



(19) **UA** (11) **80 652** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200609196, 19.08.2006

(24) Дата начала действия патента: 10.10.2007

(30) Приоритет: 20.11.1998 US 60/109,202

(46) Дата публикации: 10.10.2007А61К 9/14
20060101СFI20070115ВНUA А61К
9/19 20060101СLI20070115ВНUA

(72) Изобретатель:

Парих Инду, СА,
Мишра Авадеш К., СА,
Донга Роберт, СА,
Вашон Майкл, СА

(73) Патентовладелец:

СКАЙФАРМА КЭНАДА ИНК., СА

(54) СПОСОБ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ДОЗИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ БЫСТРОГО
ДИСПЕРГИРОВАНИЯ И ДОЗИРОВАННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу изготовления твердой дозированной лекарственной формы быстрого диспергирования, способной образовывать стойкую суспензию без необратимой агрегации, агломерации или увеличения частиц, который включает стадии: а) изготовления водной суспензии в присутствии фосфолипида, причем концентрация фосфолипида в водной суспензии лежит в границах от, приблизительно, 0,1 % (мас.) до, приблизительно, 90 % (мас); б) подвергания водной суспензии процессу фрагментации частиц; с) смешивания однородной суспензии, полученной на стадии б), из, по крайней мере, двумя способами к быстрому диспергированию матрицеобразующими наполнителями/разрыхляющими веществами; d) высушивания полученной смеси с получением

твердого материала; е) факультативное грубое измельчение и смешивание указанного твердого материала с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами для получения высушенного порошка; f) формирования указанного твердого материала или высушенного порошка в твердую дозированную лекарственную форму лекарственного вещества, а также дозированной формы, полученной данным способом.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 16, 10.10.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **80 652** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200609196, 19.08.2006

(24) Effective date for property rights: 10.10.2007

(30) Priority: 20.11.1998 US 60/109,202

(46) Publication date: 10.10.2007A61K 9/14
20060101CFI20070115BHUA A61K
9/19 20060101CLI20070115BHUA

(72) Inventor:

Parikh, Indu, CA,
Mishra, Awadhesh K., CA,
Donga, Robert, CA,
Vachon, Michael G., CA

(73) Proprietor:

SKYEPHARMA CANADA INC., CA

(54) **METHOD OF THE PREPARATION OF DOSED MEDICINAL FORM OF FAST DISPERGATION AND DOSED MEDICINAL FORM**

(57) Abstract:

An invention relates to the method of preparation of the solid dosed medicinal form of fast dispergation capable to form a stable suspension without nonreversible aggregation, agglomeration or augmentation of particles which includes the next stages: a) a manufacturing of an aqueous suspension at the presence of a phospholipid with the density of phospholipid in an aqueous suspension is in the limit of 0.1 w/w %, approximately, up to 90 w/w %, approximately; b) exposing of the aqueous suspension to the particles fragmentation process; c) blending of a homogeneous suspension obtained in the b) stage, from at least, two capable to fast dispergation matrixformed filling agents / by loosening

substances; d) drying of obtained mixture with obtaining of a solid material; e) a facultative coarse refinement and blending of the indicated solid material with one or several pharmaceutically accepted excipients for a dried powder obtaining; f) forming the said solid material or the dried powder into the solid dosed medicinal form of medicinal substance, and also of dosed form obtained by the method.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 16, 10.10.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **80 652** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
a200609196, 19.08.2006

(24) Дата набуття чинності: 10.10.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 20.11.1998 US 60/109,202

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 10.10.2007A61K 9/14
20060101CFI20070115BNUA A61K
9/19 20060101CFI20070115BNUA

(72) Винахідник(и):
Паріх Інду, СА,
Мішра Авадеш К., СА,
Донга Роберт, СА,
Вашон Майкл Дж., СА

(73) Власник(и):
СКАЙФАРМА КЕНАДА ІНК., СА

(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ДОЗОВАНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ШВИДКОГО ДИСПЕРГУВАННЯ І
ДОЗОВАНА ЛІКАРСЬКА ФОРМА

(57) Реферат:

