расположенные первую торцевую поверхность 3 и вторую торцевую поверхность 4, а также боковую поверхность 5, расположенную между указанными торцевыми поверхностями 3 и 4. В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения сердцевинная таблетка 1 имеет форму цилиндра или диска,

что дает преимущество с точки зрения формования, однако, этот признак не является обязательным. В предпочтительных вариантах осуществления твердых лекарственных форм по предлагаемому изобретению, предназначенных для введения в организм пациентов-людей, максимальный размер первой торцевой поверхности 3 или второй торцевой поверхности 4 сердцевинной таблетки 1 находится в диапазоне от приблизительно 2 до приблизительно 12 мм, в более предпочтительных вариантах - в диапазоне от приблизительно 4 до приблизительно 7 мм, в наиболее предпочтительных вариантах этот максимальный размер составляет приблизительно 5 мм. Оппозитно расположенные первая торцевая поверхность 3 и вторая торцевая поверхность 4 могут быть плоскими, вогнутыми или выпуклыми, а в предпочтительных вариантах осуществления они являются плоскими из соображений прикладывания умеренных осевых нагрузок через посредство плоских рабочих поверхностей пресса в процессе формования кольцеобразной оболочки 2 вокруг сердцевинной таблетки 1.

В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения образующая внешний контур твердой лекарственной формы кольцеобразная оболочка 2 имеет форму цилиндра с круговым поперечным сечением, но это не является обязательным признаком - форма ее поперечного сечения может быть и другой, например овальной, эллиптической, или вытянутой. В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения внешний диаметр кольцеобразной оболочки 2 находится в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 15 мм, в более предпочтительных вариантах - в диапазоне от приблизительно 7 до приблизительно 12 мм, в наиболее предпочтительных вариантах внешний диаметр составляет приблизительно 9 мм. Внутренний диаметр кольцеобразной оболочки 2 может быть любым - вплоть до размера на 2 мм меньшего, чем размер внешнего диаметра. При малой величине внутреннего диаметра кольцеобразной оболочки 2, меньше 2 мм, возможно замедление высвобождения активного фармацевтического ингредиента, содержащегося в сердцевинной таблетке 1, если произойдет разбухание наполнителя, который содержится в кольцеобразной оболочке 2, вследствие чего будет значительно уменьшен контакт торцевых поверхностей сердцевинной таблетки с жидкой желудочной средой. Тем не менее, в некоторых вариантах осуществления твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению внутренний диаметр кольцеобразной оболочки 2 может быть ещё меньше, и нижний предел величины внутреннего диаметра может составлять 0,5 мм. В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения внутренний диаметр кольцеобразной оболочки 2 равен 3 мм или больше.

Кольцеобразная оболочка 2 имеет оппозитно расположенные первую кольцеобразную торцевую поверхность 6 и вторую кольцеобразную торцевую поверхность 7, а также внешнюю боковую поверхность 8, расположенную между внешними кромками указанных кольцеобразных торцевых поверхностей 7 и 8, и внутреннюю боковую поверхность 9, расположенную между внутренними кромками указанных кольцеобразных торцевых поверхностей 7 и 8, в результате чего получается кольцеобразное тело.

Как лучше всего видно на виде сбоку (см. фиг. 1b), внутренняя боковая поверхность 9 кольцеобразной оболочки 2 состоит из трех продольных осевых сегментов. Первый продольный осевой сегмент 10 и второй продольный осевой сегмент 11 являются концевыми и не имеют контакта с боковой поверхностью 5 сердцевинной таблетки 1. Между ними расположен третий продольный осевой сегмент 12, который находится в контакте с боковой поверхностью 5 сердцевинной таблетки 1. Благодаря такому исполнению оппозитно расположенные первая торцевая поверхность 3 и вторая торцевая поверхность 4 сердцевинной таблетки 1 утоплены относительно оппозитно расположенных первой кольцеобразной торцевой поверхности 6 и второй кольцеобразной торцевой поверхности 7 соответственно. В предпочтительных вариантах твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению оппозитно расположенные первая торцевая поверхность 3 и вторая торцевая поверхность 4 сердцевинной таблетки 1 утоплены относительно соответственно оппозитно расположенных первой кольцеобразной торцевой поверхности 6 и второй кольцеобразной торцевой поверхности 7 на глубину в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 4 мм, а в более предпочтительных вариантах - на глубину приблизительно 1,5 мм (эта глубина соответствует длине концевых продольных осевых сегментов 10 и 11). Глубина, на которую утоплены оппозитно расположенные первая торцевая поверхность 3 и вторая торцевая поверхность 4 сердцевинной таблетки 1, может быть как одинаковой для обеих торцевых поверхностей 3 и 4, так и разной.

При таком исполнении твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению (с утопленной сердцевинной таблеткой 1) контакт между нею и выстилающей слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта осуществляется не через поверхность сердцевинной таблетки 1, содержащей активный фармацевтический ингредиент, обладающий ulcerогенным действием, а все время осуществляется через поверхность кольцеобразной оболочки 2, образованной из наполнителей, не обладающих ulcerогенным действием, и факультативно дополнительно содержащей один или более вспомогательных активных фармацевтических ингредиентов, не обладающих ulcerогенным действием. Но в некоторых вариантах осуществления предлагаемого изобретения одна из торцевых поверхностей 3 или 4 сердцевинной таблетки 1, или же они обе, могут быть выполнены заподлицо с соответствующими кольцеобразными торцевыми поверхностями 6 и 7 кольцеобразной оболочки 2, что не ведет к потере преимуществ предлагаемого изобретения в случаях, когда активный фармацевтический ингредиент твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению не обладает ulcerогенным действием.

Для лучшего понимания предпочтительного варианта осуществления твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению с утопленной сердцевинной таблеткой 1 представляется полезным представить, что первая торцевая поверхность 3 сердцевинной таблетки 1 и первый продольный осевой сегмент 10 кольцеобразной оболочки 2 совместно образуют первую выемку 13. Аналогично, вторая торцевая поверхность 4 сердцевинной таблетки 1 и второй продольный осевой сегмент 11 кольцеобразной оболочки 2 совместно образуют вторую выемку 14. Когда твердая лекарственная форма по предлагаемому изобретению по достижении желудка погружается в жидкую желудочную среду, первая выемка 13 и вторая выемка 14 наполняются этой желудочной жидкостью.

Желудочная жидкость, заполнив первую выемку 13 и вторую выемку 14, вступает в контакт с сердцевинной таблеткой 1, и по мере ее растворения начинается высвобождение лекарственного вещества через эти первую выемку 13 и вторую выемку 14. Ширина этих первой выемки 13 и второй выемки 14, измеренная параллельно первой или второй из расположенных оппозитно торцевых поверхностей 3 и 4 сердцевинной таблетки 1, предпочтительно находится в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 мм, более предпочтительно от приблизительно 3 до приблизительно 6 мм, а в наиболее предпочтительном варианте она равна приблизительно 4,5 мм. Высвобождение лекарственного вещества, таким образом, происходит не благодаря осмотическому механизму, как это имеет место в перфорированных лекарственных формах, выполненных с использованием устройства, раскрываемого в патенте США № 5.071.607. Вместо этого имеет место в первом приближении изотропное изменение концентрации лекарственного вещества в большом количестве жидкой среды по экспоненциальному закону под действием диффузии. В противоположность этому при высвобождении лекарственного средства под действием осмоса происходит истечение лекарственного средства в виде струи, в результате чего возникает риск возникновения областей с высокой концентрацией лекарственного вещества и осмотических агентов на довольно большом расстоянии от самой таблетки. Образование таких осмотических струй, содержащих в высокой концентрации лекарственные вещества, обладающие ulcerогенным действием, представляет потенциальную угрозу для выстилающей слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта подобно твердому лекарственному средству, обладающему ulcerогенным действием, особенно если таблетка располагается в складке стенки желудочно-кишечного тракта.

В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения оппозитно расположенные первая торцевая поверхность 3 и вторая торцевая поверхность 4 сердцевинной таблетки 1 практически видимы, то есть, не закрыты кольцеобразной оболочкой 2 существенным образом. Выражение «практически видимы» здесь значит, что кольцеобразной оболочкой 2 от визуального контроля скрыто не более 50% площади первой торцевой поверхности 3 и второй торцевой поверхности 4 сердцевинной таблетки 1. Но некоторая часть площади первой торцевой поверхности 3 и второй торцевой поверхности 4 сердцевинной таблетки 1 может быть скрыта кольцеобразной оболочкой 2 от визуального контроля, так как есть различия между диаметром и формой сердцевинной таблетки 1 и диаметром и формой определенных рабочих участков устройства (инструментария), используемого для прессования кольцеобразной оболочки 2, как это станет понятно при рассмотрении предлагаемого изобретения в части устройства (инструментария). Результатом таких различий может быть смещение занимающего среднее положение третьего продольного осевого сегмента 12 относительно занимающих концевые положения первого продольного осевого сегмента 10 и второго продольного осевого сегмента 11, которые и сами по себе могут иметь разные поперечные сечения, например, они могут быть неодинакового диаметра, как это можно видеть на фиг. 1a-1c. В альтернативном варианте поперечное сечение канала, образованного внутренней боковой поверхностью 9 кольцеобразной оболочки 2, может быть выполнено одинаковым по всей ее длине. Хотя некоторые участки первой торцевой поверхности 3 и второй торцевой поверхности 4 сердцевинной таблетки 1 могут оказаться закрытыми кольцеобразной оболочкой 2, тем не менее, это не обязательно бывает всегда.

Кроме того, в предлагаемом изобретении предполагается, что скорость высвобождения активного ингредиента определяется составом и формой сердцевинной таблетки 1, а не диффузией лекарственного вещества сквозь кольцеобразную оболочку 2, что способствует гибкости применения лекарственной формы по предлагаемому изобретению для различных профилей высвобождения активного ингредиента.

Одним из вариантов осуществления фармацевтической лекарственной формы по предлагаемому изобретению является лекарственная форма с длительным высвобождением активного ингредиента. Высвобождение активного ингредиента осуществляется через открытые торцевые поверхности 3 и 4 сердцевинной таблетки 1. В течение всего процесса высвобождения активного ингредиента площадь торцевых поверхностей 3 и 4 сердцевинной таблетки 1 (площадь поперечного сечения сердцевинной таблетки 1) остается постоянной, благодаря чему обеспечивается нулевой порядок профиля высвобождения активного ингредиента. Для применений, требующих длительного высвобождения лекарственного вещества, сердцевинная таблетка 1 может быть выполнена размываемой или диффундирующей.

В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения сердцевинная таблетка 1 с длительным высвобождением активного ингредиента содержит гидрогель - такой как, например, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза и т.п. Факультативно сердцевинная таблетка 1 может также содержать такие более быстрорастворимые вещества, как спрессованная

сахароза, которая способствует раскрытию пор в гидрогелевой матрице и изменяет, таким образом, сцепление активного ингредиента с гидрогелем. В лекарственной форме с длительным высвобождением активного ингредиента нулевого профиля, в которой активный ингредиент содержится в сердцевинной таблетке 1, состав кольцеобразной оболочки 2 подбирается таким образом, чтобы она растворялась медленнее, чем сердцевинная таблетка 1, благодаря чему обеспечивается постоянство открытой площади сердцевинной таблетки 1. Свойством сохранения формы и стойкостью в водной среде в течение времени, достаточного для размывания или разбухания гидрогелевых матриц и полного высвобождения активного ингредиента, обладают смеси, состоящие приблизительно из одной части высокомолекулярного полиэтиленгликоля (PEG - аббревиатура от polyethylene glycol - полиэтиленгликоль) и от трех до пяти частей этилцеллюлозы. Одним из особенно предпочтительных составов для кольцеобразной оболочки 2 лекарственной формы с длительным высвобождением активного ингредиента по предлагаемому изобретению является состав, в котором приблизительно от 15 до 20 частей приходится на долю полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой 4000 (PEG 4000), приблизительно от 70 до 80 частей приходится на этилцеллюлозу и приблизительно 5 частей приходится на поливинилпирролидон. Скорость высвобождения активного ингредиента из сердцевинной таблетки 1 лекарственной формы с длительным высвобождением лекарственного средства составляет менее 15 мас.% в час. В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения скорость высвобождения активного ингредиента находится в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 12 мас.% в час. Лекарственные формы с длительным высвобождением активного ингредиента по предлагаемому изобретению приспособлены для высвобождения лекарственного вещества в течение периода времени по меньшей мере 4 ч, в более предпочтительных вариантах - по меньшей мере 7 ч, в наиболее предпочтительных вариантах - по меньшей мере 10 ч. Скорость высвобождения активного ингредиента измеряется с помощью испытательного аппарата по стандарту II Фармакопеи Соединенных Штатов в водном растворе, забуференном до значения pH 6,8 при температуре 37°C в условиях перемешивания со скоростью вращения мешалки 50 об./мин.

