

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **65254 B1**

(51) Int.Cl.



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

A 61 K 9/50 (2006.01)

A 61 K 9/14 (2006.01)

A 61 K 9/19 (2006.01)

A 61 K 9/51 (2006.01)

A 61 K 38/00 (2006.01)

A 61 P 37/06 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 105573

(22) Заявено на 07.06.2001

(24) Начало на действие
на патента от: 19.11.1999

Приоритетни данни

(31) 60/109,202 (32) 20.11.1998 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 1 на 31.01.2002

(45) Отпечатано на 31.10.2007

(46) Публикувано в бюлетин № 10
на 31.10.2007

(56) Информационни източници:
US 5091187; US 5091188;
WO1998/007414; US 5145684;
US 5302401; US 5145684

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетел(и):

SKYEPHARMA CANADA INC., VERDUN,
QUEBEC H3E 1H4, 1000 CHEMIN DU GOLF,
ILE DES SOEURS (CA)

(72) Изобретател(и):

Indu Parikh

Verdun, Quebec

Awadhesh K. Mishra

H3E 1H8 Verdun, Quebec

Robert Donga

St-Hubert, Quebec J3Y 5H4

Michael G. Vachon

Westmount, Quebec H3Y 2X2 (CA)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

РСТ/US1999/027436, 19.11.1999

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO2000/030616, 02.06.2000

(54) БЪРЗО ДИСПЕРГИРУЕМА ТВЪРДА ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

(57) Изобретението се отнася до бързо диспергируема твърда терапевтична дозирана форма, съставена от водно неразтворимо съединение под формата на твърди частици с размери от порядъка на нанометри и микрометри, стабилизирани повърхностно с най-малко един фосфолипид. Твърдите частици са диспергирани в носител. Когато дозираната форма влезе в контакт с водна среда, носителът се разгражда напълно в продължение на по-малко от 2 min, като освобождава неразтворимия твърд продукт под формата на неагрегирани и/или неагломерирани частици. Пълнителят представлява неразтворима във вода субстанция или терапевтично активно, неразтворимо или слабо разтворимо във вода съединение, фосфолипид и евентуално най-малко един нейонен, катионен или амфипатен повърхностно активен агент и, ако е необходимо, освобождаващ агент. Средният размер на неразтворимите във вода частици в претеглен обем е $e \leq 5 \mu\text{m}$.

BG 65254 B1

10 претенции

(54) БЪРЗО ДИСПЕРГИРУЕМА ТВЪРДА ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Област на техниката

Изобретението се отнася до диспергируеми микрочастици, стабилизирани с фосфолипиди. То се отнася до състави, съдържащи неразтворими или слабо разтворими във вода частици от лекарствено средство с размер от около 0.5 до 10 микрометра и модификатор на повърхността или комбинация от такива модификатори, от които най-малко единият е фосфолипид, адсорбирани върху повърхността на споменатите частици. Съставът включва агент(и), създаващ носеща основа (носител) който е застъпен в количество, достатъчно, за да осигури изсушаване чрез замразяване и последващо освобождаване на частиците с покрита повърхност, при контакт с водна среда. Понякога малките частици с нанесено покритие на повърхността им се означават като микрокристали (в US 5,091,187 и 5,091,188), микрочастици (WO 1998/007414), наночастици (US 5,145,684; 5,302,401 и 5,145,684).

Освен това, изобретението дава методи за получаване на сухи състави от неразтворими или слабо разтворими във вода частици от лекарствено средство, съдържащи повърхностни модификатори или комбинация от такива модификатори, от които най-малко единият е фосфолипид, адсорбирани върху повърхността на споменатите частици и носител (и). Носителят е застъпен в количество, достатъчно да осигури изсушаване чрез замразяване, напр. лиофилизиране, с последващо освобождаване на частиците с покрита повърхност, при контакт с водна среда. Методът включва осъществяване на контакт на споменатите частици, покрити с фосфолипид с носителя за време и при условия, достатъчни да позволят на споменатите покрити с фосфолипид частици да бъдат изсушени чрез замразяване.

