



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

A61K 31/138 (2006.01)*A61K 9/16* (2006.01)*B01J 2/02* (2006.01)*B01J 8/18* (2006.01)*A61P 9/00* (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003127739/15, 06.03.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.03.2002

(30) Конвенционный приоритет:
09.03.2001 SE 0100824-2

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2005

(45) Опубликовано: 10.02.2007 Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: SU 1760969 A3, 07.09.1992. SU 1706373
A3, 15.01.1992. RU 2072840 A1, 10.02.1997. SU
1326180 A3, 23.07.1987. US 4946654 A,
07.08.1990.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
09.10.2003

(86) Заявка РСТ:
SE 02/00401 (06.03.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 02/072074 (19.09.2002)

Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
пат.пов. А.В.Поликарпову

(72) Автор(ы):

ДЬЮРЛЕ Альф (SE),
ХАНССОН Микаэль (SE),
СЕДЕРБОМ Малин (SE)

(73) Патентообладатель(и):

АстраЗенека АБ (SE)

(54) СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ МИКРОЧАСТИЦ, СОДЕРЖАЩИХ МЕТОПРОЛОЛ

(57) Реферат:

Способ приготовления гомогенных микрочастиц метопролола осуществляется с помощью обработки в псевдооживленном слое. Микрочастицы имеют гранулометрический состав менее 250 мкм и содержат, по меньшей мере, 80 мас.%

метопролола. Гомогенные микрочастицы метопролола применяются для приготовления медикамента для профилактики или лечения сердечно-сосудистого расстройства. Способ является удобным, воспроизводимым и быстрым. 5 н. и 18 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/138 (2006.01)**A61K 9/16** (2006.01)**B01J 2/02** (2006.01)**B01J 8/18** (2006.01)**A61P 9/00** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003127739/15, 06.03.2002**(24) Effective date for property rights: **06.03.2002**(30) Priority:
09.03.2001 SE 0100824-2(43) Application published: **10.03.2005**(45) Date of publication: **10.02.2007 Bull. 4**(85) Commencement of national phase: **09.10.2003**(86) PCT application:
SE 02/00401 (06.03.2002)(87) PCT publication:
WO 02/072074 (19.09.2002)Mail address:
**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",
pat.pov. A.V.Polikarpovu**

(72) Inventor(s):

**D'JuRLE AI'f (SE),
KhANSSON Mikaehl' (SE),
SEDERBOM Malin (SE)**

(73) Proprietor(s):

AstraZeneka AB (SE)(54) **METHOD FOR PREPARING METOPROLOL-CONTAINING MICROPARTICLES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy, chemical-pharmaceutical industry.

SUBSTANCE: invention relates to a method for preparing metoprolol homogenous microparticles that is carried out by treatment of in a fluidized layer. Microparticles have granulometric composition less 250 mcm and

comprise at least 80 wt.-% of metoprolol. Metoprolol homogenous microparticles are used for preparing a medicament used in prophylaxis or treatment of cardiovascular disorder. Method is suitable, reproducible and rapid.

EFFECT: improved preparing method.

23 cl, 2 ex

Область техники

Настоящее изобретения относится к микрочастицам, содержащим метопролол, и способу получения таких микрочастиц с помощью методики гранулирования в псевдооживленном слое.

5 Уровень техники

Алгоритм разработки фармацевтического препарата указанного медикамента зависит от нескольких факторов. В конечном счете, эти факторы определяются 1) терапевтической необходимостью, 2) физическими и химическими свойствами лекарственного средства и 3) влиянием со стороны биологического окружения при высвобождении содержимого

10 препарата. Таким образом, успешность лечения будет зависеть как от технических, так и от биофармацевтических аспектов.

Особенно важным аспектом для настоящего изобретения является изготовление препарата в форме микрочастиц, содержащих метопролол. Такой препарат содержит множество дискретных поставляемых единиц, которые могут быть покрыты

15 полупроницаемой или иной полимерной пленкой, такой как покрытие контролируемого высвобождения. В сравнении с обычными таблетками такие типы препаратов могут иметь ряд преимуществ. Малый размер микрочастиц дает гарантию быстрого и предсказуемого их выведения из желудка и контролируемые уровни поглощенного лекарственного средства в плазме крови. С технологической точки зрения, на микрочастицы легче наносить

20 покрытия и их легче обрабатывать, поскольку технический сбой во время производства будет фатальным для препаратов на основе единого элемента, в то время как для препаратов на основе множества элементов, включающих микрогранулы, сбой менее опасен. Кроме того, препараты в форме микрочастиц более удобны для приготовления различных дозировок медикамента.

25 Идеальный способ приготовления микрочастиц, содержащих 80-100% метопролола, должен быть удобным, воспроизводимым и быстрым. Для изготовления микрочастиц (<1 мм) сейчас имеется несколько разнообразных методик, например, гранулирование в псевдооживленном слое, распылительная сушка, экструзия - сферонизация, распылительное вымораживание, экстракция/испарение эмульсионного растворителя,

30 нанесение покрытий на единичные (non-pareil) сферы и другие способы. В обзоре, опубликованном Conti et al. в журнале STP Pharma. Sci. 7, 331 (1997) описаны технические аспекты коацервации, распылительной сушки, экстракции эмульсионного растворителя и испарения эмульсионного растворителя.