Лекарственные формы по предлагаемому изобретению могут быть приспособлены также для немедленного растворения и в этом применении имеют уникальные достоинства. Образующая покровный слой кольцеобразная оболочка 2 обеспечивает защиту мгновенно растворяющейся сердцевинной таблетки 1 при манипуляциях с лекарственной формой в руках пациента или ухаживающего за пациентом. Сердцевинная таблетка 1 утоплена относительно поверхности кольцеобразной оболочки 2 таким образом, что любой внешний контакт с лекарственной формой осуществляется только со стенками кольцеобразной оболочки 2. Сердцевинная таблетка 1 может быть хрупкой, но рука касается только прочной кольцеобразной оболочки 2. Состав сердцевинной таблетки 1 может быть подобран таким образом, чтобы было обеспечено быстрое растворение, но без недостатков, свойственных существующим системам введения лекарственного вещества в организм пациента с быстрым растворением активного ингредиента. Активный ингредиент может высвобождаться в ротовой полости и подвергаться растворению в слюне, пока лекарственная форма удерживается во рту в течение нескольких минут. Состав кольцеобразной оболочки 2 может быть подобран таким образом, чтобы она также растворялась, но медленнее, чем сердцевинная таблетка 1, т.е. была менее чувствительна к влажности, или же в альтернативном варианте кольцеобразная оболочка 2 может быть проглочена или выплюнута. В предпочтительных вариантах растворение лекарственного вещества происходит в течение периода времени менее 5 мин, а в более предпочтительных вариантах - в течение периода времени менее 2 мин. Скорость растворения активного ингредиента измеряется с помощью испытательного аппарата Фармакопеи Соединенных Штатов по стандарту III при температуре 37°C или с помощью испытательного аппарата Фармакопеи Соединенных Штатов по стандарту II при температуре 37°C в условиях перемешивания со скоростью вращения мешалки 50 об./мин. Состав лекарственной формы по предлагаемому изобретению может быть подобран таким образом, чтобы было обеспечено ее быстрое растворение в ротовой полости без добавления жидкости.

Вследствие наличия защиты, обеспечиваемой кольцеобразной оболочкой 2, многие активные ингредиенты могут быть использованы в составе сердцевинной таблетки 1 в более высоких концентрациях, чем в обычных таблетках. Таким образом, сердцевинная таблетка 1 может содержать активные ингредиенты в очень высоких концентрациях, и при этом лекарственная форма не требует очень осторожного обращения. В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения сердцевинная таблетка 1, предназначенная для немедленного высвобождения активного ингредиента, содержит какой-либо супердезинтегрант (агент, вызывающий повышенную дезинтеграцию). Другими предпочтительными наполнителями для сердцевинной таблетки 1, предназначенной для немедленного высвобождения активного ингредиента, являются сахарат натрия, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза и ментол.

Один из показавших хорошую прессуемость с помощью устройства по предлагаемому изобретению составов для сердцевинной таблетки 1, предназначенной для немедленного высвобождения активного ингредиента, включает 5 частей активного ингредиента, 20 частей кросповидона, 74 части микрокристаллической целлюлозы, выпускаемой на рынок подтоварным знаком MicrocellLac®, 1 часть смазывающего вещества и 0,4 части ментола.

В тех случаях, когда состав сердцевинной таблетки 1 подобран для обеспечения немедленного высвобождения активного ингредиента, состав кольцеобразной оболочки 2 не обязательно должен быть таким же, как в случае лекарственной формы с длительным высвобождением активного ингредиента, так как в этом случае нет необходимости в столь длительном сохранении формы и стойкости кольцеобразной оболочки 2. Тем не менее, в целом растворимость кольцеобразной оболочки 2 должна быть все же более медленной, чем у сердцевинной таблетки 1. Как будет рассмотрено ниже в примере 3, более медленной растворимости кольцеобразной оболочки 2 можно добиться изменением состава сердцевинной таблетки 1, предназначенной для немедленного высвобождения активного ингредиента, путем уменьшения доли супердезинтегранта, а также, факультативно, путем замены растворимого, но не разбухающего наполнителя, такого как спрессованный сахар.

Лекарственные формы с немедленным высвобождением активного ингредиента по предлагаемому изобретению могут найти применение для введения в организм пациента таких активных ингредиентов, которые имеют неприятный вкус, например, таких как суматриптана сукцинат. Один из способов маскирования вкуса состоит в том, что открытая поверхность сердцевинной таблетки 1 выполняется утопленной относительно кольцеобразной оболочки 2, благодаря чему исключается контакт сердцевинной таблетки 1 с языком пациента. Лекарственные формы с немедленным высвобождением активного ингредиента по предлагаемому изобретению могут найти применение также при подъязычном и трансбуккальном введении лекарственного вещества в организм пациента. Во многих случаях представляется желательным, чтобы при подъязычном введении лекарства обеспечивалось как можно более быстрое высвобождение активного ингредиента. Трансбуккальное введение лекарства тоже может быть обеспечено с помощью лекарственных форм с немедленным высвобождением активного ингредиента. Быстрое высвобождение активного ингредиента может быть достигнуто путем повышения содержания активного ингредиента в лекарственной форме. Однако во многих случаях повышенное содержание активного ингредиента приводит к тому, что таблетка оказывается хрупкой. Как говорилось выше в другом контексте, в лекарственных формах по предлагаемому изобретению хрупкая сердцевинная таблетка 1 защищена кольцеобразной оболочкой 2, благодаря чему лекарственная форма по предлагаемому изобретению становится пригодной для подъязычного и трансбуккального введения лекарственного вещества в организм пациента. Для подъязычного и трансбуккального введения в организм пациента с помощью лекарственной формы по предлагаемому изобретению наилучшим образом подходят такие лекарственные вещества, как тизанидин, нитроглицерин, изосорбид динитрат, изосорбид мононитрат, вакцины, эрготамин и другие антимиграиновые соединения, лоразепам и другие транквилизаторы, витамины В₁₂ и фолиевая кислота, а также смеси этих лекарственных веществ. Лекарственная форма с тизамидином далее рассматривается в примере 3.

Скорость высвобождения активного ингредиента из сердцевинной таблетки 1, предназначенной для немедленного высвобождения активного ингредиента, или из лекарственной формы, предназначенной для подъязычного введения лекарственного вещества в организм пациента, намного выше, чем 90% за 30 мин. В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения скорость высвобождения активного ингредиента выше, чем 85% за 15 мин. Скорость высвобождения активного ингредиента измеряется с помощью испытательного аппарата Фармакопеи Соединенных Штатов по стандарту III при температуре 37°C или с помощью испытательного аппарата Фармакопеи Соединенных Штатов по стандарту II при температуре 37°C в условиях перемешивания со скоростью вращения мешалки 50 об./мин.

В лекарственной форме по предлагаемому изобретению сердцевинная таблетка 1 может быть выполнена также двухслойной, при этом оба слоя могут содержать как один и тот же активный ингредиент, так и разные активные ингредиенты, а скорость высвобождения активного ингредиента в обоих слоях может быть как одинаковой, так и разной. Состав одного слоя сердцевинной таблетки 1 может обеспечивать немедленное высвобождение активного ингредиента, в то время как состав другого слоя может обеспечивать длительное высвобождение активного ингредиента, или же составы слоев сердцевинной таблетки 1 могут быть подобраны таким образом, чтобы оба слоя обеспечивали длительное высвобождение активного ингредиента. В лекарственной форме по предлагаемому изобретению сердцевинная таблетка 1 может быть выполнена также трехслойной, при этом центральный слой может содержать активный ингредиент с задержкой введения в организм пациента. Что касается двух внешних слоев такой трехслойной сердцевинной таблетки 1, то их состав может быть подобран для высвобождения с задержкой, при этом они могут содержать один и тот же активный ингредиент или разные активные ингредиенты и могут иметь одинаковые или разные профили высвобождения активных ингредиентов. При этом внутренний слой такой трехслойной сердцевинной таблетки 1 может содержать, опять же, тот же активный ингредиент, что и внешние слои, или другой активный ингредиент, и его состав может быть подобран таким образом, чтобы обеспечивалось немедленное или, напротив, регулируемое высвобождение активного ингредиента. Таким образом, может быть обеспечено регулируемое высвобождение двух активных ингредиентов, каждый со своей скоростью высвобождения, и отложенное высвобождение или отложенное импульсное высвобождение третьего активного ингредиента. Таким образом, предлагаемое изобретение обеспечивает весьма широкий диапазон возможностей введения лекарственных веществ в организм пациента, чего не удавалось обеспечить с помощью лекарственных форм, известных из пред-

шествующего уровня техники, а характеристики предлагаемого изобретения превосходят характеристики известных из предшествующего уровня техники систем введения лекарственных веществ в организм пациента.

Лекарственная форма по предлагаемому изобретению может быть также приготовлена для введения в организм пациента двух активных ингредиентов таким образом, что один активный ингредиент содержится в сердцевинной таблетке 1, а другой находится в составе кольцеобразной оболочки 2. Такое решение обеспечивает возможность независимого регулирования профиля высвобождения каждого активного ингредиента в отдельности путем регулирования состава соответствующей части лекарственной формы, т.е. сердцевинной таблетки 1 или кольцеобразной оболочки 2, содержащей активный ингредиент, высвобождение которого происходит слишком медленно или слишком быстро. Кроме того, без регулирования состава может быть изменена форма соответствующей части лекарственной формы. Например, составляющий кольцеобразную оболочку 2 порошкообразный или гранулированный материал может быть спрессован вокруг сердцевинной таблетки 1 в виде тела, форма поперечного сечения которого не круглая, а овальная, благодаря чему достигается увеличение скорости высвобождения активного ингредиента (в результате увеличения площади поверхности). Кроме того, в теле сердцевинной таблетки 1 может быть выполнено сквозное отверстие от одной ее торцевой поверхности до другой, в результате чего будет обеспечено увеличение площади, контактирующей с внешней средой и, следовательно, скорости высвобождения активного ингредиента. Дополнительная возможность регулирования скорости высвобождения активного ингредиента заключается в изменении диаметра такого отверстия в теле сердцевинной таблетки 1, как это рассматривается ниже в примере 4.

В качестве предпочтительных для использования в предлагаемом изобретении комбинаций активных ингредиентов могут быть названы такие комбинации, как левидопа/карбидопа, ацетаминофен/кофеин, ацетаминофен/кодеин, ацетаминофен/антигистамины, витаминные и минеральные комбинации, а также комбинации антибиотиков. Особенно предпочтительной является комбинация левидопа/карбидопа. В примере 5, рассматриваемом ниже, иллюстрируются варианты лекарственной формы с особенно предпочтительной комбинации активных ингредиентов левидопа/карбидопа, при этом левидопа диспергирована в гидрогелевой матрице кольцеобразной оболочки 2, а карбидопа содержится непосредственно в сердцевинной таблетке 1, спрессованная вместе со смесью наполнителя и супердезинтегранта.

В лекарственных формах с комбинацией активных ингредиентов левидопа/карбидопа скорость высвобождения левидопы из сердцевинной таблетки 1 ниже 35 мас.% в час. В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения скорость высвобождения активного ингредиента составляет от 3 до 30 мас.% в час, в более предпочтительных вариантах - от 6 до 30 мас.% в час. Лекарственные формы по предлагаемому изобретению с комбинацией активных ингредиентов левидопа/карбидопа обеспечивают продолжительность высвобождения активного ингредиента по меньшей мере 2 ч, более предпочтительно - по меньшей мере 3 ч. Скорость высвобождения активного ингредиента измеряется с помощью испытательного аппарата Фармакопеи Соединенных Штатов по стандарту II в 0,1N растворе соляной кислоты (HCl) при температуре 37°C в условиях перемешивания со скоростью вращения мешалки 50 об./мин.

Твердые лекарственные формы по предлагаемому изобретению, включающие содержащую лекарственное вещество сердцевинную таблетку 1, заключенную в кольцеобразную оболочку 2 из спрессованного материала, состоящего из наполнителей, не обладающих ульцерогенным действием, могут быть получены с помощью нового устройства (инструментария), который является еще одним предметом предлагаемого изобретения.

Устройство (инструментарий) по предлагаемому изобретению может быть использовано в комбинации с такими известными таблетирующими прессами, как ротационные прессы и возвратно-поступательные прессы, или же с прессами, которые специально разработаны и созданы для использования совместно с устройством по предлагаемому изобретению. В качестве примеров коммерчески доступных ротационных прессов можно указать на прессы серий Manesty Express 25, Kilian RUD или RTS и на их аналоги. В качестве примеров коммерчески доступных возвратно-поступательных прессов можно указать на прессы марки Manesty F3 и аналогичное оборудование, выпускаемое компанией Стоукс, Килян и Ки Индастриз (Stokes, Kilian and Key Industries).

Основными составными частями устройства по предлагаемому изобретению являются колоннообразный форм-блок (пуансон) и пуансонный узел, включающий пуансон кольцеобразного сечения, имеющий внутренний канал, и центральный стержень, выполненный с возможностью скольжения вдоль внутреннего канала пуансона кольцеобразного сечения, при этом центральный стержень выполнен с возможностью перемещения между убранном положении и выпущенным положением, при этом нормальным положением центрального стержня является выпущенное положение. Колоннообразный форм-блок (пуансон) и пуансонный узел имеют такие форму и размеры, что обеспечивается их сопряжение с очком матрицы ротационного или возвратно-поступательного таблетирующего пресса.

Устройство по предлагаемому изобретению хорошо приспособлено для использования с известными однопозиционными таблетирующими прессами, в которых оппозитно расположенные верхний и

нижний пуансон совместно участвуют в прессовании порошкообразного или гранулированного материала, расположенного внутри матрицы. Как можно видеть на фиг. 2, однопозиционные прессы снабжены горизонтальным матричным столом 15, в котором имеется отверстие для размещения матрицы 16 и связанное с этим фиксирующее средство для удержания матрицы 16 в ее рабочем положении. Матрицы у таких прессов обычно имеют оппозитно расположенные плоские горизонтальные поверхности и имеющее центральное расположение очко 17 матрицы, поверхность канала которого имеет высокую степень полировки и простирается от одной плоской горизонтальной поверхности матрицы 16 до другой. Кроме того, в теле матрицы 16 выполнена фиксирующая канавка 18, предназначенная для взаимодействия с фиксирующим средством матричного стола 15. Очко 17 матрицы предназначено для заполнения его порошкообразным или гранулированным материалом, подлежащим прессованию, когда нижний пуансон занимает частично введенное положение. Края очка 17 матрицы обычно закруглены с целью облегчения введения пуансонов в очко 17 матрицы. Форма поперечного сечения очка 17 матрицы задает размер и форму поперечного сечения готовой твердой лекарственной формы. От количества материала и рабочего давления прессования зависит размер готовой твердой лекарственной формы по высоте. Очко 17 матрицы может быть цилиндрической формы, но оно может иметь и другую форму.