Предшестващо състояние на техниката

Слабата биоусвояемост на неразтворими във вода съединения от дълго време е проблем за фармацевтичната и диагностична промишленост. Докато от съединенията с раз-

воримост във вода по-голяма от 1% (тепл.) не се очаква да създават проблеми с биоусвояемостта, свързани с разтворимостта и абсорбцията, много нови химични видове притежават разтворимост във вода, много по-ниска от тази стойност (вижте *Pharmaceutica Dosage Forms - Tablets*, Vol. 1, page 13, Ed. H. Lieberman, Marcel Dekker, Inc, 1980). Голям брой твърде полезни съединения са отпаднали от разработка или са включени в лекарствена форма по начин, който е нежелан в други случаи, поради малката им разтворимост във вода. Много от тези съединения са нестабилни във водна среда, а някои от тях изискват разтваряне в масло, като по този начин често правят дозираната форма неприятна за приемане или дори болезнена при парентерален път на приемане. Това може да доведе до лоша съвместимост с пациента и възможни по-големи общи разходи за лечението, дължащи се на необходимо хоспитализиране. Ето защо е желателно да се разработи лекарствена форма за тези неразтворими във вода съединения, която може да бъде дозирана в най-простата възможна форма: бързо диспергируема твърда дозировка.

Съществуват много методи за получаване на бързо диспергируеми твърди дозировки на медикаменти. Традиционният подход към този проблем включва дисперсия на биологично активна съставка с фармацевтично приемливи ексципиенти, при използване на техники на смесване и/или гранулиране. Могат да бъдат използвани специфични функционални ексципиенти, познати в практиката, за да се улесни освобождаването на лекарственото средство, напр. ефервесцентни дезинтегриращи агенти, както е предложено в US 5,178,878.

Като метод за подобряване на разграждането на твърдата дозирана форма, и освобождаване по този начин на лекарственото средство, в предшестващи публикации са използвани техниките на изсушаване чрез замразяване, както е описано в US 4,371,516; 4,758,598 и 5,272,137. В допълнение, за подобни цели са използвани и техниките на сушене чрез пулверизиране, напр. в US 5,776,491, където е описано използването на полимерна съставка, разтваряща съставка и агент, създаващ основа, за получаване на състав за носител при сушене чрез пулверизиране. Този специален носител се разгражда бързо при

въвеждането му във водна среда и по този начин се освобождава лекарственото средство. Въпреки, че тези подходи дават твърди дозировки с бързо освобождаване на лекарственото средство, те страдат от голям брой недостатъци, особено при лекарствени средства, които са неразтворими или притежават малка разтворимост във вода. В тези случаи, суспензиите, съдържащи неразтворими във вода съединения са с тенденция към утаяване преди завършване на сушенето чрез замразяване или чрез пулверизиране, водещо до агрегиране на частиците и възможни нехомогенни сухи дозирани форми. Освен това, големите макромолекули на полизахаридите, които в типичния случай са декстрини, когато се използват за образуване на носител, проявяват тенденция към агломерация при възстановени, изсушени чрез замразяване суспензии на липозоми (Miyajima, 1997). Ето защо, правилният подбор и използване на захарид, образуващ носител остава деликатен и ние смятаме, че той е свързан с повърхностната физикохимична природа на разглежданата, неразтворима във вода частица.

В допълнение, суспензиите на неразтворимите във вода съединения ще бъдат подложени на нежелан растеж на размера на частиците в резултат от процеса на прекристализация на Оствалд. С цел да се скъси този процес, стабилизирани на микронизираните материали, суспендирани във водна среда, може да се постигне с използване на състави с разнообразни фармацевтично приемливи ексципиенти, познати на специалистите. Такива подходи могат да се намерят, напр. в US 5,631,023 и 5,302,401, както и в EP 0193208.

Например, US 5,631,023 описва метод за получаване на бързо разтварящи се таблетки (10 s) с използване на ксантова смола с максимално процентно съдържание 0.05% тегл. като суспендиращ и флокулиращ агент; с желатин, в който са диспергирани неразтворимите във вода лекарствени частици. Като агент против замръзване (криопротектор) е предпочетен манитол. Суспензията се изсушава чрез замразяване в форми, за да се получи твърда дозирана форма.

В US 6,302,401 е описан метод за намаляване на растежа на частиците по размер по време на лиофилизирането. Описан е състав, съдържащ частици с повърхностен модификатор,

адсорбиран върху повърхността заедно с криопротектор, като последният е в количество, достатъчно, за да се получи състав от криозащитени наночастици. Предпочетеният модификатор за повърхността е поливинилпирилодон, а предпочетеният криопротектор е въглехидрат, напр. захароза. Описани са също така методи за получаване на частици, притежаващи повърхностен модификатор, адсорбиран върху повърхността им и свързан с него криопротектор. По-специално, патентът се отнася до 5% даназол (Danazol) с 1.5% PVP (поливинилпирилодон) и захароза (2%) или манитол (1%) като криопротектори. Поради това, че са налице различни криопротектори, които действат съответно за защита на активния агент по време на лиофилизирането, често полученият твърд продукт се диспергира трудно във водна среда.