Однако все существующие методики имеют один или несколько недостатков. При

35 использовании методики сферонизации экструзией и при нанесении покрытия на единичные частицы трудно получить приемлемые микрочастицы в диапазоне 50-400 мкм, имеющие высокое содержание лекарственного средства. Гранулы, полученные такими способами, содержат значительные количества инертных эксципиентов.

При использовании методики испарения эмульсионного растворителя необходимо

40 приготовить эмульсию, что ограничивает использование лекарственного средства. Еще одним недостатком является токсичность используемого растворителя, обычно метилхлорида, который может остаться в микрочастицах после сушки.

Несмотря на множество различных подходов, пока не имеется технологии производства как (i) маленьких микрочастиц размером менее 250 мкм, содержащих метопролол, так и

45 (ii) микрочастиц более однородного размера. Небольшие частицы однородного размера облегчают сегрегацию и варьирование дозы при последующем изготовлении из них капсул или таблеток. Кроме того, существующие методики не включают некоторые желательные аспекты, такие как возможность получения гомогенных сферических микрочастиц в диапазоне малых размеров, имеющих высокое содержание метопролола и достаточную

50 механическую прочность (например, достаточную для последующей обработки с целью нанесения покрытия), с помощью одной общей методики.

Существует множество известных способов изготовления гранулированного материала с помощью аппаратов псевдооживленного слоя. Развернутый обзор таких способов можно

найти, например, в Aulton (Eds) "Pharmaceutics, The science of dosage form design" Churchill Livingstone, 1988. В общем, псевдооживление - это операция, с помощью которой твердые вещества переводят в состояние, подобное текучей среде посредством их суспендирования в газе. Такую систему часто называют псевдооживленным слоем.

5 Псевдооживленный слой часто применяют при гранулировании или нанесении покрытия на продукт. Гранулирование обычно производят, распыляя капельки жидкости на частицы, при этом частицы поддерживают в псевдооживленном состоянии. Распыляемая жидкость смачивает поверхность твердых частиц, а затем затвердевает при сушке или охлаждении. Таким образом, частицы увеличиваются в размерах. Покрытие обычно наносят, распыляя
10 раствор покровного материала на частицы.

Способ изготовления гранул с помощью методики псевдооживленного слоя представлен в патенте США №4946654. Однако в патенте не указан способ приготовления гомогенных микрочастиц, содержащих, по меньшей мере, 80 мас.% метопролола. В WO 99/59544 описан способ изготовления гранул с помощью способа псевдооживленного слоя. Гранулы
15 изготавливали, используя зародыши кристалла сахара и затем нанося на них требуемый агент и кишечнорастворимое покрытие. Средний диаметр гранул составлял 300-400 мкм. В заявке не указано, как приготовить гомогенные микрочастицы, содержащие по меньшей мере 80 мас.% метопролола.

В патенте США №4927640 описан препарат с контролируемым высвобождением,
20 который включает мелкие нерастворимые частицы (ядра), покрытые фармацевтически активным соединением. Размер ядер составлял 0,1-2 мм, и ядра были сделаны из инертного нерастворимого материала, такого как диоксид кремния, стекло или пластик.

В патенте США №4957745 описан препарат с контролируемым высвобождением, который включает мелкие компактные частицы метопролола, покрытые полимерной
25 мембраной, включающей производные целлюлозы, не содержащие протолизуемые группы. Мелкие частицы, содержащие метопролол, имеют размер 0,25-2 мм.

Цель изобретения

Целью настоящего изобретения является способ приготовления гомогенных микрочастиц метопролола или его соли, или одного из его отдельных энантиомеров, или
30 их солей, имеющих гранулометрический состав менее 250 мкм. Другой целью настоящего изобретения является высокопродуктивный способ приготовления микрочастиц с высоким содержанием метопролола, например, приготовление гомогенных микрочастиц с содержанием метопролола, по меньшей мере, 80 мас.%, например 85-100 мас.%, 90-100 мас.%, или 95-100 мас.%. Кроме того, целью изобретения является способ приготовления
35 гомогенных частиц, включающих метопролол и имеющих низкую хрупкость и достаточную механическую прочность, так что микрочастицы могут выдерживать операции нанесения покрытия и прессование.

Здесь и далее термин "метопролол" означает метопролол или его соль, или один из его отдельных энантиомеров или его соль, или смесь энантиомеров или солей энантиомеров.