При работе канал очка 17 матрицы заполняется порошкообразным или гранулированным материалом, подлежащим прессованию, и в него вводится верхний пуансон, который оказывает высокое давление на этот порошкообразный или гранулированный материал, спрессовывая его в таблетку, расположенную между рабочими или контактными поверхностями пуансонов.

Стенка канала очка 17 матрицы и контактные поверхности верхнего и нижнего пуансонов вместе образуют форму, которая задает размеры и контуры поверхности конечного продукта. Путем надлежащего подбора формы поверхности стенки канала очка 17 матрицы и контактных поверхностей верхнего и нижнего пуансонов полученному конечному продукту может быть придана любая внешняя форма.

После завершения цикла прессования верхний пуансон выводится из очка 17 матрицы, а нижний пуансон продвигается дальше вверх для выбрасывания готовой таблетки.

Верхний и нижний пуансоны приводятся в движение в обоих направлениях через посредство независимо приводимых в движение верхнего возвратно-поступательного толкателя 19 и нижнего возвратно-поступательного толкателя 20 соответственно. Обычно однопозиционные таблетующие прессы снабжаются также неподвижной базой 21, которая находится ниже матричного стола 15 и расположена соосно с отверстием, в котором удерживается матрица 16.

Устройство по предлагаемому изобретению, приспособленное для использования совместно с однопозиционным таблетующим прессом, содержит колоннообразный форм-блок (пуансон) и пуансонный узел, содержащий манжету, центральный стержень и пуансон кольцеобразного сечения.

Как можно видеть на прилагаемых фиг. 3а и 3б, колоннообразный форм-блок (пуансон) 22 может иметь традиционную колоннообразную форму и снабжен фиксирующим средством, таким как блокировочная лыска 23, посредством которого осуществляется прикрепление колоннообразного форм-блока (пуансона) 22 к верхнему возвратно-поступательному толкателю 19 таблетующего прессы.

Колоннообразный форм-блок (пуансон) 22 имеет контактную поверхность 24. Контактная поверхность 24 может иметь любую желаемую форму, например, стандартно вогнутую, глубоко вогнутую, сверхглубоко вогнутую, в виде модифицированной сферы, или плоскую. В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения форма контактной поверхности 24 является плоской с фацированным краем.

Колоннообразный форм-блок (пуансон) 22, используемый для приготовления твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению в варианте с утопленной сердцевинной таблеткой 1, снабжен выступом 25, имеющим относительно контактной поверхности 24 центральное расположение, как это можно видеть на фиг. 3а. В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения высота выступа 25 находится в пределах от приблизительно 0,5 мм до приблизительно 4 мм, а в более предпочтительных вариантах высота выступа 25 составляет приблизительно 1,5 мм. В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения форма выступа 25 является цилиндрической, или же несколько сужающейся, но при желании выступу 25 может быть придана любая желаемая форма: овальная, эллипсоидная, вытянутая и т.д. В предпочтительных же вариантах выступ 25 является цилиндрическим, и его рабочая поверхность 26 является плоской. В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения диаметр выступа 25 находится в пределах от приблизительно 3 до приблизительно 7 мм, а в более предпочтительных вариантах он составляет приблизительно 4,5 мм. В других вариантах осуществления предлагаемого изобретения, приспособленных для приготовления твердых лекарственных форм по предлагаемому изобретению, в которых активный ингредиент, содержащийся в сердцевинной таблетке, не обладает ульцерогенным действием, выступ 25 на контактной поверхности 24 колоннообразного форм-блока (пуансона) 22 отсутствует.

Пуансонный узел 27 содержит манжету 28, центральный стержень 29, выполненный с возможностью скольжения внутри манжеты 28, и пуансон кольцеобразного сечения 30, выполненный с возможностью скольжения вдоль центрального стержня 29.

Манжета 28 снабжена средством для монтажа, в качестве которого в рассматриваемом варианте осуществления предлагаемого изобретения служит наружная резьба 31, посредством которой осуществляется установка манжеты 28 на неподвижной базе 21, которая расположена ниже горизонтального матричного стола 15. Как можно видеть на прилагаемых чертежах, нижний конец 32 манжеты 28 (этот конец является нижним относительно матричного стола 15, когда манжета 28 установлена в своем рабочем положении) снабжен крепежным средством (показано имеющим шестиугольное поперечное сечение, что не является обязательным признаком), которое предназначено для захвата с помощью гаечного ключа для монтажа на неподвижной базе 21. На верхнем конце 33 манжеты 28 (этот конец является верхним относительно матричного стола 15, когда манжета 28 установлена в своем рабочем положении) имеется отверстие, которым начинается выполненный в манжете 28 канал, размер которого выбран таким образом, что обеспечена возможность введения в него центрального стержня 29 и задания направления для продвижения центрального стержня 29.

На удалении от верхнего конца 33 манжеты 28 диаметр канала существенно больше, чем диаметр центрального стержня 29, в результате чего образуется пространство 34, предназначенное для размещения в нем средства подпружинивания, такого как витая пружина 35. Витки этой витой пружины 35 охватывают центральный стержень 29. Хотя использование в качестве средства подпружинивания витой пружины 35 представляется предпочтительным техническим решением, тем не менее, в альтернативных вариантах осуществления предлагаемого изобретения подпружинивание может быть осуществлено и другими средствами, например, с помощью набора тарельчатых шайб или с помощью эластичной вставки.

Витая пружина 35 или другое средство подпружинивания находится во взаимодействии с удерживающим кольцом 36, которое находится в сопряжении с центральным стержнем 29. Это удерживающее кольцо 36 может быть сопряжено с центральным стержнем 29 посредством фиксации в выполненной по окружности в теле центрального стержня 29 канавки 37. Удерживающее кольцо 36 может быть выполнено в виде обычной С-образной скобы, взаимодействующей с канавкой 37, или же это может быть зажим или другое подходящее приспособление, при использовании которого для средства подпружинивания обеспечена возможность упора и создания силы подпружинивания, и которое удерживается от перемещения относительно центрального стержня 29 в направлении, параллельном продольной оси центрального стержня 29.

Как можно видеть на прилагаемых чертежах, имеется стопорный болт 38, который находится в соединении с внутренней резьбой 39 на нижнем конце 32 манжеты 28. Стопорный болт 38 является полым, в нем выполнен продольный канал 40, размеры которого таковы, что обеспечена возможность введения в него центрального стержня 29, сопряженного с каналом на верхнем конце 33 манжеты 28, с ограничением перемещения центрального стержня 29 в осевом направлении. Стопорный болт 38 выполнен также с возможностью удержания и сжатия средства подпружинивания (в рассматриваемом варианте осуществления предлагаемого изобретения - витой пружины 35). Когда манжета 28 установлена на неподвижной базе 21, центральный стержень 29 подпружинен в направлении матричного стола 15 и удерживается в соединении с манжетой 28 (с возможностью скольжения в ней) с помощью удерживающего кольца 36 и стопорного болта 38. Высота выступающего над верхним торцом пуансона кольцеобразного сечения 30 кончика 41 центрального стержня 29 регулируется путем продвижения манжеты 28 вверх или вниз относительно неподвижной базы 21, например, путем вращения манжеты 28, если она находится с неподвижной базой 21 в резьбовом соединении.

Следует заметить, что диаметр центрального стержня 29 не обязательно должен быть одинаковым по всей длине. В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения диаметр кончика 41 центрального стержня 29 находится в пределах от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 мм, а в более предпочтительных вариантах этот диаметр равен приблизительно 4,5 мм. Однако из соображений жесткости центральный стержень 29 должен быть толще, и в предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения диаметр центрального стержня 29 на большей части его длины находится в пределах от приблизительно 4 до приблизительно 12 мм, а в более предпочтительных вариантах этот диаметр равен приблизительно 9 мм. Кроме того, центральный стержень 29 может постепенно утолщаться, начиная от самого маленького диаметра на кончике 41, или же диаметр центрального стержня 29 может изменяться резко с образованием кольцеобразной полочки 42.

Центральный стержень 29 может состоять из двух частей. Например, участок с кончиком 41 может иметь резьбовое соединение с основной частью центрального стержня 29 таким образом, что на нижнем конце этого участка нарезана наружная резьба, а на верхнем конце основной части центрального стержня 29 выполнено углубление с внутренней резьбой, или наоборот. При такой сборной конструкции центрального стержня обеспечивается возможность замены кончика 41 при его повреждении, или если требуется кончик 41 другой формы. Кончику 41 могут быть приданы любые желаемые диаметр и форма.

Пуансонный узел 27 содержит также пуансон кольцеобразного сечения 30. Этот пуансон кольцеобразного сечения 30 снабжен средством для прикрепления к нижнему возвратно-поступательному толкателью 20, в качестве которого может использоваться, например, блокировочная лыска 43. В пуансоне кольцеобразного сечения 30 выполнен осевой канал 44, размеры которого таковы, что обеспечено на-

правленное размещение в нем центрального стержня 29 и возможность перемещения пуансона кольцеобразного сечения 30 в осевом направлении независимо от центрального стержня 29. Осевой канал 44, выполненный в пуансоне кольцеобразного сечения 30, может иметь разный диаметр на разных участках длины пуансона кольцеобразного сечения 30, в частности, в рассматриваемом варианте осуществления предлагаемого изобретения осевой канал 44 имеет кольцеобразный фланец 45, предназначенный для взаимодействия с кольцеобразной полочкой 42 на центральном стержне 29. Благодаря взаимодействию кольцеобразного фланца 45 с кольцеобразной полочкой 42 предотвращено соприкосновение пуансона кольцеобразного сечения 30 с манжетой 28 во время обслуживания и установки. Пуансон кольцеобразного сечения 30 имеет кольцеобразную контактную поверхность 46, которая выполнена с возможностью приложения давления к порошкообразному или гранулированному материалу при его прессовании. Кольцеобразная контактная поверхность 46 может иметь любую желаемую форму, например, она может быть стандартно вогнутой, глубоко вогнутой, сверхглубоко вогнутой, модифицированной сферической, или плоской. В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения форма кольцеобразной контактной поверхности 46 является плоской с фасетированным внешним краем - для облегчения выброса готовой твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению.

В предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения колоннообразный форм-блок (пуансон) 22, пуансон кольцеобразного сечения 30, центральный стержень 29 и манжета 28 выполнены из металла, в более предпочтительных вариантах - из стали, в наиболее предпочтительных вариантах - из нержавеющей стали.

У готовой твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению в варианте с утопленной сердцевинной таблеткой 1 глубина первой выемки 13 (см. фиг. 1а и 1b) определяется высотой выступа 25, а глубина второй выемки 14 определяется глубиной заполнения, силой подпружинивания, действующей на центральный стержень 29, характеристиками сжимаемости порошкообразного или гранулированного материала и толщиной сердцевинной таблетки 1. Для получения нужной глубины второй выемки 14, которая должна быть соразмерной с глубиной первой выемки 13, вышеперечисленные параметры могут быть отрегулированы экспериментальным путем.

В другом варианте осуществления твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению одна или обе оппозитно расположенные торцевые поверхности 3 и 4 сердцевинной таблетки 1 выполнены заподлицо с соответствующими оппозитно расположенными кольцеобразными торцевыми поверхностями 6 и 7 кольцеобразной оболочки 2. Такой вариант твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению может готовиться с использованием колоннообразного форм-блока (пуансона) 22, как описывалось выше, за тем исключением, что в данном варианте колоннообразный форм-блок 22 (пуансон) не имеет на своей контактной поверхности 24 выступа 25. Если контактная поверхность 24 колоннообразного форм-блока (пуансона) 22 является плоской, то первая торцевая поверхность 3 сердцевинной таблетки 1 будет выполнена в целом заподлицо с первой кольцеобразной торцевой поверхностью 6 кольцеобразной оболочки 2. А будет ли вторая торцевая поверхность 4 сердцевинной таблетки 1 выполнена заподлицо со второй кольцеобразной торцевой поверхностью 7 кольцеобразной оболочки 2, зависит от глубины заполнения, характеристик сжимаемости порошкообразного или гранулированного материала и толщины сердцевинной таблетки 1, для получения желаемой величины углубления второй торцевой поверхности 4 сердцевинной таблетки 1 относительно второй кольцеобразной торцевой поверхности 7 кольцеобразной оболочки 2 все эти параметры могут быть отрегулированы экспериментальным путем.

Для более полного объяснения предлагаемого изобретения и работы устройства по предлагаемому изобретению далее будет описан цикл работы устройства по предлагаемому изобретению. Этот цикл работы устройства по предлагаемому изобретению иллюстрирует способ, представляющий собой третий аспект предлагаемого изобретения.

Сначала цикл работы устройства по предлагаемому изобретению будет проиллюстрирован на однопозиционном прессе. Цикл начинается с первой операции, которая выполняется после выбрасывания твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению, полученной в результате предыдущего цикла. Как можно видеть на фиг. 4а, загрузочная кассета 47 перемещается в боковом направлении над очком 17 матрицы, в то время как пуансон кольцеобразного сечения 30 приводится в выпущенное положение таким образом, что кольцеобразная контактная поверхность 46 пуансона кольцеобразного сечения 30 расположена практически заподлицо с верхней поверхностью матрицы 16. На этой стадии рабочего цикла загрузочная кассета 47 сметает готовую твердую лекарственную форму с верхней поверхности пуансона кольцеобразного сечения 30 в лоток, ведущий в приемное устройство, где накапливаются эти единицы готового продукта. Затем пуансон кольцеобразного сечения 30 идет вниз, в то время как кончик 41 центрального стержня 29 остается заподлицо с верхней поверхностью матрицы 16 (см. фиг. 4b). При уходе пуансона кольцеобразного сечения 30 вниз создается кольцеобразное углубление, которое под действием гравитационных сил и/или разности давлений заполняется частицами порошкообразного или гранулированного материала из загрузочной кассеты 47. Как только это углубление оказывается заполненным, загрузочная кассета 47 сдвигается в сторону от матрицы 16.