EP 0193208 описва метод за лиофилизиране на покрити с реагент латексови частици, който позволява възстановяване без агрегиране и разглежда необходимостта от включване на цитерийонен буфер, напр. аминокиселина; стабилизатор, като поливинилпирилодон или говежди албумин и криопротектор, като Декстран T10 или друг полизахарид.

Техническа същност на изобретението

Цел на представеното изобретение е подобряване на способността за диспергиране на микронизирани частици, чрез специфичен подбор на ексципиенти и методи, необходими за възстановяване на първичните частици. Същественото в този подход е възможността да се получат стабилни водни суспензии от частици с микронен и субмикронен размер от неразтворими или слабо разтворими във вода съединения. Тези частици, които са необходими за изпълнение на представеното изобретение могат да се получат съгласно методите, описани в US 5,091,187 и 5,091,188, както и в WO 1998/007414, чието цитиране е включено тук за позоваване. Накратко, неразтворими или слабо разтворими във вода съединения се диспергират във водна среда в присъствието на модифициращи повърхността агенти или на комбинация от такива агенти, от които най-малко единият е фосфолипид, адсорбиран върху повърхността им. Фрагментирани на частиците настъпва, когато гореспоменатата суспен-

зия се подложи на натоварване в резултат от начина на обработка посредством различни, известни от практиката методи, включващи, но без това да бъде ограничение: обработка с ултразвук, смилане, хомогенизиране, микрофлуидизиране и утаяване с разтворител или антиразтворител. Така получената частица се означава като микрочастица, която е дефинирана тук като твърда частица с неправилна, несферична или сферична форма, с номинален диаметър от нанометри до микрометри, върху която ще се адсорбират модифициращи повърхността агенти, от които най-малко единият е фосфолипид.

Съгласно представеното изобретение, така получената суспензия от микрочастици след това се смесва с модифициращ повърхността агент(и) и/или с агент(и), образуващи носител, които са застъпени в количество, достатъчно, за да позволи изсушаване чрез замразяване и последващо освобождаване на частиците с покрита повърхност, при контакт с водна среда. Подборът на тези съставки е такъв, че да се сведе до минимум тенденцията към агрегиране на микрочастиците при сушене. Тези агрегати се редиспергират изключително трудно поради много голямата повърхност на частиците, която благоприятства контактът, необходим за взаимодействие на частиците, което води от своя страна до получаването на неподаваща се на промени мрежа.

Често, при разработка на лекарствени форми, са необходими лекарствени частици с малки размери, с цел да се постигне максимална повърхност, биоразграждане и разтворимост. Въвеждането на подходящ агент(и), образуващ носител, при гореспомнатия метод, служи да стабилизира покритите с фосфолипид частици от лекарствено средство по време на процеса сушене чрез замразяване, както и самия получен лиофилизиран продукт, чрез подтискане склонността на частиците към агломериране или растеж.

Представеното изобретение се отнася до бързо разграждаща се твърда дозирана форма на неразтворими във вода съединения, която освобождава първичните частици, стабилизирани с един или повече модифициращи повърхността агенти, включващи фосфолипиди, без това да бъде ограничение. Като примери за някои предпочетени неразтворими във вода лекарствени средства могат да се посочат: фунгициди, имуносупресори и имуностимуланти, антивирусни агенти,

антинеоплазмени агенти, аналгетици и противовъзпалителни агенти, антибиотици, антиепилептици, анестетици, сънотворни, седативи, антипсихотични агенти, невролептични агенти, антидепресанти, анксиолитици, антиконвулсанти, антагонисти, невронблокиращи агенти, антихолинергични и холиномиметични агенти, антимукаринови и мускаринови, антиадренергични и антиаритмични, антихипертензивни агенти, хормони и хранителни вещества. Подробно описание на тези лекарствени средства може да се намери в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition 1990, Mack Publishing Co., PA. Концентрацията на неразтворимата във вода съставка във водната суспензия може да варира от 0.1% тегл. до 80% тегл., за предпочитане, между 5% тегл. и 30% тегл.