40 Раскрытие изобретения

Было обнаружено, что сферические, сыпучие, гомогенные микрочастицы, содержащие по меньшей мере 80 мас.% метопролола и имеющие низкую хрупкость, могут быть
приготовлены путем распыления суспензии/раствора/эмульсии, содержащей метопролол, в псевдооживленный слой, образуя таким образом микрочастицы нужного размера, например,
45 частицы с гранулометрическим составом менее 250 мкм, например с гранулометрическим составом от 50 до 250 мкм, и отбора этих микрочастиц из псевдооживленного слоя. Микрочастицы, получаемые с помощью описанного здесь способа, имеют почти сферическую форму, гладкую поверхность и узкий спектр размера зерна. Эти характеристики позволяют легко наносить покрытие на частицы.

50 В частности, способ в соответствии с настоящим изобретением включает распыление грануляционной жидкостной среды, содержащей метопролол, в виде капель в псевдооживленный слой. Жидкостная среда может содержать соль метопролола, например, сукцинат метопролола или фумарат метопролола, растворенную в жидкостной среде,

например, воде. При необходимости можно добавлять полимер и/или диспергирующий агент. Содержание твердого вещества в жидкостной среде может находиться в интервале от 15 до 60 мас.%. Содержание метопролола составляет по меньшей мере 80 мас.% от массы сухих микрочастиц. Предпочтительно содержание метопролола составляет 80-100% от массы микрочастицы. Например, микрочастица может содержать 85-100, 90-100 или 95-100 мас.% метопролола. Если добавляют полимер, то он может быть водорастворимым или водонерастворимым полимером. Предпочтительно полимер является водорастворимым. Полимер и/или диспергирующий агент, применяемый в настоящем изобретении, может служить в качестве связующего вещества или пластификатора и может являться любым полимером и/или диспергирующим агентом, известным в данной области техники, например производным целлюлозы, например гидроксипропилметилцеллюлозой (ГПМЦ), полисахаридом, природным полимером, синтетическим полимером, поверхностно-активным веществом или смесями указанных веществ. Жидкость, в которой полимер растворим, может быть водой, третичным бутиловым спиртом, циклогексаном, метилхлоридом, метанолом, этанолом или смесями указанных веществ.

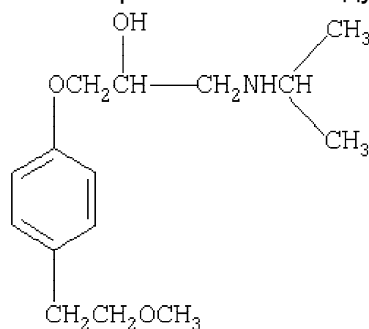
Неожиданно было обнаружено, что могут быть приготовлены микрочастицы с очень мелким гранулометрическим составом, менее 250 мкм, и эти микрочастицы могут выдерживать процессы нанесения покрытия и прессования. В одном из воплощений изобретения отобранные частицы имеют гранулометрический состав от 50 до 100 мкм, от 100 до 150 мкм, от 100 до 200 мкм или от 150 до 240 мкм. На частицы, приготовленные в соответствии с описанным здесь способом, может быть нанесено покрытие из одной или более полимерных пленок, например полимерный слой, который позволяет осуществить контролируемое высвобождение метопролола.

Если не указано особо, все технические и научные термины, используемые здесь и далее, имеют то же самое значение, в котором они обычно употребляются специалистами в той области техники, которой принадлежит настоящее изобретение. В случае возникновения противоречий преимущество отдается тому, что указано в данном изобретении, включая определения. Все публикации, патенты и прочие цитируемые материалы, отмеченные здесь и далее, приведены в качестве ссылок.

Метопролол

Метопролол является селективным агентом, блокирующим бета-рецепторы (selective beta-receptor blocking agent) (см. патент США №3998790).

Метопролол имеет следующее строение:



Настоящее изобретение относится к микрочастицам метопролола или его фармацевтически приемлемым солям, а также к фармацевтической композиции, содержащей частицы метопролола, способам изготовления таких микрочастиц и композиций указанных микрочастиц и способам применения микрочастиц для лечения сердечно-сосудистых расстройств. Здесь и далее термин "метопролол" означает сам метопролол или его соль, или один из его отдельных энантиомеров или его соль, или смесь энантиомеров или солей энантиомеров, например, может быть применен s-изомер. Подходящие фармацевтически приемлемые соли метопролола включают тартрат, сукцинат, фумарат и бензоат, в частности, лучше использовать сукцинат. Также можно применять s-энантиомер метопролола или его соль, в частности, бензоат или сорбат.

Полимеры и/или диспергирующие агенты

Полимер или диспергирующий агент может быть представлен эксципиентами, перечисленными ниже, но не ограничивается указанными примерами:

- производные целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилгидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, целлюлозы ацетата бутират, целлюлозы ацетата фталат, метилцеллюлоза и т.д.

- другие полисахариды, такие как альгинат, ксантан, каррагенан, склероглюкан, пуллулан, декстран, гиалуроновая кислота, хитин, хитозан, крахмал и т.д.

- другие природные полимеры, такие как белки (например, альбумин, желатин и т.д.), природные каучуки, гуммиарабик и т.д.