Предварительно спрессованную сердцевинную таблетку 1 размещают поверх центрального стержня 29 с использованием любого известного устройства для получения таблеток с прессованным покрытием,

например, с использованием пресса марки Kilian RUD (см. фиг. 4с). Средство для позиционирования сердцевинной таблетки 1 не является частью предлагаемого изобретения, поэтому его описание для простоты опускается.

Колоннообразный форм-блок (пуансон) 22 приводится в движение (сверху вниз) с помощью верхнего возвратно-поступательного толкателя 19 (см. фиг. 4d).

По мере продвижения колоннообразного форм-блока (пуансона) 22 по направлению к очку 17 матрицы на сердцевинную таблетку 1 оказывается возрастающее давление сверху от выступающей рабочей поверхности 26 выступа 25. По мере того как колоннообразный форм-блок (пуансон) 22 входит в очко 17 матрицы, сердцевинная таблетка 1 проталкивается в очко 17 матрицы выступом 25 с преодолением сил подпружинивания, действующих на центральный стержень 29. Продолжающееся движение колоннообразного форм-блока (пуансона) 22 в очко 17 матрицы спрессовывает порошкообразный или гранулированный материал с образованием из него кольцеобразной оболочки 2 вокруг сердцевинной таблетки 1. К порошкообразному или гранулированному материалу получаемой кольцеобразной оболочки 2 могут быть приложены большие сжимающие усилия без разрушения сердцевинной таблетки 1, так как сердцевинная таблетка 1 уходит вниз в очко 17 матрицы до того, как порошкообразный или гранулированный материал будет полностью спрессован.

Специалистам в данной отрасли техники должно быть понятно, что вместо выступа 25 может быть применено техническое решение, при котором колоннообразный форм-блок (пуансон) 22 снабжен сердцевинным стержнем, который подпружинен в направлении выпущенного положения колоннообразного форм-блока (пуансона) 22 таким образом, что кончик этого сердцевинного стержня при спрессовании оказывает давление на сердцевинную таблетку 1. Такой сердцевинный стержень для колоннообразного форм-блока (пуансона) 22 необязательно должен быть прикреплен к неподвижной базе пресса. Он мог бы быть подпружинен с большей силой, нежели центральный стержень 29, так чтобы давление, оказываемое колоннообразным форм-блоком (пуансоном) 22, толкало сердцевинную таблетку в очко 17 матрицы с преодолением сопротивления со стороны подпружиненного центрального стержня 29.

После того как порошкообразный или гранулированный материал спрессован, колоннообразный форм-блок (пуансон) 22 отводится в исходное положение. Одновременно с этим либо вслед за этим под действием нижнего возвратно-поступательного толкателя 20 пуансон кольцеобразного сечения 30 переводится в такое положение, в котором его кольцеобразная контактная поверхность 46 находится практически заподлицо с верхней поверхностью матрицы 16 с тем, чтобы было обеспечено расположение готовой твердой лекарственной формы поверх матрицы 16, где она может быть сметена с горизонтального матричного стола 15 в лоток, ведущий в накопитель, при начале следующего рабочего цикла (см. фиг. 4е). Центральный стержень 29 тем временем под действием сил подпружинивания смещается обратно в исходное положение, когда его верх находится заподлицо с верхней поверхностью матрицы 16.

Такое устройство по предлагаемому изобретению хорошо приспособлено для использования с ротационным таблетирующим прессом. В этом случае размеры и форма поперечного сечения колоннообразного форм-блока (пуансона) 22 и размеры и форма поперечного сечения выступа 25 (если таковой имеется) те же, что и у колоннообразного форм-блока (пуансона) 22, приспособленного для использования с таблетирующим прессом возвратно-поступательного действия. Другие их размеры в основном обусловлены размерами и компоновкой конкретного таблетирующего пресса. Эти размеры могут быть легко определены специалистами в данной отрасли техники. Размеры и форма поперечного сечения пуансона кольцеобразного сечения 30 и центрального стержня 29 те же, что и у пуансона кольцеобразного сечения 30, приспособленного для использования с таблетирующим прессом возвратно-поступательного действия, при этом, опять же, другие из размеров в основном обусловлены размерами и компоновкой конкретного таблетирующего пресса. Эти размеры могут быть легко определены специалистами в данной отрасли. Необходимо добавить, что на сторонах, противоположных их контактным поверхностям, колоннообразный форм-блок (пуансон) 22 и пуансон кольцеобразного сечения 30 снабжены известными в данной отрасли техники опорными поверхностями, приспособленными для взаимодействия с кулачками и роликами, с помощью которых осуществляется контроль за их перемещением в осевом направлении сквозь очко 17 матрицы, как это описано в патентах, которые указываются ниже и которые включены в настоящую заявку по ссылке.

В пуансоне кольцеобразного сечения, предназначенном для использования с ротационным таблетирующим прессом, средство подпружинивания центрального стержня в предпочтительных вариантах осуществления предлагаемого изобретения заключено в полости пуансона кольцеобразного сечения и включает средство для настройки степени выдвижения центрального сердечника и/или подпружинивания, в качестве которого может быть использован, например, установочный винт или что-то в этом роде.

Традиционные таблетирующие прессы ротационного действия хорошо известны из предшествующего уровня техники. Некоторые таблетирующие прессы ротационного действия и относящиеся к ним усовершенствования описаны в патентах США № № 5.462.427, 5.234.646, 5.256.046 и 5.635.223, которые во всей полноте включены в настоящую заявку по ссылке. Таблетирующие прессы ротационного действия снабжены подвижным матричным столом, выполненным с возможностью вращения вокруг вертикальной оси. Выше и ниже этого матричного стола установлены верхний и нижний пуансонодержатели,

которые выполнены с возможностью синхронного вращения одновременно с матричным столом. Эти верхний и нижний пуансонодержатели могут представлять собой тела, имеющие в целом форму барабана с приблизительно таким же диаметром, что и диаметр матричного стола, или же они могут быть снабжены рычагами, которые выполнены с простираем наружу от кольца меньшего диаметра. Эти верхний и нижний пуансонодержатели снабжены совокупностью вертикальных отверстий или щелей, расположенных с регулярным интервалом по их периферии или через концы рычагов. Когда пресс находится в работе, в щелях установлены пуансоны таким образом, что их контактные поверхности обращены по направлению к матричному столу. На конце, противоположном контактной поверхности, каждый пуансон снабжен опорным средством. Эти опорные средства выполнены с возможностью взаимодействия с неподвижными кулачками и роликами, с помощью которых осуществляется контроль за перемещением каждого пуансона в вертикальном направлении во время рабочего цикла. Эти кулачки и ролики расположены таким образом, что во время рабочего цикла порошкообразный или гранулированный материал подается в матрицу, в то время как в матрицу вводится нижний пуансон. Для получения спрессованного тела к порошкообразному или гранулированному материалу прилагается давление. По завершении прессования один или более пуансонов выводятся из матрицы, и готовая твердая лекарственная форма высвобождается. Таблетирующие прессы ротационного действия особенно хорошо приспособлены для производства больших объемов продукции, так как они обычно имеют большое количество одновременно работающих пуансонно-матричных наборов.

Теперь перейдем к описанию рабочего цикла таблетующего прессы ротационного действия, когда в сопряжении с ним используется устройство по предлагаемому изобретению. По мере вращения матричного стола одна из матриц попадает под загрузочную кассету или принудительный питатель. При прохождении матрицы под загрузочной кассетой или принудительным питателем пуансон кольцеобразного сечения отводится с помощью кулачка. Центральный стержень остается в выпущенном положении - его верхний конец находится на уровне верхней поверхности матрицы. Кольцеобразная выемка, образованная в результате отведения пуансона кольцеобразного сечения вниз, заполняется порошкообразным или гранулированным материалом. В следующей позиции на кончик центрального стержня с помощью известных из предшествующего уровня техники средств, например, таких, которые используются в устройствах для получения таблеток с спрессованным покрытием типа Kilian RUD, помещается сердцевинная таблетка. Сердцевинная таблетка может быть помещена на кончик центрального стержня разными способами. При последующем повороте матрица поступает на позицию прессования, где колоннообразный форм-блок (пуансон), снабженный выступом или без выступа, движется вниз и вталкивает сердцевинную таблетку в слой порошкообразного или гранулированного материала. Под действием силы, развиваемой колоннообразным форм-блоком (пуансоном), происходит утопление центрального стержня с преодолением сил подпружинивания, и происходит прессование порошкообразного или гранулированного материала с образованием тела кольцеобразной формы (оболочки) вокруг центральной таблетки. В полученной готовой твердой лекарственной форме одна выемка определяется высотой выступа, а другая - совокупностью различных факторов: таких как величина силы подпружинивания, глубина заполнения кольцеобразной выемки порошкообразным или гранулированным материалом, характеристики прессуемости порошкообразного или гранулированного материала и толщина сердцевинной таблетки. После того как порошкообразный или гранулированный материал спрессован, при дальнейшем повороте матричного стола матрица переходит в позицию, в которой колоннообразный форм-блок (пуансон) выводится из матрицы. При этом одновременно или последовательно пуансон кольцеобразного сечения поднимается до достижения его контактной поверхностью уровня верхней поверхности матрицы. Одновременно центральный стержень под действием силы подпружинивания поднимается до достижения его верхней частью уровня верхней поверхности матрицы. Полученная готовая твердая лекарственная форма по предлагаемому изобретению сметается с верхней поверхности матрицы с помощью выбрасывающего элемента и попадает в накопитель.

Следует заметить, что, хотя в вышеприведенном описании при характеристике элементов устройства по предлагаемому изобретению, применяемого для получения твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению, использовались признаки «верхний» и «нижний», реальное пространственное расположение элементов определяется конструкцией прессы, в сопряжении с которым это устройство используется. Поэтому использование признаков «верхний» и «нижний» не должно ограничивать объем притязаний предлагаемого изобретения только вертикальным расположением элементов.

После приведенного выше описания предлагаемого изобретения со ссылками на некоторые предпочтительные варианты его осуществления далее, в целях лучшего объяснения сути предлагаемого изобретения, будут рассмотрены конкретные примеры его осуществления.

Примеры

Пример 1. Лекарственная форма с немедленным высвобождением активного ингредиента (алендроната натрия).

В этом примере суммируются результаты исследований по определению скорости и степени абсорбции алендроната натрия у пациентов-людей после приема твердой фармацевтической лекарственной формы по предлагаемому изобретению («таблетка в оболочке»).

Материалы и методика.

Способ приготовления таблеток в оболочке по предлагаемому изобретению состоял в следующем.

Получение сердцевинной таблетки.

Для приготовления сердцевинной таблетки были взяты тригидрат алендроната (производства компании «ТЕВА Ассия Лтд.» (TEVA Assia Ltd.)) в количестве 85,4 г и ксилитол (производства компании «Даниско Суитенерс Оу-Уай» (Danisco Sweeteners OY)) в количестве 2,6 г, которые подвергались гранулированию с 20 г воды в течение 3 мин в грануляторе производства компании «Диосна» (Diosna), модель P1/6. Полученный гранулированный материал подвергался сушке в течение 1 ч при температуре 40°C в сушильном аппарате с псевдоожиженным слоем, после чего высушенный гранулированный материал был перемолот путем протирания через решето 0,8 мм. После этого гранулированный материал в течение 5 мин подвергался перемешиванию с кросповидоном NF (производства компании «БАСФ Фарма» (BASF Pharma)), взятым в количестве 11 г. Затем к полученной смеси был добавлен стеарат NF/EP (производства компании «Малликродт» (Mallikrodt Inc.)) в количестве 1 г, и перемешивание выполнялось еще в течение 0,5 мин. После этого полученная смесь подвергалась прессованию с помощью однопозиционного таблетировочного пресса марки Manesty F3, оснащенного 5-миллиметровым пуансоном с плоской фасетированной рабочей поверхностью. Масса одной полученной таким образом сердцевинной таблетки составляла $94,9 \text{ мг} \pm 1,0\% \text{ RSD}$ (аббревиатура от relative standard deviation - относительное стандартное отклонение). Твердость сердцевинной таблетки составляла от 3 до 6 кР.

Получение таблетки в оболочке.

Первоначальную смесь получали путем перемешивания прессуемой сахарозы (производства компании «Ди-Эм-Ви Интернейшнэл» (DMV International), выпускаемой на рынок под товарным знаком NutabTM), взятой в количестве 94 г, и микрокристаллической целлюлозы (производства компании «Эф-Эм-Си Интернейшнэл» (FMC International), выпускается на рынок под товарным знаком AvicelTMPH102), взятой в количестве 5 г, в течение 5 мин. Затем к этой первоначальной смеси добавляли стеарат NF/EP (производства компании «Малликродт» (Mallikrodt Inc.)) в количестве 1 г, и перемешивание выполнялось еще в течение 0,5 мин.

Для получения твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению использовался однопозиционный таблетировочный пресс марки Manesty F3, оснащенный подпружиненным с помощью пружины колоннообразным пуансоном узлом, конструкция которого соответствует устройству (инструментария) по предлагаемому изобретению. Центральный стержень был рассчитан для работы с круглой сердцевинной таблеткой диаметром 5 мм, а матрица и пуансоны для кольцеобразной оболочки были рассчитаны на получение круглой твердой лекарственной формы диаметром 9 мм с плоскими фасетированными концами. Верхний пуансон был снабжен выступом диаметром 4,5 мм и высотой 1,2 мм. Оснащенный таким устройством таблетировочный пресс приводился в действие, в результате чего были получены таблетки в оболочке, представляющие собой реализацию твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению. Масса полученной твердой лекарственной формы составляла $474 \text{ мг} \pm 0,62\%$ (относительное стандартное отклонение). Твердость твердой лекарственной формы составляла от 12 до 15 кР. Содержание тригидрата алендроната, выраженного через алендроновую кислоту, составляло $66,8 \text{ мг} \pm 1,38\%$ (относительное стандартное отклонение) ($82,4 \text{ мг}$ тригидрата алендроната эквивалентно 70 мг алендроновой кислоты).