Първоначално, от неразтворимото във вода съединение се получава водна суспензия в присъствието на един или повече повърхностно стабилизиращи агенти, от които най-малко единият е фосфолипид. фосфолипидът може да бъде природен или синтетичен фосфолипид, включително следните, но без това да бъде ограничение: фосфатидил-холин, фосфатидилетанол-амин, фосфатидилсерин, фосфатидилиноистол, фосфатидилглицерол, фосфатидинова киселина, лизофосфолипиди, яйчен или соев фосфолипид или комбинация от тях. Фосфолипидът може да бъде под формата на сол, хидрогениран или частично хидрогениран, природен, полусинтетичен или синтетичен. Концентрацията на фосфолипидната съставка във водната суспензия може да варира в границите от 0.1% тегл. до 90% тегл., за предпочитане, между 0.5% тегл. и 50% тегл., а още по-добре, между 1% тегл. и 20% тегл.

Примерите за някои подходящи втори и допълнителен модифициращ повърхността агент включват: (а) природни повърхностно активни агенти, като казеин, желатин, природни фосфолипиди, трагакант, восъци, етерични смоли, парафин, акациева смола, желатин и холестерол, (б) нейонни повърхностно активни агенти като етери на мастни алкохоли с полиоксиетилен, естери на мастни киселини със сорбитан, естери на мастни киселини с полиоксиетилен, сорбитанови естери, глицерол моностеарат, полиетиленгликоли, цетилов алкохол, цетостеарилов алкохол, стеарилов алкохол, полонксамери, полонксамини, метил целулоза, хидроксицелулоза,

хидроксипропилцелулоза, хидроксипропилметилцелулоза, аморфна целулоза и синтетични фосфолипиди, (в) анионни повърхностно активни агенти, като калиев лаурат, триетаноламинстеарат, натриев лаурилсулфат, алкилполиоксипропиленови сулфати, натриев алгинат, диоктилнатриев сулфосукцинат, отрицателно заредени фосфолипиди, (фосфатидилглицерол, фосфатидил инозитол, фосфатидилсерин, фосфатидна киселина и нейните соли) и отрицателно заредени глицеролови естери, натриева карбоксиметилцелулоза и калциева карбоксиметилцелулоза, (г) катионни повърхностноактивни вещества като кватернерни амониеви съединения, бензалкониев хлорид, цетилтриметиламониев бромид и лаурилдиметилбензиламониев хлорид, (д) колоидни глини, като бентонит и веегум. Подробно описание на тези повърхностно активни вещества може да се намери в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition 1990, Mack Publishing Co., PA и в Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman et al., 1986. Концентрацията на допълнителните повърхностно активни агенти във водната суспензия може да варира между 0.1% тегл. и 90% тегл., за предпочитане, между 0.5% тегл. и 50% тегл., а още по-добре, между 1% тегл. и 20% тегл. Тези повърхностно активни вещества могат да бъдат прибавени или в началото, по време на смесването или след това, но преди сушенето чрез замразяване или може да се направи комбинация от двата процеса, в зависимост от природата, концентрацията и броя на повърхностно активните агенти.

Получената сурова дисперсия е предназначена главно да разпредели равномерно повърхностно активния агент(и) във водната среда с използване на традиционните методи на смесване, включващи раздробяване, екструзия, разбъркване и/или кавитация. За целите на представеното описание, суровата дисперсия се означава като предварителна смес (премикс).

След това предварителната смес се подлага на обработка, която улеснява фрагментирането на частиците, включваща, но без ограничение, обработка с ултразвук, смилане, хомогенизиране, микрофлуидизиране и утаяване с разтворител и антиразтворител. Времето на раздробяване може да варира в зависимост от физикохимичните характеристики на лекарственото средство, физикохимичните характеристики на

повърхностно активния агент(и) и от избрания процес на раздробяване. Например, може да се използва метод на хомогенизиране под високо налягане, за който е типично използването на съоръжение като AVP Gaulin E15, Avestin C50 MFIC или Microfluidizer M110EH. При този метод размерът на частиците в предварителната смес се намалява при налягане и температура, които не оказват значително влияние върху стабилността на лекарственото средство и/или на повърхностно активния агент(и). Подходящи са работни налягания от около 2000 psi (140 bar) до около 30 000 psi (2 100 bar), за предпочитане от около 5 000 psi (350 bar) до около 20 000 psi (1400 bar), а още по-добре от около 10 000 psi (700 bar) до около 20 000 psi (1400 bar) и работни температури от около 2°C до 65°C, по-препоръчителни са тези от около 10°C до 45°C. Обработваният флуид се прекарва през хомогенизираща камера по такъв начин, че цялата течна смес да се подложи на дискретно хомогенизиране, водещо до хомогенна суспензия от частици с микронен и субмикронен размер. Средният размер на частиците в претеглен обем на получения суспендиран терапевтичен агент е между 0.05 microm до 10 microm, за предпочитане между 0.2 microm до 5 microm, като е използван прибор на базата на лазерна светлинна дифракция, Malvern Mastersizer Microplus.