- синтетические полимеры, такие как акрилаты (например, полиметакрилат, поли(гидроксиэтилметакрилат), поли(метилметакрилат), поли(гидроксиэтилметакрилат - сополимер метилметакрилата), Carborol® 934 и т.д.), полиамиды (например, полиакриламид, поли(метиленабисакриламид) и т.д.), полиангидриды (например, поли(бискарбоксифеноксид)метан и т.д.), PEO-PPO блок-сополимеры (например, полуксамеры и т.д.), поливинилхлорид, поливинилпирролидон, поливинилацетат, поливиниловый спирт, полиэтилен, полиэтиленгликоли и их сополимеры, полиэтиленоксиды и их сополимеры, полипропилен и его сополимеры, полистирол, сложные полиэфиры (например, поли(молочная кислота), поли(гликолевая кислота), поли(капролактон) и т.д., и их сополимеры, и сложные поли(ортоэфиры), и их сополимеры), поликарбонат, целлофан, силиконы (например, поли(диметилсилоксан), и т.д.), полиуретаны, синтетические каучуки (например, стирол-бутадиеновый каучук, изопропеновый каучук и т.д.) и т.д.

- поверхностно-активные агенты, т.е. анионные, такие как сульфированные жирные спирты (например, натрия додецилсульфат), сульфированные полиоксиэтилированные спирты или сульфированные масла и т.д.; катионные, подобные тем, что составляют группу четвертичных аммониевых и пиридиниевых катионных поверхностно-активных агентов, и т.д.; неионные, подобные тем, что составляют группу полисорбатов (например, Tween), сложные эфиры сорбитана (например, Span), полиоксиэтилированные линейные жирные спирты (например, Brij), полиоксиэтилированное касторовое масло (например, Cremophor), полиоксиэтилированная стеариновая кислота (например, Myrj), и т.д., и т.д.

- другие вещества, такие как шеллаки, воски (например, карнубский воск, пчелиный воск, гливовоск, касторовый воск и т.д.), нейлон, стеараты (например, глицерина пальмитостеарат, глицерина моностеарат, глицерина тристеарат, стеариловый спирт и т.д.), липиды (например, глицериды, фосфолипиды и т.д.), парафин, лигносульфонаты, моно- и дисахариды (например, лактоза и т.д.), сахароподобные спирты (например, маннитол и т.д.) и т.д.

Также возможны сочетания указанных эксципиентов.

Эксципиенты, перечисленные выше, можно сделать более пластичными введением пластификатора. Пластификаторы могут быть веществами, перечисленными ниже, но не ограничиваются указанными примерами:

- глицерин, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, триэтилцитрат, диэтилфталат, дибутилфталат, дибутилсебацат, сорбитол, триацетин и т.д.

Также возможны сочетания указанных пластификаторов.

Содержащие метопролол микрочастицы с низкой хрупкостью

Обычно для приготовления содержащих метопролол микрочастиц с низкой хрупкостью в соответствии с настоящим изобретением применяют следующие условия.

Для приготовления микрочастиц с низкой хрупкостью содержание твердого вещества в суспензии/растворе/эмульсии должно быть высоким, предпочтительно в интервале от 10 до 60 мас.%, более предпочтительно 20-60 мас.%. Другими словами, микрочастицы с низкой хрупкостью, которые, например, могут выдерживать процедуру нанесения покрытия из полимерной пленки, можно получить, если объемное содержание твердого вещества в

суспензии/растворе/эмульсии выше или равно 15 об.%, предпочтительно до 60 об.%. Можно получить микрочастицу, содержащую высокую концентрацию метопролола, например, 80, 85, 90 или 100 мас.% (в пересчете на содержание твердого вещества). Средний размер пор получаемых микрочастиц предпочтительно меньше 1,0 мкм. Массовое
 5 содержание твердого компонента и объемное содержание твердого компонента даны соответственно в массовых и объемных % сухого материала в суспензии/растворе/эмульсии (сухое/(сухое+жидкость)), где сухой материал - это метопролол (и возможно также полимер и/или диспергирующий агент).

Содержание метопролола, рассчитанное по массе сухих микрочастиц, лежит в
 10 интервале от 80 до 100 мас.%, например 85-99, 90-99 или 95-99 мас.%.

Содержание твердого вещества в жидкостной среде определяют как остаток, получающийся после сушки при 110°C в течение 2 часов, разделенный на общее количество вещества до сушки. Содержание твердого вещества может быть выражено
 15 либо в массовых процентах, либо, предпочтительно, в объемных процентах.

Микрочастица в соответствии с настоящим изобретением включает метопролол с
 20 возможным добавлением одного (или более) активного или неактивного вещества, которое распределено в микросфере.