Содержащая активный ингредиент сердцевинная таблетка была утоплена относительно кольцеобразных торцевых поверхностей кольцеобразной оболочки приблизительно на 1 мм.

Фармакокинетические исследования.

Для демонстрации фармакокинетических характеристик твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению, содержащей 70 мг алендроната, были проведены клинические испытания, к которым было привлечено 12 добровольцев. Эти фармакокинетические характеристики сравнивались с фармакокинетическими характеристиками известной из предшествующего уровня техники коммерчески доступной твердой лекарственной формы (таблетки) FosalanTM, содержащей 70 мг алендроната (производства компании «Мерк, Шарп и Дом» (Merck, Sharpe & Dohme)).

Методика.

Исследования были рандомизированными, открытыми, с двойной терапией, двухпериодными, проводились по перекрестной модели с двумя последовательностями, в условиях голодания. Испытателями были 12 здоровых взрослых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 55 лет.

Время исследований было поделено на первый и второй исследовательские периоды, каждый длительностью 36 ч, между которыми был ликвидационный период продолжительностью 14 дней. У всех испытуемых, которые прошли через оба исследовательских периода, были взяты анализы. Испытуемые были случайным образом поделены на две группы. Одной группе испытуемых в течение первого исследовательского периода давали алендронат в составе таблетки в оболочке (твердая лекарственная форма по предлагаемому изобретению), а в течение второго исследовательского периода этой группе испытуемых давали в качестве контрольного препарата Fosalan.

В течение обоих исследовательских периодов алендронат принимался испытуемыми в состоянии голодания. Стандартизированная пища давалась испытуемым через 4 ч после приема алендроната. В те-

чение обоих исследовательских периодов всем испытуемым по стандартному графику давались закуски. Потребление воды не ограничивалось. Кроме того, в течение обоих исследовательских периодов испытуемым рекомендовалось через определенные интервалы времени выпивать по меньшей мере 200 мл воды.

Биологическая доступность алендроната определялась путем измерения кумулятивного содержания алендроната, выведенного с мочой в течение 36 ч после перорального приема испытуемой и контрольной лекарственной формы (далее обозначается как « Ae_{0-36} »). Самый первый анализ мочи брался сразу же ($t = 0$) после приема лекарственной формы. Анализ мочи проводился по регулярному графику в 11 заданных моментов времени в течение 36-часового испытательного периода. Все пробы мочи анализировались на алендронат с помощью официально утвержденного анализа HPLC-FLR (HPLC - аббревиатура от high pressure liquid chromatography - жидкостная хроматография высокого давления).

Результаты.

Основные фармакокинетические параметры, определенные путем анализа проб мочи, приводятся в помещаемой ниже табл. 1.

Таблица 1

Фармакокинетические параметры

Параметр	Прием лекарственного вещества в составе таблетки в оболочке (твердая лекарственная форма по предлагаемому изобретению)			Прием лекарственного вещества в составе препарата Fosalan (контрольное испытание; предшествующий уровень техники)		
	Среднее значение	\pm SD	\pm CV (%)	Среднее значение	\pm SD	\pm CV
Ae_{0-36} (μ г)	113,6	77,2	67,9	102,6	36,8	36,8
R_{max} (μ г/час)	37,9	19,9	51,5	31,7	11,8	38,3
T_{max} (часов)	1,4	0,9	---	1,4	0,9	---

R_{max} - максимальная скорость экскреции лекарственного вещества, о чём говорится ниже;

T_{max} - это время (максимальное) выведения лекарственного вещества из организма;

SD- стандартное отклонение (аббревиатура от standard deviation);

CV- вариационный коэффициент или коэффициент изменчивости (аббревиатура от coefficient of variation).

Результаты, полученные при сравнении фармакокинетических параметров твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению с фармакокинетическими параметрами твердой лекарственной формы по предшествующему уровню техники приводятся в помещаемой ниже табл. 2.

Таблица 2

Сравнение фармакокинетических параметров твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению с фармакокинетическими параметрами твердой лекарственной формы по предшествующему уровню техники

Среднее геометрическое отношения	Ae_{0-36} (μ г)	R_{max} (μ г/час)
	0,99	1,12
90% геометрического С.І.	от 75,31% до 128,79%	от 93,98% до 135,01%
Внутрисубъектный С.V.	37,48%	24,85%

R_{max} - максимальная скорость экскреции лекарственного вещества, о чём говорится ниже;

С.V. - вариационный коэффициент или коэффициент изменчивости (аббревиатура от coefficient of variation).

Как можно видеть из данных, приведенных в табл. 1 и 2 и на графике фиг. 5, фармакокинетические характеристики алендроната, принимаемого с твердой лекарственной формой по предлагаемому изобретению, по существу, такие же, что и фармакокинетические характеристики алендроната, принимаемого с твердой лекарственной формой, известной из предшествующего уровня техники (Fosalan). Общее количество алендроната, выведенного с мочой в течение 36 ч, практически одинаково для обеих твердых лекарственных форм, при этом максимальные скорости экскреции (параллельно с C_{max} в фармакокинетическом исследовании содержания лекарственного вещества в плазме) также близки.

График выведения лекарственного вещества с мочой сходен для всех испытуемых при испытании обеих лекарственных форм. У большинства испытуемых максимальная скорость экскреции (R_{max}) имела место в пределах от одного до двух часов после приема обеих лекарственных форм. У пяти испытуемых максимальная скорость экскреции (R_{max}) имела место раньше, чем через 1 ч после приема лекарственной формы Fosalan. У четырех испытуемых максимальная скорость экскреции (R_{max}) имела место раньше, чем через 1 ч после приема лекарственной формы по предлагаемому изобретению. У одного испытуемого максимальная скорость экскреции (R_{max}) имела место на третьем часу после приема лекарственной формы Fosalan, и у двух испытуемых максимальная скорость экскреции (R_{max}) имела место на третьем часу после приема лекарственной формы по предлагаемому изобретению.

Общее количество выведенного из организма алендроната находилось в пределах от 36,9 до 158,6 мкг при приеме лекарственной формы Fosalan, и от 30,1 до 284,4 мкг при пероральном приеме твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению. Только у двух испытуемых имела место более чем двукратная разница в общем количестве выведенного из организма алендроната для разных лекарственных форм. Еще у одного испытуемого имела место очень низкое значение общего количества выведенного из организма алендроната независимо от принимаемой лекарственной формы.

Биологическая доступность алендроната, принимаемого с новой твердой лекарственной формой по предлагаемому изобретению, эквивалентна его биологической доступности при приеме с лекарственными формами, известными из предшествующего уровня техники. Однако твердые лекарственные формы, известные из предшествующего уровня техники, не обеспечивают предотвращения контакта алендроната с выстилающими слизистыми оболочками пищевода и желудка, в то время как эквивалентная с точки зрения биологической доступности новая твердая лекарственная форма по предлагаемому изобретению обеспечивает защиту этих слизистых оболочек от такого контакта.

Профиль высвобождения активного ингредиента.

Растворимость измерялась в аппарате по стандарту USP Фармакопеи Соединенных Штатов USP (аббревиатура от United States Pharmacopoeia - Фармакопея Соединенных Штатов), блок растворения «Хансон В-3» (Hanson В-3) при температуре 37°C. Содержание алендроната определялось в образцах, взятых через 5, 10, 15 и 30 мин, с помощью жидкостной хроматографии высокого давления на анионной колонке путем определения коэффициента преломления. Результаты эксперимента сведены в приводимую ниже табл. 3.

Таблица 3

Время (минуты)	Суммарный процент высвобождения активного ингредиента (алендроната)
5	48
10	70
15	85
20	98

Для растворения наружной кольцеобразной оболочки потребовалось времени 1 ч.

Таблетки были испытаны путем фармакокинетических исследований на людях, и было установлено, что они биологически эквивалентны коммерчески доступному алендронату (70 мг).

Пример 2. Лекарственная форма с длительным высвобождением (профиль нулевого порядка) активного ингредиента (оксибутина).

Таблетка в кольцеобразной оболочке уникальным образом приспособлена для длительного регулируемого высвобождения активного ингредиента, особенно в тех случаях, когда требуется высвобождение активного ингредиента по профилю, близкому к профилю нулевого порядка, в течение долгого периода времени. Высвобождение активного ингредиента осуществляется через открытые торцевые поверхности сердцевинной таблетки. Эти поверхности сохраняют постоянную площадь в течение всего периода введения лекарственного вещества в организм пациента, благодаря чему достигается постоянство скорости высвобождения активного ингредиента.

А. Сердцевинная таблетка.

Оксибутирин, взятый в количестве 50 г, был перемешан с 50 г безводной лактозы в одноупаковочном грануляторе марки Zanchetta Rotolab™. Затем к полученной смеси был добавлен, в количестве 21 мл, 5%-ный (по массе) грануляционный раствор гидроксипропилцеллюлозы, выпускаемой на рынок под товарным знаком Klucel™ (LF), при этом до достижения состояния однородной смеси выполнялось перемешивание со скоростью вращения мешалки 500 об./мин. Полученный гранулят был высушен в вышеупомянутом одноупаковочном грануляторе при температуре от 45 до 50°C с поглощением газа в течение периода времени приблизительно 20 мин. Затем высушенный гранулят подвергался перемалыванию в мельнице марки Quadro Comil™ с использованием сита с размером ячейки 1143 мкм.

Полученный оксибутиринсодержащий гранулированный материал в количестве 27,6 г был перемешан с выпускаемой на рынок под товарным знаком Methocel™ (K15M) гидроксипропилметилцеллюлозой, взятой в количестве 19 г, и выпускаемой на рынок под товарным знаком Nu-Tab™ прессуемой сахарозой, взятой в количестве 52,4 г. При перемешивании был добавлен стеарат магния в количестве 1 г. Затем полученная смесь была спрессована в таблетки с помощью однопуансонной таблеттирующей машины Manesty F3, в результате чего были получены таблетки массой приблизительно 110 мг каждая, обладающие твердостью 4 кр.

В. Нерастворимая кольцеобразная оболочка.

Полиэтиленгликоль со средней молекулярной массой 4000 (PEG 4000) был перемолот и пропущен через сито с размером ячейки 500 мкм. Затем перемолотый полиэтиленгликоль PEG 4000, взятый в количестве 24 г, в течение 3 мин подвергался перемешиванию с выпускаемым на рынок под товарным знаком Povidone™ (PVP K) поливинилпирролидоном, взятым в количестве 30,5 г, и выпускаемой на рынок под

товарным знаком Ethocel™ (7 cps) этилцеллюлозы, взятой в количестве 71 г. Затем был добавлен стеарат магния в количестве 1 г, и перемешивание выполнялось еще в течение 0,5 мин. Сердцевинные таблетки, полученные ранее как описано выше, были впрессованы в кольцеобразные оболочки из этой смеси с использованием описанного ранее инструментария с подпружиненным с помощью 9-миллиметровой цилиндрической пружины центральным стержнем. Диаметр центрального стержня составлял 4,5 мм. Верхний пуансон был снабжен выступом диаметром 5 мм с сужением до 4,5 мм на его верхней поверхности, высота составляла 1,2 мм. Конечный продукт представлял собой твердую лекарственную форму в виде сердцевинной таблетки, покрытой кольцеобразной оболочкой, при этом открытые торцевые поверхности сердцевинной таблетки были утоплены. Внешний диаметр полученной твердой лекарственной формы составлял 9 мм, общая масса 350 мг, содержание оксибутина составляло 15 мг (Состав А).

С. Профиль высвобождения активного ингредиента.

Измерения для выявления профиля высвобождения оксибутина из системы введения лекарственного вещества в организм пациента, полученной в примере 2, выполнялись в аппарате по стандарту II Фармакопеи Соединенных Штатов с использованием 900 мл фосфатного буфера, pH 6,8, при температуре 37°C и при перемешивании со скоростью вращения мешалки 50 об./мин. Содержание оксибутина в образцах определялось с помощью жидкостной хроматографии высокого давления с ультрафиолетовым детектированием. Результаты эксперимента сведены в приводимую ниже табл. 4 и представлены графически на фиг. 6.

Таблица 4

Время (часы)	Суммарный процент высвобождения активного ингредиента (оксибутина)
1	1,7
2	4,9
4	20,0
6	41,8
8	58,3
10	75,1
14	79,0
16	79,1
18	79,5

D. Профиль высвобождения активного ингредиента при изменении состава сердцевинной таблетки.

Вышеописанная процедура получения сердцевинных таблеток была выполнена с использованием выпускаемой на рынок под товарным знаком Methocel™ (K15M) гидроксипропилметилцеллюлозы в количестве 30 г и выпускаемой на рынок под товарным знаком Nu-Tab™ прессуемой сахарозы в количестве 41,4 г, с повышением, таким образом, содержания гелеобразующей гидроксипропилметилцеллюлозы НРМС (аббревиатура от hydroxypropylmethyl-cellulose - гидроксипропилметилцеллюлоза) и понижением содержания растворимой сахарозы (состав В). Результаты эксперимента сведены в приводимую ниже табл. 5 и представлены графически на фиг. 7.

Таблица 5

Время (часы)	Суммарный процент высвобождения активного ингредиента (оксибутина)
1	0,8
2	3,4
4	11,8
6	29,6
8	47,5
10	59,8
12	68,8
14	76,2
16	79,8
18	82,0

Наблюдалось значительное замедление высвобождения активного ингредиента в течение первых десяти часов.