Получената хомогенна суспензия от микрочастици, стабилизирани с един или повече повърхностни модификатора, след това се смесва с образуващ носител и/или освобождаващ агент (на сухо или във воден разтвор) и след това се суши. Обемният или създаващ носител агент осигурява маса, в която се включват частиците на лекарственото средство или върху която те се задържат. Освобождаващият агент допринася за разграждане на носителя, когато влезе в контакт с водна среда. Носителите/освобождаващи агенти се подбират с цел да се създаде носител, който при сушене, ще даде бързодиспергируеми таблетки, които освобождават първичните частици при възстановяване във водна среда. Примерите за освобождаващи агенти и такива, създаващи носители включват: (а) захариди и полизахариди, като манитол, трехалоза, лактоза, захароза, сорбитол, малтоза; (б) овлажнители, като глицерол, пропиленгликол, полиетиленгликол; (в) природни или синтетични

полимери, като желатин, декстран, нишестета, поливинилпиролон, полоксамери, акрилати; (г) неорганични добавки, като колоиден силициев диоксид, триосновен калциев фосфат и (д) полимери на база целулоза, напр. микрокристална целулоза, хидроксиметилцелулоза, хидроксипропилцелулоза, метилцелулози. Образоващите носител агенти могат да се прибавят преди получаването на микронизираните частици от терапевтичния агент (получаване на лекарствена форма) или към хомогенизираната суспензия от микрочастици преди сушенето чрез замразяване. Концентрацията на агентите, образуващи носител във водната суспензия може да варира между 0.1% тегл. и 90% тегл., за предпочитане, между 0.5% тегл. и 50% тегл., а още по-добре, между 1% тегл. и 20% тегл.

Получената водна суспензия може да се изсуши, като се използват няколко от познатите от практиката методи. Сушене чрез пулверизиране, нанасяне на покритие чрез пулверизиране и сушене чрез замразяване (freeze-drying) са измежду най-често срещаните. При всеки един от примерите, цитирани в Таблица 1, като метод за сушене е използвано сушене чрез замразяване, но в никакъв случай той не е ограничаващ. Предпочетеният метод на сушене чрез замразяване представлява лиофилизиране, включващо сублимация на замразената вода от водната суспензия под понижено налягане. Леофилизирането на тази суспензия може да извърши в подходящи съдове, напр. стъклени флакони, открити тави, форми за единична доза или „на място“, пулверизиране върху носител. Като пример за лиофилизиране е даден следния метод: получената суспензия от микрочастици, съдържаща агенти, образуващи носител, се разпределя върху тави от неръждаема стомана, които се поставят върху предварително темперирани рафтове, поддържани при температура 5°C в херметична камера с регулиране на налягането. След това готовата суспензия се подлага на понижаване на температурата със скорост 5°C/min до -50°C, докато цялата суспензия се втвърди напълно. При тази процедура се използват само умерени температурни градиенти, поради енергийните загуби между различните граници (рафт-тава-течност). Като общо правило, типичното време на замразяване на 1 cm слой от разрежена водна суспензия е 40 - 90 min при -50°C. Може да се извърши също

така и замразяване извън лиофилизиращата камера посредством: (а) замразяване върху охладени плочи, напр. в тави или под формата на малки частици в барабанен охладител, (б) пускане на капки в течен азот или в друга охладена течност, (в) едновременно пулверизиране с течен CO₂ или с течен азот или (г) замразяване с циркулиращ студен въздух.

При извършване на непрекъснато сушене чрез замразяване е необходимо отделно охлаждане. Устройства, произвеждащи малки гранули чрез подаване на разтвора на капки в течен азот се предлагат в търговията като метод Cryopel® (Buchmuller and Weyermanns, 1990). Директното замразяване в лиофилизиращата камера е благоприятно, когато продуктът изисква обработка при асептични условия, каквото може да бъде случаят на получаване на сухи лекарствени форми за инжектиране.