Способы изготовления микрочастиц

Сферические, сыпучие, гомогенные микрочастицы, описанные здесь, могут быть
 25 изготовлены с помощью любого известного способа гранулирования в псевдооживленном слое, например как описано в патенте США №4946654. Предпочтительный способ образования гомогенных микрочастиц включает использование непрерывного способа гранулирования в псевдооживленном слое с интегрированной системой отбора микрочастиц, которая отбирает микрочастицы, имеющие требуемый гранулометрический
 30 состав, например микрочастицы с гранулометрическим составом менее 250 мкм. В таком непрерывном способе гранулирования в псевдооживленном слое существует внешнее равновесие между подачей грануляционной жидкости и выгрузкой микрочастиц и внутреннее равновесие между процессами гранулирования и зародышеобразования. Оба состояния равновесия непосредственно связаны друг с другом. С точки зрения подачи грануляционной жидкости, оптимальное распыление грануляционной жидкости создает
 35 условия для гранулирования и зародышеобразования, с точки зрения отбора микрочастиц, целевой постоянный отбор обеспечивает удаление из процесса только микрочастиц с требуемым размером зерна.

Следующие общие операции способа далее рассмотрены в экспериментальной части.

а) Приготовление грануляционной жидкостной среды с высоким содержанием твердого
 40 компонента для распыления. Среда является суспензией, раствором или эмульсией метопролола. Предпочтительно, среда - это перенасыщенный раствор метопролола. Возможно добавление полимера и/или диспергирующего агента. Полимер может действовать как связующее вещество между мелкими частичками активного вещества в
 45 микрочастицах и может быть как водорастворимым, так и водонерастворимым полимером.

б) Распыление метопрололсодержащей суспензии/раствора/эмульсии в псевдооживленный слой. Суспензию/раствор/эмульсию подают шланговым насосом через
 50 одну или более распылительные насадки, например пневматическую насадку, ультразвуковую насадку, ротационный распылитель или насадку с обеспечением повышенного давления. При использовании двух распылительных насадок жидкостная среда и воздух могут смешиваться вне насадки. В качестве распылительного газа можно применять любой газ, остающийся инертным в условиях способа. Обычно желаемый диаметр распыляемых капель составляет порядка 50 мкм.

При способе гранулирования в псевдооживленном слое восходящий поток воздуха или
 55 инертного газа псевдооживляет твердые частицы метопролола. В псевдооживленном состоянии твердые частицы отделены друг от друга и могут быть смочены со всех сторон грануляционной жидкостной средой. Если распыленная капля попадает на частицу, грануляционная жидкостная среда распределяется по поверхности частицы, образуя в

идеале сплошную пленку жидкости. Интенсивный тепло- и массообмен между твердыми частицами и газовым потоком ускоряет сушку и способствует отвердеванию пленки жидкости на поверхности всей частицы. Повторное нанесение и отвердевание распыленной жидкости вызывает послойный рост частицы и образование микрочастицы.

5 Такая микрочастица является плотной и имеет почти сферическую форму.

Рост частиц в псевдооживленном слое начинается с зародыша. Таким образом, для того, чтобы начался процесс гранулирования, необходимо, чтобы аппарат псевдооживленного слоя уже содержал начальный гранулят, например кристаллические частицы метопролола. Однако можно начинать гранулирование и в пустом аппарате псевдооживленного слоя. При

10 таком воплощении способа распыляемые капли можно распылять в пустой аппарат псевдооживленного слоя. Как только капля высохнет, она может служить зародышем.

Зародыши могут образовываться постоянно в псевдооживленном слое. Например, распыленные капли, содержащие метопролол, которые не попадают на твердую частицу или достигают частицы с уже затвердевшим слоем (распылительная сушка), так что капля

15 не налипает на некоторую частицу при столкновении с ней, могут служить зародышами. В другом воплощении изобретения зародыши могут образовываться в результате столкновений между частицами, при трении и разрушении частиц. Например, пыль, получаемая при столкновении двух твердых частиц, служит зародышами для роста новых частиц.

20 с) Отбор микрочастиц, которые имеют требуемый гранулометрический состав, например менее 250 мкм, например микрочастицы размером примерно 50, 100 или 200 мкм.

Микрочастицы требуемого размера отбирают из псевдооживленного слоя, применяя любой известный способ отбора микрочастиц из псевдооживленного слоя. В одном из примеров микрочастицы отбирают с помощью противоточного гравитационного классификатора.

25 Например, микрочастицы можно отбирать с помощью зигзагообразного классификатора.

Классификатор позволяет очень точно контролировать размер зерна посредством сортирующего потока воздуха. Микрогранула, поступающая в классификатор, под действием силы тяжести движется вниз по нижней стенке сортирующего трубопровода. На

каждом повороте сортирующего трубопровода материал, чтобы достичь противоположной

30 стенки, должен миновать сортирующий поток воздуха. Путь микрогранулы направлен по существу в вертикальном направлении по отношению к сортирующему потоку воздуха.