Е. Профиль высвобождения активного ингредиента при изменении состава кольцеобразной оболочки.

Была повторена процедура получения состава В, при этом кольцеобразная оболочка была получена при использовании полиэтиленгликоля PEG 4000 в количестве 14 г, а выпускаемой на рынок под товарным знаком Ethocel™ этилцеллюлозы в количестве 81 г (состав С). Результаты эксперимента сведены в приводимую ниже табл. 6 и представлены графически на фиг. 8.

Таблица 6

Время (часы)	Суммарный процент высвобождения активного ингредиента (оксибутина)
1	0,6
2	1,2
4	7,6
6	20,5
8	30,5
10	39,6
12	46,1
14	51,5
16	55,5
18	58,0

В данном эксперименте также наблюдались значительные изменения в скорости высвобождения активного ингредиента, что является демонстрацией того, что изменение состава сердцевинной таблетки или кольцеобразной оболочки влияет на скорость высвобождения активного ингредиента твердой лекарственной формы по предлагаемому изобретению.

Пример 3. Лекарственная форма с быстрым высвобождением активного ингредиента (тизанидина) при подъязычном введении.

Лекарственная форма для подъязычного введения была образована из содержащей тизанидин в количестве 2 мг сердцевинной таблетки с быстрой дезинтеграцией и кольцеобразной оболочки из защитного наполнителя.

А. Сердцевинная таблетка.

Для приготовления сердцевинных таблеток были взяты тизанидин гидрохлорид в количестве 4,5 части и кросповидон в количестве 20 частей, эти компоненты подвергались перемешиванию в течение 2 мин. Затем к полученной смеси были добавлены сахарат натрия в количестве 0,5 части, выпускаемая на рынок под товарным знаком MicrocelLac100™ микрокристаллическая целлюлоза в количестве 73,6 части) и ментол в количестве 0,4 части, и перемешивание выполнялось в течение еще 3 мин. Потом к полученной смеси был добавлен стеарат магния (1 часть), и перемешивание выполнялось еще в течение 0,5 мин. После этого полученная смесь была подвергнута прессованию с помощью таблетующего пресса марки Manesty F3, оснащенного 5-миллиметровым пуансоном с плоской фасетированной рабочей поверхностью. Полученные сердцевинные таблетки имели диаметр 5 мм, масса одной таблетки составляла 45 мг, толщина - приблизительно 2 мм, твердость - в пределах от 1 до 3,5 кр.

В. Растворимая кольцеобразная оболочка.

Для приготовления кольцеобразной оболочки были взяты следующие компоненты: выпускаемая на рынок под товарным знаком Nu-Tab™ прессуемая сахароза в количестве 48,5 части, выпускаемый на рынок под товарным знаком MicrocelLac100™ продукт (представляющий собой смесь микрокристаллической целлюлозы и коммерчески доступной лактозы для непосредственного прессования, взятых в пропорции 25:75) в количестве 45 частей, сахарат натрия в количестве 0,5 части и кросповидон в количестве 5 частей; эти компоненты подвергались перемешиванию в течение 5 мин. Потом к полученной смеси был добавлен стеарат магния (1 часть), и перемешивание выполнялось еще в течение 0,5 мин. Полученная смесь была подвергнута прессованию с помощью таблетующего пресса марки Manesty F3, оснащенного описанным выше инструментарием с подпружиненным центральным стержнем. Полная масса полученной лекарственной формы составляла 290 мг, ее наружный диаметр составлял 9 мм, высота - приблизительно 4,5 мм, твердость - в пределах от 5 до 9 кр.

С. Профиль высвобождения активного ингредиента.

Полученная лекарственная форма была подвергнута испытанию на полную дезинтеграцию сердцевинной таблетки в 3 мл воды в течение 4 мин и по меньшей мере на 85%-ное растворение тизанидина в объеме 450 мл воды при температуре 37°C и перемешивании со скоростью вращения мешалки 50 об./мин в аппарате по стандарту II Фармакопеи Соединенных Штатов в течение 15 мин. Было установлено, что кольцеобразная оболочка растворяется приблизительно через 15 мин.

Пример 4. Высвобождение двух активных ингредиентов с разными скоростями высвобождения.

Состав сердцевинной таблетки и кольцеобразной оболочки может быть подобран таким образом, чтобы они содержали разные активные ингредиенты, и чтобы профили высвобождения этих активных ингредиентов были совершенно разными. Регулирование скоростей высвобождения активных ингредиентов сердцевинной таблетки и кольцеобразной оболочки может осуществляться как подбором состава каждой из этих частей лекарственной формы по предлагаемому изобретению, так и их геометрической формой. В этом случае создавалась лекарственная форма, обеспечивающая немедленное высвобождение карбидопы, содержащейся в составе сердцевинной таблетки, и регулируемое высвобождение левидопы, содержащейся в составе кольцеобразной оболочки, при этом лекарственная форма имела в целом овальную форму, а в окружении кольцеобразной оболочки была цилиндрическая таблетка кругового сечения в

одном случае и овального сечения в другом случае. В обоих случаях в сердцевинных таблетках были выполнены полые цилиндрические каналы круглого сечения.

А. Сердцевинная таблетка.

В качестве активного ингредиента сердцевинной таблетки была использована карбидопа, которая была взята в количестве 160 г и перемешана с предварительно просеянным через сито с размерами ячейки 500 мкм ксилитолом, взятым в количестве 40 г, в грануляторе «Диосна р1/6» (Diosna р1/6). В качестве грануляционного раствора была добавлена вода в количестве 45 мл. Полученная смесь подвергалась перемешиванию в течение 5 мин при скорости вращения мешалки 500 об./мин с последующим массированием в течение 1,5 мин при скорости вращения мешалки 800 об./мин. Полученный гранулят был подвергнут сушке на воздухе при температуре помещения в течение ночи, а затем, еще влажный, перемолот путем пропускания через сито с размером ячейки 1,6 мм. Перемолотый гранулят был подвергнут сушке в сушильном аппарате с псевдоожиженным слоем в течение 30 мин при температуре 40°C, после чего пропущен через сито с размером ячейки 0,8 мм. Полученный гранулированный материал в количестве 56,3 г подвергнулся перемешиванию с кросповидоном, взятым в количестве 10 г, и выпускаемой на рынок под товарным знаком MicrocelLac100™ микрокристаллической целлюлозой, взятой в количестве 32,7 г, в течение 3 мин. После этого к полученной смеси был добавлен стеарат магния в количестве 1 г, и перемешивание выполнялось еще в течение 0,5 мин. Затем полученная смесь была спрессована в таблетки с помощью одно-пуансонной таблетующей машины Manesty F3 с тремя разными по размеру внутренними центральными стержнями для получения сердцевинных таблеток в виде полых цилиндров со следующими размерами.

Вариант D: полый круговой цилиндр с внешним диаметром 7,5 мм и внутренним диаметром 2,5 мм.

Вариант E: полый круговой цилиндр с внешним диаметром 7,0 мм и внутренним диаметром 4,6 мм.

Вариант F: полый цилиндр овального (эллиптического) сечения с внешними поперечными размерами 12 × 6 мм и внутренним диаметром (полость в виде кругового цилиндра) 3 мм.

Содержание карбидопы в каждой таблетке составляло 54 мг.

В. Содержащая активный ингредиент нерастворимая кольцообразная оболочка овального сечения.

В качестве активного ингредиента кольцообразной оболочки была использована левидопа, которая была взята в количестве 150 г и подвергалась перемешиванию с ксилитолом, взятым в количестве 75 г, и выпускаемой на рынок под товарным знаком Klucel™ (LF) гидроксипропилцеллюлозой, взятой в количестве 25 г, в течение 5 мин при скорости вращения мешалки 500 об./мин. К полученной смеси медленно добавлялся этиловый спирт в количестве 50 мл, и в течение 1,5 мин при скорости вращения мешалки 500 об./мин происходило формирование гранулята. Полученный гранулят был подвергнут сушке на воздухе при температуре помещения в течение ночи, а затем перемолот путем пропускания через сито с размером ячейки 0,8 мм.

Полученный левидопасодержащий гранулят в количестве 44,4 г подвергался перемешиванию с выпускаемой на рынок под товарным знаком Ethocel™ (7 cps) этилцеллюлозой, взятой в количестве 30 г, и выпускаемым на рынок под товарным знаком Cellactose 80™ продуктом (представляет собой смесь порошкообразной целлюлозы и лактозы для непосредственного прессования, взятых в пропорции 25:75), взятым в количестве 24,6 г, в течение 3 мин. После этого к полученной смеси был добавлен стеарат магния в количестве 1 г, и перемешивание выполнялось еще в течение 0,5 мин.

Ранее полученные сердцевинные таблетки вариант D, вариант E и вариант F были впрессованы в кольцообразные оболочки овального сечения под действием (на торцевые поверхности сердцевинной таблетки), как описывалось выше, подпружиненного центрального стержня с сечением в форме овала с поперечными размерами 17,6 × 8,8 мм и внутреннего стержня диаметром 5 мм и верхнего пуансона, снабженного выступом диаметром 5 мм, сужающимся до диаметра 4,5 мм на высоте 1,8 мм. Общая масса каждой лекарственной формы составляла 750 мг, а содержание левидопы в ней составляло 200 мг.

С. Профиль высвобождения активного ингредиента.

Испытания на растворимость проводились в 0,1N растворе соляной кислоты (HCl) в объеме 900 мл при температуре 37°C с помощью испытательного аппарата по стандарту II Фармакопеи Соединенных Штатов при скорости вращения мешалки 50 об./мин, а значения концентрации карбидопы и левидопы в каждом образце определялись с помощью жидкостной хроматографии высокого давления. Результаты эксперимента сведены в приводимые ниже табл. 7, 8 и 9 и представлены графически на фиг. 9, 10 и 11.

Таблица 7

Результаты эксперимента для лекарственной формы с сердцевинной таблеткой. Вариант D

Время (часы)	Суммарный процент высвобождения активного ингредиента:	
	левидопа (%)	карбидопа (%)
0,5	21	71
1	33	87
2	50	105
3	62	
4	70	
6	81	
8	94	

Таблица 8

Результаты эксперимента для лекарственной формы с сердцевинной таблеткой. Вариант E

Время (часы)	Суммарный процент высвобождения активного ингредиента:	
	левидопа (%)	карбидопа (%)
0,5	27	102
1	43	
2	63	
3	76	
4	85	
6	94	
8	101	

Таблица 9

Результаты эксперимента для лекарственной формы с сердцевинной таблеткой. Вариант F

Время (часы)	Суммарный процент высвобождения активного ингредиента:	
	левидопа (%)	карбидопа (%)
0,5	26	72
1	40	95
2	61	103
3	72	
4	88	
6	93	
8	99	

Таким образом, активные ингредиенты с совершенно различными профилями высвобождения могут вводиться в организм пациента независимо с регулируемыми скоростями высвобождения. Следует заметить, что это регулирование может быть достигнуто путем изменения формы и размеров сердцевинной таблетки, например, путем создания в теле сердцевинной таблетки канала заданной формы или размера без необходимости изменения ее состава.

Пример 5. Лекарственная форма с кольцеобразной оболочкой, служащей для маскирования вкуса активного ингредиента.

А. Сердцевинная таблетка.

Супатриптан сукцинат, взятый в количестве 70 частей, подвергался гранулированию в воде, взятой в количестве 20 частей, вместе с выпускаемой на рынок под товарным знаком Avicel™ (PH 101) микрокристаллической целлюлозой, взятой в количестве 80 частей. Полученный гранулят подвергался сушке в сушильном аппарате с псевдоожиженным слоем в течение 30 мин при температуре от 40 до 50°C, после чего высушенный гранулят был перемолот путем протирания через решето 0,8 мм. После этого полученный гранулированный материал, взятый в количестве 75 частей, в течение 3 мин подвергался перемешиванию с безводной лактозой, взятой в количестве 9 частей, выпускаемой на рынок под товарным знаком Avicel™ (PH 101) микрокристаллической целлюлозой, взятой в количестве 10 частей, и выпускаемым на рынок под товарным знаком AC-DI-SOL™ кроскармеллозатом натрия, взятым в количестве 5 частей. После этого к полученной смеси был добавлен стеарат магния в количестве 1 г, и перемешивание выполнялось еще в течение 0,5 мин. Сердцевинные таблетки были получены путем прессования с помощью однопуансонной таблетующей машины Manesty F3, оснащенной 6-миллиметровым пуансоном с плоской фасетированной рабочей поверхностью. Масса одной полученной таким образом сердцевинной таблетки составляла 100 мг, а эквивалентное содержание в ней сумитриптана составляло 25 мг.

В. Растворимая кольцеобразная оболочка.

Смесь из выпускаемой на рынок под товарным знаком Nu-Tab™ прессуемой сахарозы, взятой в количестве 94 г, выпускаемой на рынок под товарным знаком Avicel™ (PH 102) микрокристаллической

целлюлозой, взятой в количестве 5 г, и ментола, взятого в количестве 1 г, подвергалась перемешиванию в течение 5 мин. После этого к полученной смеси был добавлен стеарат магния в количестве 1 г, и перемешивание выполнялось еще в течение 0,5 мин.

Лекарственная форма изготавливалась с использованием внутренних стержней, как описано выше в примере 4, и инструментария с подпружиненным центральным стержнем с 9-миллиметровым внешним цилиндром, как описывалось выше. Полученная лекарственная форма имела форму цилиндра с внешним диаметром 9 мм, при этом торцевые поверхности сердцевинной таблетки были открыты и утоплены относительно внешних частей. Масса готовой лекарственной формы составляла 475 мг.

С. Профиль высвобождения активного ингредиента.

Испытания по определению профиля высвобождения активного ингредиента проводятся с помощью испытательного аппарата по стандарту II Фармакопеи Соединенных Штатов в объеме 900 мл воды при температуре 37°C при скорости вращения мешалки 50 об./мин. Ожидаемая скорость высвобождения активного ингредиента - более 80% за 30 мин.