Така получената втвърдена суспензия се поддържа при тази температура в продължение на 2 h, за да се осигури пълна кристализация. Налягането в камерата се понижава до около 5 mm жив. ст., за предпочитане до около 0.1 mm жив.ст. Сублимирането на замразената вода се извършва чрез повишаване на температурата на рафтовете на лиофилизатора до около -30°C до -10°C, след което материалът се задържа при тази температура в продължение на около 20 h, докато приключи първичният стадий на сушене. Времето на сушене зависи от редица фактори, някои от тях почти постоянни и могат да се апроксимират, като топлината на сублимиране на леда, термопроводимостта на замразената суспензия и коефициента на масов пренос. Други фактори, като температурата и налягането в камерата могат да варират значително. Температурата на рафтовете може да бъде повишена още повече, за да се извърши вторично сушене, ако се окаже необходимо, в зависимост от състава на пробата.

Готовият материал се събира след цикъла на лиофилизиране, като в камерата се създадат нормални (стайни) условия. Събраният изсушен материал може да се подложи на грубо смилане, за да се улесни обработката или операциите на смесване с други ексципиенти, необходими за получаване на крайната твърда дозирана форма. Те могат да бъдат таблетиращи помощни вещества за пресоване, плъзгащи средства за капсу-

лиране в твърди желатинови капсули или диспергиращи средства за инхалаторите със сух прах.

Агентът, образуващ носител, използван в представеното изобретение трябва да се разтвара или диспергира при контакт с водна среда и да освобождава покритите с фосфолипид частици на терапевтичния агент. При възстановяване, продуктът се превръща в суспензия, имаща същата степен на дисперсност, както на суспензията преди сушене, като за предпочитане е да съдържа не повече от 20% тегловни, още по-добре не повече от 10% тегл., а идеалното е по-малко от 1% тегл. агрегирани първични частици, установено микроскопски и по методи за определяне размера на частиците, които са добре известни на специалистите. Изненадващо се оказва, че изсушените чрез замразяване суспензии, получени съгласно представеното изобретение, могат да се съхраняват за продължителен период от време, дори при повишени температура и влага, без загуба на свойството да се диспергират отново при възстановяване, като по този начин се избягва агрегирането на частиците. Изсушените чрез замразяване суспензии, получени съгласно състава на примери 6-10 могат да се съхраняват най-малко 60 дни при стайна температура, което е показател за възможността за голям срок на съхранение, в съгласие със срока на съхранение на фармацевтичните дозирани форми.

Твърдият дозиран материал, получен съгласно представеното изобретение е определен като притежаващ свойството на бързо диспергиране. Тази характеристика се определя като времето, необходимо за пълно разграждане на изсушения чрез замразяване материал, получен от представеното изобретение, когато се постави във водна среда, както е случаят при приемане на дозираната форма в системите *in vivo*. Времето на разграждане може да се измери чрез

извършване тест *in vitro*, напр. измерване на времето за разграждане във вода при 37°C. Дозираният материал се потопява във вода без принудително разбъркване, като чрез наблюдение, се отчита времето, необходимо за пълното му диспергиране. В контекста на дефиницията „бързо“, се очаква времето на разграждане да бъде по-малко от 2 min, за предпочитане, по-малко от 30 s, а още по-добре, по-малко от 10 s.

Скоростта на разтваряне или освобождаване на активната съставка може също така да се влияе от природата на лекарственото средство и състава на микрочастиците, така че тя може да бъде бърза (5-60 s) или средна (от порядъка на 75% разграждане за 15 min) или със забавено освобождаване.

В някои случаи, визуалното микроскопско наблюдение или микроснимките със сканиращ електронен микроскоп, могат да установят наличието на агрегати от частици, обаче тези частици са с малки размери и се състоят от агрегати от първоначални частици на суспензията преди сушенето чрез замразяване. Тези агрегати се диспергират лесно при ниски енергии, напр. кратка обработка с ултразвук или физическо разбъркване и това представлява ключовата характеристика на представеното изобретение, т.е. предотвратяване на растежа на частиците и необратимо агрегиране и/или агломериране.

Примери за изпълнение на изобретението

Представеното изобретение, даващо бързодиспергируемо, твърдо лекарствено средство е илюстрирано от примерите, дадени в Таблица 1. Съставите, дадени в таблицата са в тегловни процента на базата на сух продукт. Трябва да се разбира, че носителят може да се прибави към суспензията преди етапа на хомогенизиране или преди етапа на сушене.