Следовательно, на каждом изгибе трубопровода происходит поперечная по отношению к потоку классификация. Большая часть потока более мелких микрогранул с малой

35 скоростью течения будет вынесена из потока гранул и отнесена вверх. Для того чтобы

разделение было полным, процесс отбора происходит в нескольких последовательных изгибах трубопровода. Частицы, удаляемые из отгружаемого материала, выносятся потоком

вверх, и в зависимости от их размера они снова попадают в слой на большем или меньшем

40 расстоянии от насадки. Так, более мелкие и легкие частицы попадают в слой на большем

расстоянии от насадки. Более крупные частицы подвергаются классификации и

распылению чаще, до тех пор, пока их размер не позволит им пройти всю длину

классификатора до самого его низа.

Возможная операция:

d) Описанные здесь микрочастицы метопролола могут быть покрыты слоем полимера,

например полимерным слоем, обеспечивающим контролируемое высвобождение

45 метопролола. Полимер контролируемого высвобождения можно растворять в воде или

органическом растворителе, таком как этанол, изопропиловый спирт и/или метилхлорид

(дихлорметан). Распыление можно производить в емкости для нанесения покрытий, но

предпочтительно его производят в псевдооживленном слое. Из водной дисперсии также

может быть нанесена этилцеллюлоза (латекс) или иные известные полимеры

50 контролируемого высвобождения.

Механическая прочность микрочастиц

Микрочастицы, производимые в соответствии с настоящим способом, имеют высокую механическую прочность и могут выдерживать процедуры нанесения покрытия и

прессования. В одном воплощении изобретения на сухие микрочастицы наносят покрытие контролируемого высвобождения и распределяют по капсулам или вводят в таблетки с помощью способов, известных специалистам в данной области техники. В другом воплощении изобретения из микрочастиц прессуют таблетки, а на таблетки затем наносят покрытие.

Изготовление препарата и введение микрочастиц

Из описанных здесь микрочастиц может быть изготовлены фармацевтические композиции посредством смешивания их с фармацевтически приемлемыми, нетоксичными эксципиентами и носителями. Такие композиции могут быть приготовлены для введения различными способами, но предпочтительно пероральное введение. Микрочастицы могут быть переведены как в жидкие формы дозирования, так и в твердые формы дозирования.

Примеры жидких форм дозирования могут включать фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Жидкие формы дозирования могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое (germ), оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, а также смеси указанных веществ. Кроме инертных разбавителей композиции для перорального введения также могут включать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и суспендирующие агенты, подслащивающие вещества, ароматизаторы и отдушки.

Твердые формы дозирования для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, шипучие таблетки, порошки и гранулы. В таких твердых формах дозирования описанные здесь микрочастицы могут быть смешаны с по меньшей мере одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем, таким как цитрат натрия или двукальциевый фосфат и/или а) заполнителями или наполнителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннитол и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) дезинтегрирующими агентами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный и тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) ингибиторами растворения, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммонийные соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и глицерина моностеарат, h) абсорбентами, такими как каолин и бетонитовая глина, и i) скользящими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, натрия лаурилсульфат и смеси указанных веществ. В случае капсул, таблеток или пилюль форма дозировки также может включать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа можно также применять в качестве заполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с применением таких эксципиентов, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и подобные им вещества.

В одном из воплощений изобретения описанные здесь микрочастицы превращают в таблетки, обладающие свойством быстрого растворения/распадения в ротовой полости, или в таблетки, которые могут быстро растворяться/распадаться в воде перед пероральным введением.

При лечении метопрололом желательно иметь постоянную концентрацию метопролола в крови. Таким образом, желательно контролируемое высвобождение лекарственного средства в течение длительного периода времени. Поэтому микрочастицы предпочтительно покрывают полимерным покрытием контролируемого высвобождения. На микрочастицы предпочтительно наносят покрытие контролируемого высвобождения,

которое высвобождает метопролол со скоростью, в сущности, не зависящей от pH в течение 16-24-часового периода времени.

Частицы могут быть покрыты любым известным полимерным покрытием контролируемого высвобождения. Например, на микрочастицы может быть нанесено покрытие, как описано в патенте США №4957745, из полимерной мембраны, содержащей производные целлюлозы без протолизуемых групп. Примерами подходящих полимерных материалов являются этилцеллюлоза или смесь этилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлоза, Eudragit RL или Eudragit RS.

Для улучшения технических характеристик или изменения проницаемости покрытия к полимерному слою могут быть добавлены пластификаторы и/или пигменты. Примерами подходящих пластификаторов являются сложные эфиры лимонной кислоты, ацетилированные моноглицериды и глицерилтриацетат, в особенности предпочтителен ацетилтрибутилцитрат.

Каждая микрочастица метопролола с нанесенным покрытием образует отдельную единицу контролируемого высвобождения, высвобождая лекарственное средство с предварительно заданной скоростью. Таким образом, с помощью микрочастиц с нанесенным покрытием можно изготавливать и вводить препарат в различных формах и дозировках. Они могут быть помещены, например, в твердые желатиновые капсулы или саше или спрессованы в таблетки и при этом давать желаемый профиль концентрации в плазме крови и требуемое время действия.

При изготовлении таблеток из микрочастиц метопролола с нанесенным покрытием их смешивают с добавками, например микрокристаллической целлюлозой, которые улучшают таблетировочные свойства и облегчают распадение таблетки.