Предлагаемое изобретение описано выше для некоторых предпочтительных вариантов его осуществления, однако, из этого описания специалистам в соответствующей отрасли техники должно быть понятно, что возможны и другие варианты осуществления предлагаемого изобретения. По замыслу авторов предлагаемого изобретения настоящее описание имеет иллюстративный характер, а объем и дух предлагаемого изобретения определяются формулой изобретения, изложение которой следует ниже.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая лекарственная форма для перорального приема, включающая сердцевинную таблетку, которая содержит активный ингредиент, и кольцообразную оболочку, сформированную из спрессованного порошкообразного или гранулированного материала, в которой обеспечено высвобождение активного ингредиента из сердцевинной таблетки со скоростью в диапазоне от 3 до 12% в час в течение периода времени 7 ч или более.

2. Фармацевтическая лекарственная форма по п.1, в которой активный фармацевтический ингредиент выбран из следующего перечня: оксibuтинин, алендронат, карбидопа, левидопа, тизанидин, суматриптан, их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

3. Фармацевтическая лекарственная форма по п.2, в которой активный фармацевтический ингредиент это оксibuтинин.

4. Фармацевтическая лекарственная форма по п.1, в которой сердцевинная таблетка дополнительно содержит гидроксипропилметилцеллюлозу и прессуемую сахарозу.

5. Фармацевтическая лекарственная форма по п.1, в которой кольцообразная оболочка содержит твердый полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон и этилцеллюлозу.

6. Фармацевтическая лекарственная форма по п.5, в которой полиэтиленгликоль это полиэтиленгликоль со средней молекулярной массой 4000 (PEG 4000).

7. Фармацевтическая лекарственная форма по п.1, в которой скорость высвобождения оксibuтинина из сердцевинной таблетки измерена с помощью испытательного аппарата по стандарту II Фармакопеи Соединенных Штатов при 37°C в условиях перемешивания со скоростью вращения мешалки 50 об./мин.

8. Фармацевтическая лекарственная форма по п.1, в которой высвобождение активного ингредиента из сердцевинной таблетки осуществлено со скоростью в диапазоне от 3 до 12% в час в течение периода времени 10 ч или более.

9. Фармацевтическая лекарственная форма для перорального приема, включающая сердцевинную таблетку, содержащую активный ингредиент и заключенную в кольцообразную оболочку, сформированную из спрессованного порошкообразного или гранулированного материала, в которой обеспечено высвобождение активного ингредиента из сердцевинной таблетки со скоростью приблизительно 90% в час или более в течение периода времени приблизительно 30 мин.

10. Фармацевтическая лекарственная форма по п.9, в которой скорость высвобождения активного ингредиента измерена с помощью испытательного аппарата по стандарту III Фармакопеи Соединенных Штатов, блок растворения при температуре 37°C.

11. Лекарственная форма по п.9, в которой активный ингредиент это первичный кислый алендронат натрия.

12. Лекарственная форма по п.11, в которой обеспечено высвобождение приблизительно 85% содержащегося в ней первичного кислого алендроната натрия в течение приблизительно 15 мин.

13. Лекарственная форма по п.11, содержащая первичный кислый алендронат натрия, в которой сердцевинная таблетка дополнительно содержит ксилитол и кросповидон.

14. Лекарственная форма по п.11, содержащая первичный кислый алендронат натрия, в которой кольцообразная оболочка содержит прессуемую сахарозу и микрокристаллическую целлюлозу.

15. Фармацевтическая лекарственная форма для перорального приема, включающая сердцевинную таблетку, содержащую активный ингредиент и заключенную в кольцообразную оболочку, сформирован-

ную из спрессованного порошкообразного или гранулированного материала, пригодная для подъязычного введения.

16. Фармацевтическая лекарственная форма по п.15, в которой обеспечено высвобождение приблизительно 90% или более содержащегося в ней первичного кислого алендроната натрия в течение приблизительно 15 мин.

17. Лекарственная форма по п.16, в которой активный ингредиент это тизанидин и в которой обеспечено высвобождение приблизительно 85% или более содержащегося в ней первичного кислого алендроната натрия в течение приблизительно 15 мин.

18. Лекарственная форма по п.17, содержащая тизанидин, в которой сердцевинная таблетка дополнительно содержит кросповидон, сахарат натрия, микрокристаллическую целлюлозу и ментол.

19. Лекарственная форма по п.17, содержащая тизанидин, в которой кольцеобразная оболочка содержит микрокристаллическую целлюлозу, сахарат натрия и кросповидон.

20. Лекарственная форма по п.16, в которой скорость высвобождения активного ингредиента измерена с помощью испытательного аппарата по стандарту II Фармакопеи Соединенных Штатов в системе растворения при температуре 37°C в условиях перемешивания со скоростью вращения мешалки 50 об./мин.

21. Фармацевтическая лекарственная форма для перорального приема, включающая сердцевинную таблетку, содержащую активный ингредиент и заключенную в кольцеобразную оболочку, сформированную из спрессованного порошкообразного или гранулированного материала, пригодная для растворения активного ингредиента в ротовой полости в течение периода времени 5 мин или менее.

22. Лекарственная форма по п. 21, в которой скорость высвобождения активного ингредиента измерена с помощью испытательного аппарата по стандарту II Фармакопеи Соединенных Штатов в системе растворения при температуре 37°C в условиях перемешивания со скоростью вращения мешалки 50 об./мин.

23. Способ независимого регулирования скорости высвобождения совместно использованных в единой лекарственной форме активных ингредиентов, включающий введение первого активного ингредиента в состав сердцевинной таблетки лекарственной формы, состоящей из сердцевинной таблетки, заключенной в кольцеобразную оболочку из фармацевтически приемлемых наполнителей, и введение в состав кольцеобразной оболочки второго активного ингредиента.

24. Фармацевтическая лекарственная форма для совместного введения в организм пациента двух активных фармацевтических ингредиентов, включающая сердцевинную таблетку, содержащую первый активный фармацевтический ингредиент и заключенную в кольцеобразную оболочку из порошкообразного или гранулированного материала, содержащую второй активный фармацевтический ингредиент.

25. Фармацевтическая лекарственная форма по п.24, в которой первый активный фармацевтический ингредиент это карбидопа, а второй активный фармацевтический ингредиент это левидопа.

26. Фармацевтическая лекарственная форма по п.25, в которой скорость высвобождения левидопы из кольцеобразной оболочки находится в диапазоне от 3 до 30% в час в течение периода времени 3 ч или более.

27. Фармацевтическая лекарственная форма по п.26, в которой скорость высвобождения левидопы из кольцеобразной оболочки находится в диапазоне от 6 до 30% в час в течение периода времени 3 ч или более.

28. Фармацевтическая лекарственная форма по п.26, в которой минимум трехчасовой период высвобождения левидопы из кольцеобразной оболочки начинается через промежуток времени от 1 до 2 ч после вступления лекарственной формы в контакт с водой, при этом указанному периоду высвобождения левидопы из кольцеобразной оболочки предшествует начальное более быстрое высвобождение карбидопы.

29. Фармацевтическая лекарственная форма по п.25, в которой полное высвобождение карбидопы имеет место в течение периода времени приблизительно 3 ч после вступления лекарственной формы в контакт с водой.

30. Фармацевтическая лекарственная форма по п.29, в которой полное высвобождение карбидопы имеет место в течение периода времени приблизительно 1 ч после вступления лекарственной формы в контакт с водой.

31. Фармацевтическая лекарственная форма по п.26, в которой скорость высвобождения активного ингредиента измерена с помощью испытательного аппарата по стандарту II Фармакопеи Соединенных Штатов в 0,1 N растворе соляной кислоты (HCl) при температуре 37°C в условиях перемешивания со скоростью вращения мешалки 50 об./мин.

32. Фармацевтическая лекарственная форма по п.24, в которой сердцевинная таблетка дополнительно содержит ксилитол, кросповидон, микрокристаллическую целлюлозу и лактозу.

33. Фармацевтическая лекарственная форма по п.24, в которой кольцеобразная оболочка содержит этилцеллюлозу, порошкообразную целлюлозу и лактозу.

34. Фармацевтическая лекарственная форма для перорального приема, включающая сердцевинную таблетку, содержащую активный ингредиент и заключенную в кольцеобразную оболочку, сформирован-

ную из спрессованного порошкообразного или гранулированного материала и пригодную для маскирования вкуса активного ингредиента.

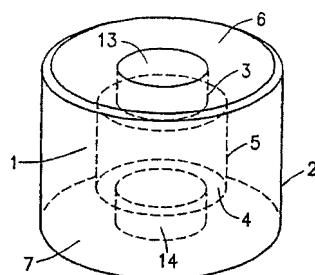
35. Лекарственная форма по п.34, в которой активный ингредиент это суматриптан сукцинат.

36. Лекарственная форма по п.35, в которой скорость высвобождения суматриптана сукцината из сердцевинной таблетки составляет приблизительно 80% за период времени приблизительно 30 мин или меньше.

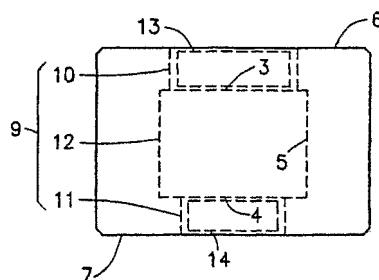
37. Твердая лекарственная форма по п.35, содержащая суматриптан сукцинат, в которой сердцевинная таблетка дополнительно содержит микрокристаллическую целлюлозу, лактозу и кроскармеллозат натрия.

38. Твердая лекарственная форма по п.35, содержащая суматриптан сукцинат, в которой кольцообразная оболочка содержит сахарозу, микрокристаллическую целлюлозу и ментол.

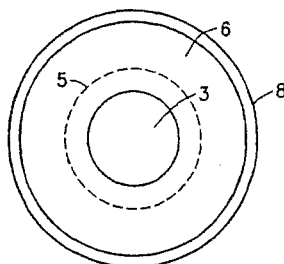
39. Твердая лекарственная форма по п.35, содержащая суматриптан сукцинат, в которой обеспечено маскирование вкуса суматриптана сукцината при нахождении лекарственной формы в ротовой полости.