Таблица 1. Състав (%тегл.) и характеристики на образци от твърдите дозирани форми

No. на състава	Фосфолипиди		Доп. повърхностноактивни агенти				Активна съставка				Носител				Характеристики			
	E80	P100 H	Мугј 52	PVP 17	Na Deox	Tween 80	СуА	ITR	FEN	Тип	Кол-во	Тип	Кол-во	Тип	Кол-во	Време за разгр. (сек)	Размер част. преди лиофил. (МКМ)	Размер част. след лиофил. (МКМ)
1	-	-	-	-	-	-	33	-	-	LAC	67	-	-	-	5	10.6	13.3	
2	-	-	-	-	-	-	62.5	-	-	PVP17	37.5	-	-	-	5	10.2	17.4	
3	-	-	4.6	-	1.1	-	23	-	-	MAN	5.5	LAC	46	60	0.66	48.9		
4	23.1	-	-	-	-	-	-	76.9	-	-	-	-	-	> 2 мин	0.91	85.50		
5	-	5.6	-	-	-	5.6	-	27.8	MAN	61.0	-	-	-	10	0.97	6.73		
6	9.1	-	-	-	-	-	-	33.3	SUC	45.5	SOR	15.1	-	5	0.97	0.98		
7	11.1	-	-	-	-	-	-	27.8	TRE	33.3	LAC	27.8	-	5	1.15	1.15		
8	15.4	-	-	-	-	-	-	38.4	TRE	46.2	-	-	-	5	1.15	1.12		
9	-	8.4	4.2	-	1.0	-	21.1	-	MAN	23.2	LAC	42.1	-	15	0.92	1.33		
10	-	11.9	6.0	17.9	1.5	-	29.9	-	MAN	32.8	-	-	-	5	0.91	1.08		

Означения и забележки:

СуА = циклопорин; E80 = липоид E 80; FEN = фенофибрат; ITR = итраконазол; MAN = манитол; NaDeox = натриев дезоксихолат; P100H = фосфолипон 100H; PVP17 = поливинилпиролон; SOR = сорбитол; SUC = захароза; TRE = трехалоза

Състави 1 и 2, представени в горната таблица, илюстрират получаването от тях на разтворими частици, показвайки, че относително големия размер на частиците (около 10 μm) представлява малък проблем от гледна точка на агрегирането. Тези относително големи частици се получават лесно чрез традиционните техники за раздробяване. Обаче, с цел да се повлияе забележимо върху биоусвояемостта, се изискват частици, чиито размер е по-малък с порядък. Такива частици могат да се получат съгласно методите, описани в US 5,091,187 и 5,091,188 като микрокристали; WO 1998/007414 като микрочастици и съгласно US 5,145,684; 5,302,401 и 5,145,684 като нанокристали. Именно частиците на тези състави изискват специфичен подбор на ексципиенти и работни условия с цел да се получи оригинална суспендираща се частица. Примери 3 до 5 показват, че някои състави от микрочастици не се възстановяват благоприятно, когато се използват традиционните криопротектори при сушене чрез замразяване, като лактоза или PVP17, както е описано в US 5,302,401. При тези примери се образуват големи агрегати, съставени от слепени първични частици.

Примери 6 до 10 показват, че оригиналната частица на суспензията лесно и бързо се възстановява при разтваряне на изсушения прах, без да е необходимо допълнително разбъркване. Тези примери изискват внимателен подбор на носителя, който може да играе също така и роля на криопротектор, както и на овлажнител. Такива са трехалоза в състав 8 и манитол в състав 10.

Съответно, когато един носител не е подходящ, както е в случая със захарозата, съставът може да включва смес от носители, подобрани от фармацевтично приемливи агенти, като захароза, трехалоза, манитол, сорбитол или лактоза. Съставите на примери 6, 7 и 9 показват този тип състав. Профилите за разпределение на частиците по размер на база претеглен обем на фенофибратния състав 6 са показани съответно на фиг. 6 и 7 преди и след етапа лиофилизиране/възстановяване. Този пример демонстрира идеалният сценарий, при който не настъпва промяна в разпределението на частиците по размер след лиофилизирането и възстановяването.