Применение микрочастиц, содержащих метопролол

Метопролол можно применять для предотвращения или лечения сердечно-сосудистых расстройств. Например, метопролол можно применять для предотвращения или лечения острого инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности, сердечных аритмий, таких как предсердная эктопия, суправентрикулярная эктопия и вентрикулярная эктопия, тахикардия, мерцательная аритмия или фибрилляция, включая предсердную аритмию, суправентрикулярную аритмию и вентрикулярную аритмию, протекающие из-за ишемических повреждений миокарда, повышенного кровяного давления, в частности, например, при умеренном повышении кровяного давления и стенокардии.

Обычная дневная доза композиции микрочастиц метопролола колеблется и зависит от различных факторов, таких как индивидуальные требования пациента. В общем, дневная доза будет составлять 1-400 мг метопролола.

Рабочие примеры

Следующие примеры иллюстрируют различные аспекты настоящего изобретения, не ограничивая его сущности и объема.

Пример 1.

Приготовление частиц

Микрочастицы были приготовлены в системе непрерывного действия с псевдооживленным слоем (Glatt AGT 150, Weimar, Germany) из раствора метопролола сукцината. Раствор готовили растворением метопролола сукцината (750 г) в теплой воде (68°C) (1250 г). Содержимое твердого вещества в суспензии составляло 37,5 мас.%. Раствор (37,5 мас.% метопролола сукцината) до последующей переработки хранили при 68°C.

Раствор нагревали до 75°C и распыляли в псевдооживленный слой установки Glatt AGT 150 с расходом 30 г/мин. Отверстие в насадке составляло 0,5 мм. Расход вводимого воздуха составлял приблизительно 110 м³/час, температура вводимого воздуха - 110°C, давление воздуха распыления - 4 бар, давление рассеивающего воздуха - 75-76 мбар, а расход рассеивающего воздуха составлял 1,42 м³/час. Средний размер частиц без покрытия составлял 149 мкм, причем 90% менее 182 мкм и 10% менее 113 мкм, как было определено с помощью лазерной дифрактометрии. По данным сканирующей электронной

микрографии размер пор на поверхности частиц был менее 1 мкм.

Нанесение покрытия на частицы

На эти микрочастицы (200 г) было нанесено покрытие в псевдооживленном слое. Состав покрывающего раствора был следующим:

5

Этилцеллюлоза	187 г
Гидроксипропилцеллюлоза	33 г
Этанол	2224 г

Агломераты (>355 мкм) были отсеяны до прессования.

Прессование частиц

10

Микрочастицы с нанесенным покрытием смешивали с микрокристаллической целлюлозой в течение 10 минут в миксере Turbula (W.A.Bachofen, Switzerland). Затем через сито добавили натрия стеарилфумарат и полученную смесь смешивали 2 минуты. Состав смеси дан ниже:

15

Частицы с покрытием	50,00%
Микрокристаллическая целлюлоза	49,85%
Натрия стеарилфумарат	0,15%

20

Количество, равное 591 мг смеси, соответствующее 95 мг лекарственного средства, было взвешено отдельно для каждой таблетки на аналитических весах и вручную помещено в пресс-форму пресса с единственным пуансоном (die of a single punch press) (Korsch EK 0, Germany). Прессование затем осуществляли на этом прессе с единственным пуансоном, снабженным 11,3-мм пуансонами с плоской поверхностью, при максимальном усилии уплотнения 8 и 16 кН. Соответственно достигали твердости 70 и 170 Н (Schleuniger, Switzerland). Приблизительно 6% лекарственного средства было высвобождено через 20 часов (фосфатный буфер с pH 6,8 при 37°C), вне зависимости от применяемого усилия уплотнения.

25

Пример 2.

Приготовление частиц

30

Микрочастицы были приготовлены в системе непрерывного действия с псевдооживленным слоем (Glatt AGT 150, Weimar, Germany) из раствора метопролола сукцината. Раствор готовили растворением метопролола сукцината (938 г) в теплой воде (68°C) (1562 г). Содержимое твердого вещества в суспензии составляло 37,5 мас.%. Раствор (37,5 мас.% метопролола сукцината) до последующей переработки хранили при 68°C.

35

Раствор нагревали до 75°C и распыляли в псевдооживленный слой установки Glatt AGT 150 с расходом 30 г/мин. Отверстие насадки составляло 0,5 мм. Расход вводимого воздуха составлял приблизительно 100 м³/час, температура вводимого воздуха составляла 100°C, давление воздуха распыления - 4,8 бар, расход рассеивающего воздуха составлял 1,49 м³/час. Средний размер частиц без покрытия составлял 118 мкм, причем 90% - менее 147 мкм и 10% - менее 88 мкм, как было определено с помощью лазерной дифрактометрии. По данным сканирующей электронной микрографии размер пор на поверхности частиц был менее 1 мкм.