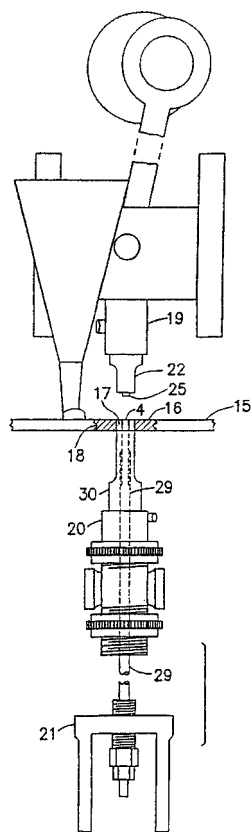
Фиг. 1a



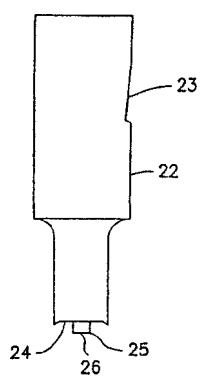
Фиг. 1b



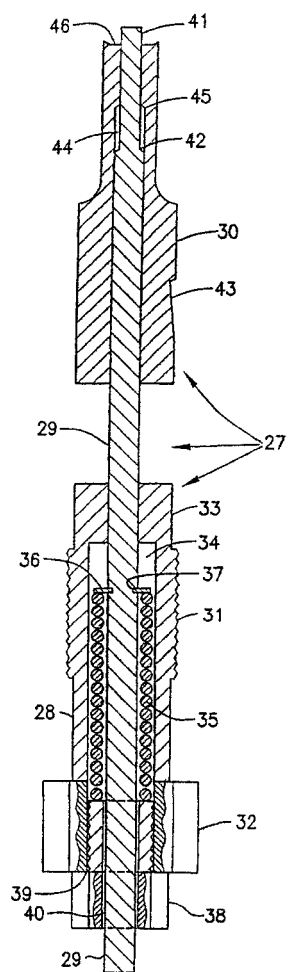
Фиг. 1c



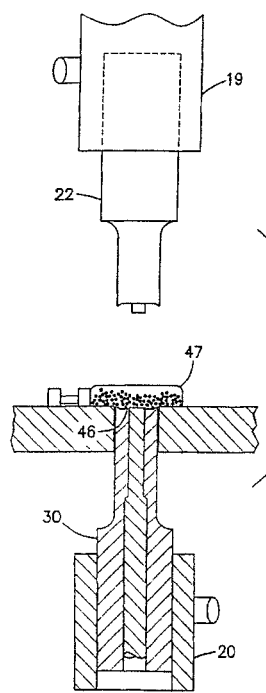
Фиг. 2



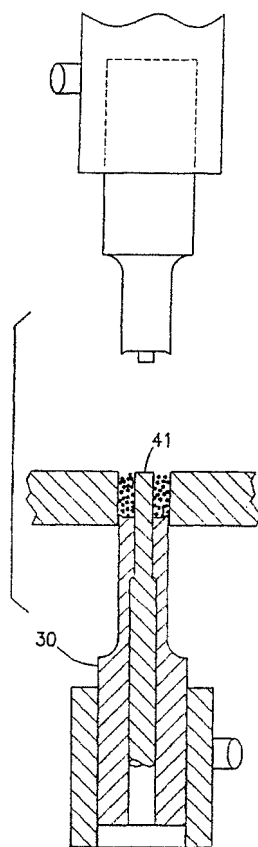
Фиг. 3а



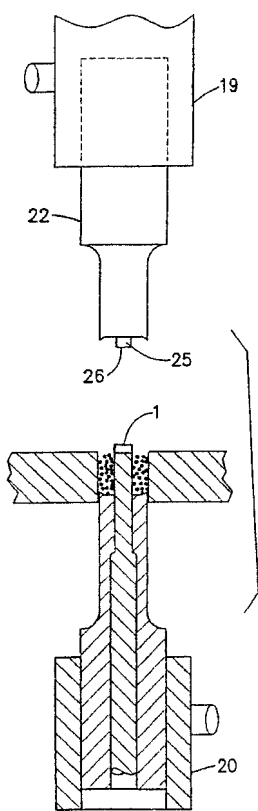
Фиг. 3b



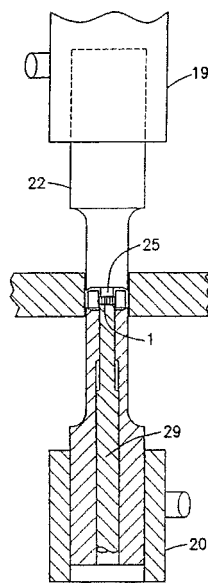
Фиг. 4a



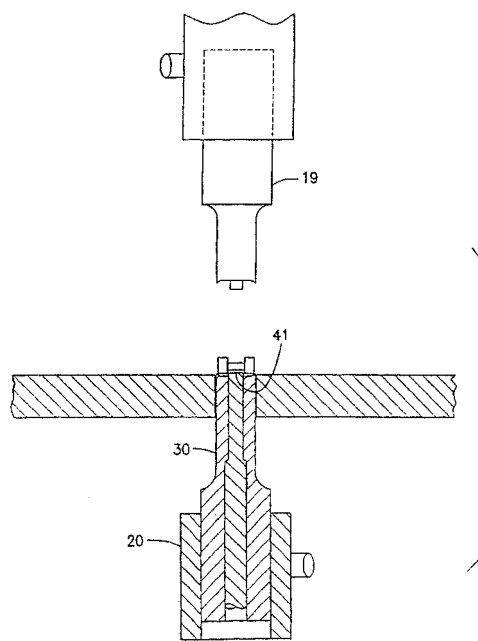
Фиг. 4b



Фиг. 4c

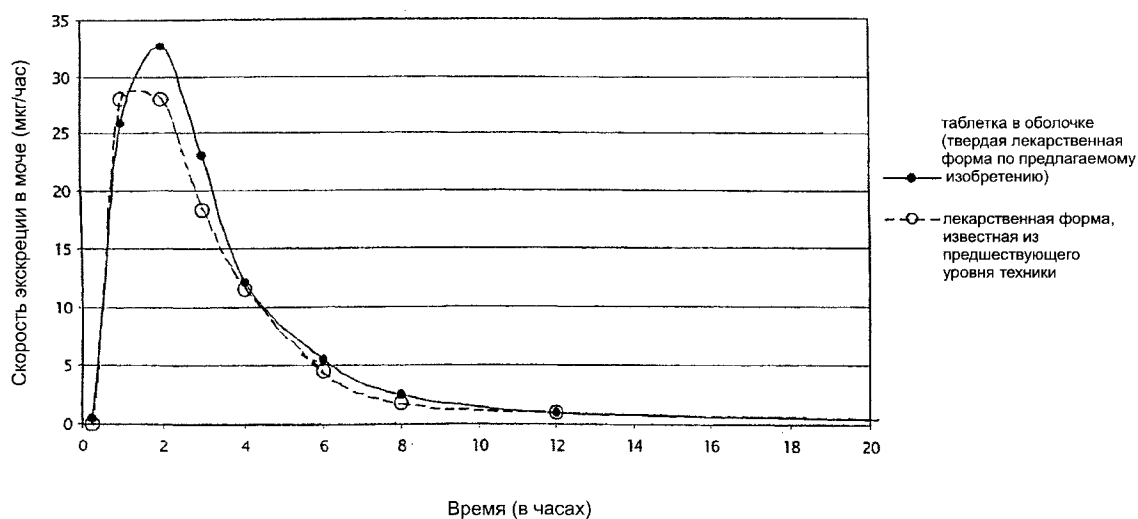


Фиг. 4d

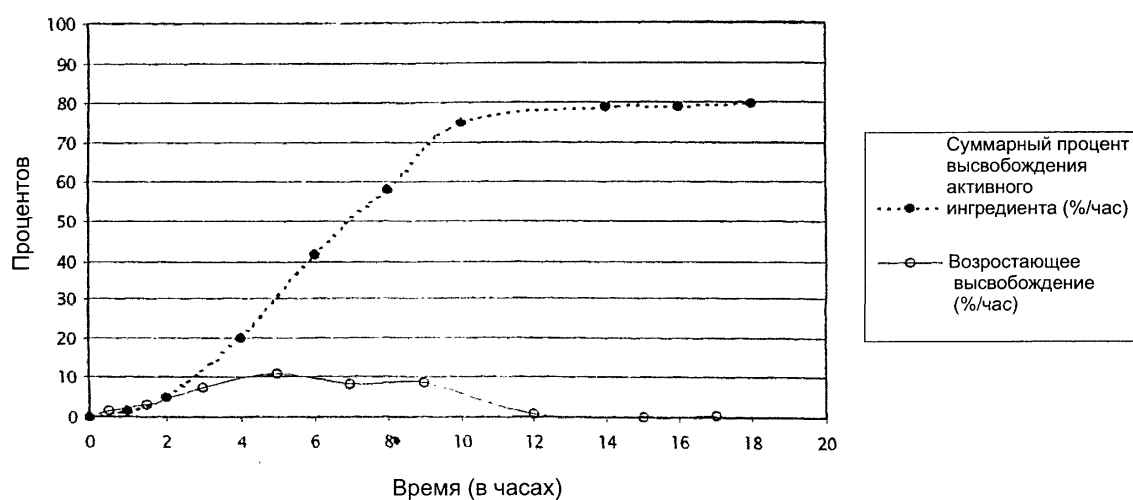


Фиг. 4e

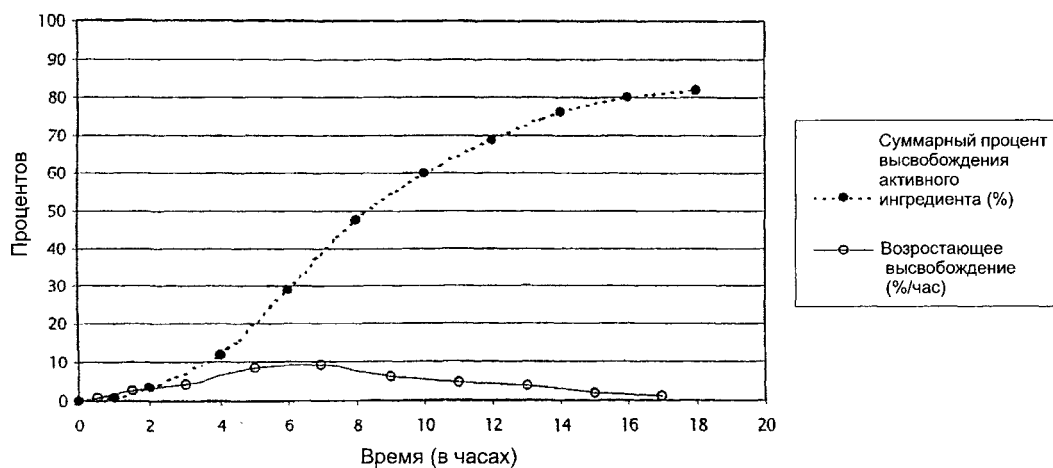
Средняя скорость экскреции алендроната у двенадцати добровольцев (людей) после приема дозы 70 мг в составе таблетки в оболочке (твердая лекарственная форма по предлагаемому изобретению) и в составе лекарственной формы (таблетки), известной из предшествующего уровня техники



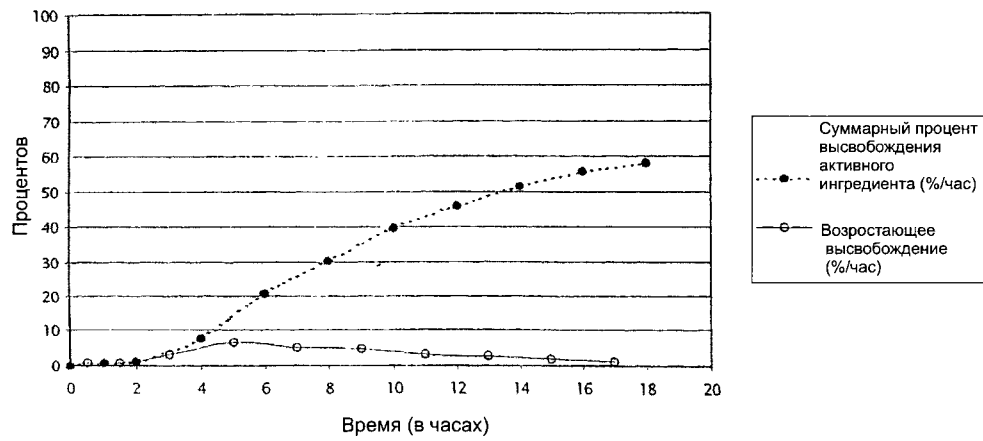
Высвобождение оксибутинина из Состав А



Высвобождение оксибутинина из Состав В

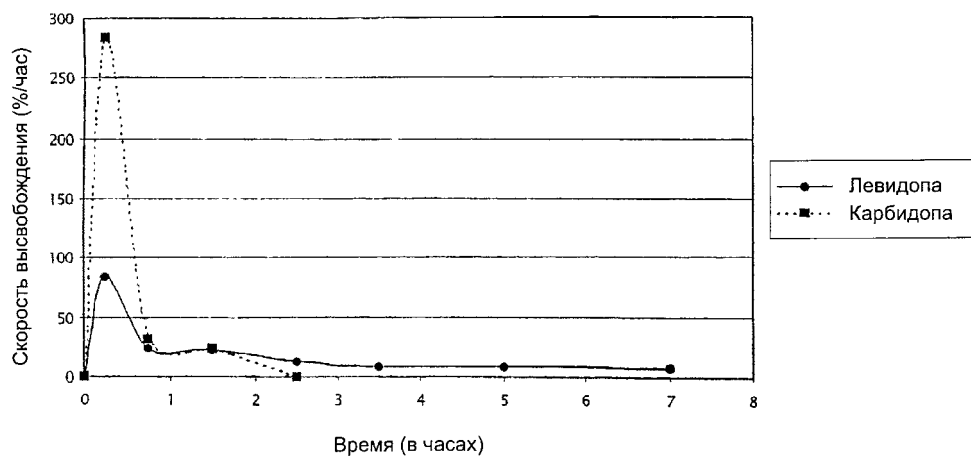


Высвобождение оксибутина из Состав С



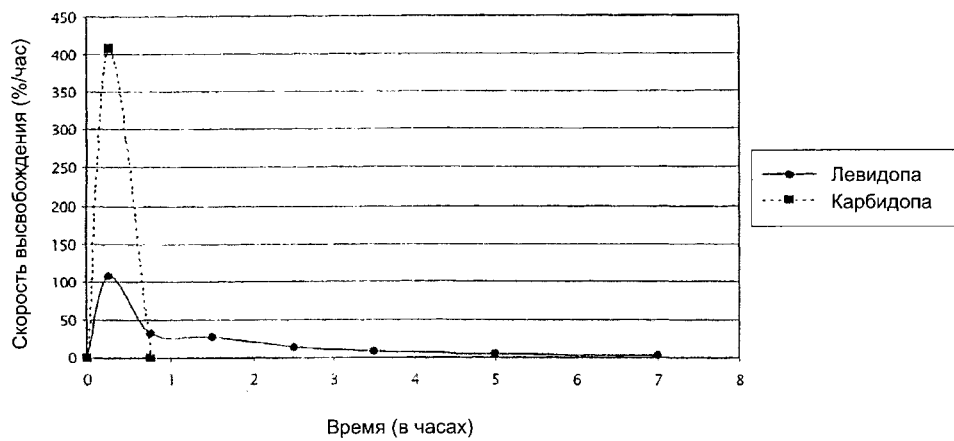
Фиг. 8

Последовательное высвобождение левидопы и карбидопы из лекарственной формы с сердцевинной таблеткой Вариант D

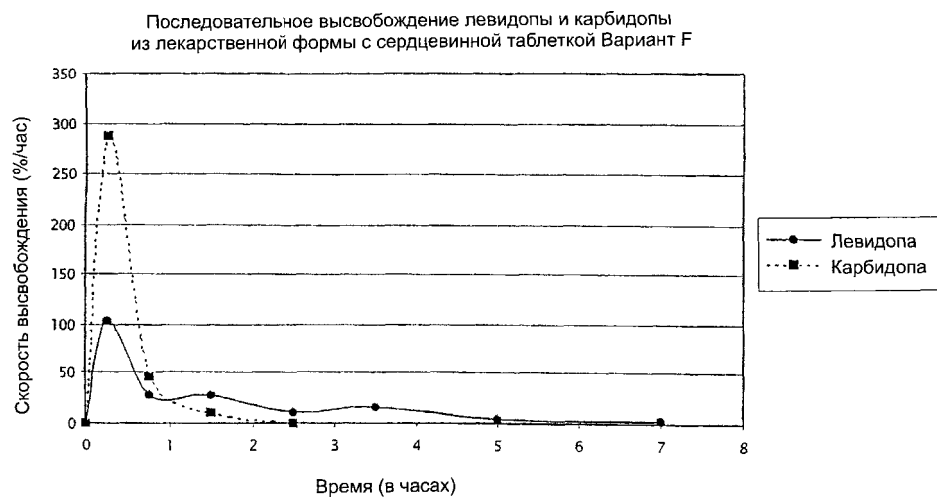


Фиг. 9

Последовательное высвобождение левидопы и карбидопы из лекарственной формы с сердцевинной таблеткой Вариант E



Фиг. 10



Фиг. 11



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6