Без претенции за предлагане на някакво специално теоретично обяснение, може да се предположи, че компонентите на сместа за но-

сител могат да играят едновременно ролята на инхибитор на растежа на частиците при лиофилизиране/възстановяване посредством един или повече механизми, включващи криозащита, овлажняващо действие, способност за диспергиране и др.

Тези критерии са изненадващо важни съображения, когато се прави опит да се получи суспензия от неагрегирали частици след възстановяване на суха дозирана форма, включваща фосфолипид като един от повърхностните стабилизатори.

В допълнение към съставите на примерите, дадени по-горе, лекарствените форми на представеното изобретение могат да съдържат допълнително подходящи количества от рН-буферизиращи соли и рН-настройващи агенти като натриев хидроксид и/или фармацевтично приемливи киселини. На специалистите по химия на фосфолипидите е известно, че при рН по-малко от 4 и по-високо от 10, фосфолипидната молекула претърпява силна хидролиза. Следователно, рН на суспензията обикновено трябва да се поддържа в тези граници преди хомогенизирането. Ако е необходимо, рН може да се пренастрои преди етапа сушене.

Докато изобретението и примерите са описани във връзка с това, което е прието за най-практично в предпочетено изпълнение, трябва да се разбира, че изобретението не се ограничава до описаните изпълнения, а обратно, то е предназначено да обхване различни модификации и еквивалентни подреждания, включени също така в духа и обсега на действие на последващите патентни претенции.

Патентни претенции

1. Бързо диспергируема твърда лекарствена форма, съставена от неразтворимо във вода съединение под формата на твърди частици с размери от порядъка на нанометри и микрометри, чиято повърхност е стабилизирана с един или повече повърхностни модификатора, от които най-малко един е фосфолипид; твърдите частици са диспергирани в носител, евентуално включващ също така и освобождаващ агент, които образуват при изсушаване терапевтична дозирана форма, която при контакт с водна среда системата носител/освобождаващ агент, се разгражда напълно в продължение на по-малко от

2 min, освобождавайки по този начин неразтворимия във вода твърд продукт под формата на частици, които са неагрегирани и/или неагломерирани.

2. Бързо диспергируема твърда дозирана форма, съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че неразтворимата във вода твърда съставка, под формата на частици представлява в основата си състав на неразтворима във вода субстанция, включваща частици от терапевтично полезно неразтворимо или слабо разтворимо във вода съединение, фосфолипид и евентуално също така най-малко един нейонен, анионен, катионен или амфипатен повърхностноактивен агент, при което средния размер на частиците в претеглен обем на неразтворимите във вода частици е 5 μm или по-малък.

3. Бързо диспергируема твърда дозирана форма, съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че съставката, изграждаща системата носител/освобождаващ агент е избрана от: захариди, полизахариди, овлажнители, природни или синтетични полимери, неорганични добавки или полимери на целуозна основа.

4. Бързо диспергируема твърда дозирана форма, съгласно претенция 3, характеризираща се с това, че полиалкохола, захарида или полизахарида са манитол, трихалоза, лактоза, захароза, сорбитол, дентроза, мулодекстроза или малтоза.

5. Бързо диспергируема твърда дозирана форма, съгласно претенция 3, характеризираща

се с това, че овлажнителят е глицерол, пропиленгликол или полиетиленгликол.

6. Бързо диспергируема твърда дозирана форма, съгласно претенция 3, характеризираща се с това, че природният или синтетичен полимер е желатин, декстран, нишестета, поливинилпиролидон, полуксамер или акрилат.

7. Бързо диспергируема твърда дозирана форма, съгласно претенция 3, характеризираща се с това, че неорганичната добавка е колоиден силициев диоксид или триосновен калциев фосфат.

8. Бързо диспергируема твърда дозирана форма, съгласно претенция 3, характеризираща се с това, че полимерът на целуозна основа е микрокристална целулоза, хидроксиметилцелулоза, хидроксипропилцелулоза или метилцелулоза.

9. Бързо диспергируема твърда дозирана форма, съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че времето за разграждане във водна среда е по-малко от 2 min, за предпочитане, по-малко от 60 s, още по-препоръчително, по-малко от 20 s и най-добре, по-малко от 10 s.

10. Бързо диспергируема твърда дозирана форма, съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че съдържа освен това ефервесцентен агент, свързващ агент, ароматизатор, полимерно покритие върху външната повърхност на дозираната форма, оцветител или комбинация от тях.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: М. Станкова

Редактор: Р. Георгиева

Пор. № 63758

Тираж: 40 СР