40

Нанесение покрытия на частицы

45

На эти микрочастицы (200 г) было нанесено покрытие в псевдооживленном слое. Состав раствора для покрытия был следующим:

Этилцеллюлоза	68 г
Гидроксипропилцеллюлоза	12 г
Этанол	889 г

50

Агломераты (>250 мкм) были отсеяны до прессования.

Прессование частиц

Микрочастицы с нанесенным покрытием смешивали с микрокристаллической целлюлозой в течение 10 минут в миксере Turbula (W.A.Bachofen, Switzerland). Затем через сито добавили натрия стеарилфумарат и полученную смесь перемешивали 2

минуты. Состав смеси дан ниже:

Частицы с покрытием	50,00%
Микрокристаллическая целлюлоза	49,85%
Натрия стеарилфумарат	0,15%

Количество смеси, равное 292 мг, соответствующее содержанию 105 мг лекарственного средства, было взвешено индивидуально для каждой таблетки на аналитических весах и вручную помещено в пресс-форму пресса с единственным пуансоном (Korsch EK 0, Germany). Прессование затем осуществляли на этом прессе с единственным пуансоном, снабженным 10-мм ровными и выпуклыми пуансонами, при максимальном усилии уплотнения 8 и 16 кН. Соответственно достигли твердости 60 и 150 Н (Schleuniger, Switzerland). Приблизительно 80% лекарственного средства было высвобождено через 1 час (фосфатный буфер с pH 6,8 при 37°C) вне зависимости от применяемого усилия уплотнения.

Формула изобретения

1. Способ приготовления гомогенной микрочастицы метопролола, при этом способ включает: обеспечение грануляционной жидкостной среды, включающей твердый метопролол; распыление грануляционной жидкостной среды в псевдооживленный слой и отбор микрочастицы с гранулометрическим составом менее 250 мкм, получая таким образом сухую, гомогенную микрочастицу, содержащую по меньшей мере 80 мас.% метопролола.

2. Способ по п.1, в котором грануляционная жидкостная среда дополнительно включает полимер и/или диспергирующий агент.

3. Способ по п.1, в котором грануляционная жидкостная среда дополнительно включает: полимер, выбираемый из группы, состоящей из водо-растворимого или водонерастворимого полимера, причем полимер составляет, по меньшей мере, 5 мас.% от массы твердого вещества, и жидкость, в которой полимер растворим.

4. Способ по п.2, в котором жидкость, в которой растворим полимер, выбирают из группы, состоящей из воды, третичного бутилового спирта, циклогексана, метилхлорида, метанола, этанола и смесей указанных веществ.

5. Способ по пп.1-4, в котором концентрация метопролола находится в интервале 90-100 мас.%.

6. Способ по любому из пп.1-5, в котором желаемый гранулометрический состав микрочастицы составляет от 50 до 100 мкм.

7. Способ по любому из пп.1-6, в котором желаемый гранулометрический состав микрочастицы составляет от 100 мкм до 200 мкм.

8. Способ по любому из пп.1-7, в котором содержание твердого вещества в грануляционной жидкостной среде составляет от 15 до 60 мас.%.

9. Способ по любому из пп.1-8, в котором содержание твердого вещества в грануляционной жидкостной среде составляет от 20 до 50 мас.%.

10. Способ по любому из пп.1-9, в котором грануляционной жидкостной средой является суспензия.

11. Способ по любому из пп.1-10, в котором грануляционной жидкостной средой является раствор.

12. Способ по любому из пп.1-11, в котором грануляционной жидкостной средой является эмульсия.

13. Способ по любому из пп.1-12, в котором метопролол находится в форме соли, выбираемой из группы, состоящей из метопролола сукцината и метопролола фумарата.

14. Способ по любому из пп.1-13, причем способ дополнительно включает нанесение на отобранную микрочастицу покрытия контролируемого высвобождения.

15. Микрочастица, приготовленная в соответствии со способом по любому из пп.1-14.

16. Гомогенная микрочастица, включающая метопролол, причем микрочастица включает по меньшей мере 80 мас.% метопролола или его соли, или одного из его энантиомеров или

его соли, в расчете на сухую массу микрочастицы, и имеет гранулометрический состав от 50 до 200 мкм.

17. Гомогенная микрочастица по п.16, причем микрочастица включает 85-100 мас.% метопролола.

5 18. Микрочастица по п.16, гранулометрический состав которой находится в интервале от 50 до 100 мкм.

19. Микрочастица по п.16, гранулометрический состав которой находится в интервале от 100 до 200 мкм.

10 20. Микрочастица по п.16, дополнительно включающая покрытие контролируемого высвобождения.

21. Микрочастица по п.16, в которой метопролол находится в форме соли, выбираемой из группы, состоящей из метопролола сукцината и метопролола фумарата.

22. Фармацевтическая композиция, включающая микрочастицу по п.16.

15 23. Применение микрочастицы по п.16 для приготовления медикамента для профилактики или лечения сердечно-сосудистого расстройства.

20

25

30

35

40

45

50