Винахід належить до способу виготовлення
твердої дозованої лікарської форми швидкого
диспергування, здатної утворювати стійку
суспензію без необоротної агрегації, агломерації
або збільшення частинок, який включає стадії: а)
виготовлення водної суспензії у присутності
фосфоліпиду, причому концентрація фосфоліпиду у
водній суспензії лежить у межах від приблизно 0,1
% (мас.) до приблизно 90 % (мас); б) піддання
водної суспензії процесу фрагментації частинок;
с) змішування однорідної суспензії, одержаної на
стадії б), із щонайменше двома здатними до

швидкого диспергування матрицетвірними
наповнювачами/розпушувальними речовинами; d)
висушування одержаної суміші з одержанням
твердого матеріалу; е) факультативне грубе
подрібнення та змішування згаданого твердого
матеріалу з одним або декількома фармацевтично
прийнятими допоміжними речовинами для
одержання висушеного порошку; f) формування
згаданого твердого матеріалу або висушеного
порошку у тверду дозовану лікарську форму
лікарської речовини, а також дозованої форми,
одержаної цим способом.

Опис винаходу

Цей винахід стосується композицій, які містять нерозчинні або погано розчинні у воді частинки лікарського засобу розміром від приблизно 0,05 мкм до 10 мкм, на поверхні яких є адсорбована поверхнево-модифікувальна речовина або комбінація речовин, з яких щонайменше одна є фосфоліпідом. Композиція містить матрицетвірну речовину або речовини, які присутні в кількості, достатній для уможливлення сублімаційного сушіння та подальшого вивільнення частинок лікарського засобу з поверхневим покриттям при контакті з водним середовищем. Дрібні частинки з поверхневим покриттям іноді називають мікрочастинками [в патентах США №5,091,187 та №5,091,188], мікрочастинками [в заявці WO 98/07414], наночастинками [в патентах США 5,145,684 і 5,302,401].

Крім того, цей винахід пропонує способи виготовлення сухих композицій нерозчинних або погано розчинних у воді частинок лікарського засобу, на поверхні яких є адсорбована поверхнево-модифікувальна речовина або комбінація речовин, з яких щонайменше одна є фосфоліпідом, з матрицетвірною речовиною (речовинами). Матрицетвірна речовина або речовини є присутніми в кількості, достатній для уможливлення сублімаційного сушіння, наприклад, шляхом ліофілізації, з подальшим вивільненням частинок лікарського засобу з поверхневим покриттям при контакті з водним середовищем. Спосіб включає введення зазначених частинок із фосфоліпідним покриттям у контакт з матрицетвірною речовиною (речовинами) на проміжок часу та за умов, які достатні для уможливлення сублімаційного сушіння частинок лікарського засобу з фосфоліпідним покриттям.

Погана біодоступність нерозчинних у воді сполук вже давно спричиняє утруднення в промисловості лікарських та діагностичних засобів. В той час як стосовно до сполук, які розчиняються у воді в кількості більш ніж 1 масова частка на 100 об'ємів, виникнення будь-яких проблем біодоступності та поглинання, пов'язаних із розчинністю, не очікується, багато нових хімічних сполук мають розчинність у воді значно меншу від цього значення [див. монографію "Дозовані лікарські форми" під ред. Х.Ліберман (Pharmaceutical Dosage Forms - Tablets, Vol.1, page 13, Ed. by H.Liebermann, Marcel Dekker, Inc., 1980)]. Внаслідок поганої розчинності у воді багато дуже корисних сполук залишені поза увагою або їх вводять у лікарські форми, в інших відношеннях небажані. Значна кількість цих сполук нестійка у водних середовищах] а деякі вимагають розчинення в оліях, що часто призводить до неприємних відчуттів при прийманні дозованих лікарських форм або навіть до болісних відчуттів при вживанні їх парентеральними способами. Це може призвести до незгоди пацієнта на лікування і потенційно до підвищення загальних витрат на лікування внаслідок госпіталізації, які не є необхідними. Тому бажано розробити для цих нерозчинних у воді сполук таку лікарську форму, яку можна дозувати у найпростіший можливий спосіб, а саме тверду дозовану форму швидкого диспергування.

Відомо багато способів виготовлення твердих дозованих лікарських засобів швидкого диспергування. До традиційних способів вирішення цієї проблеми належать диспергування біологічно активного інгредієнта з фармацевтично прийнятними домішками з використанням змішування та/або гранулювання. Для сприяння вивільненню лікарського засобу можна використовувати відомі специфічні функціональні домішки, наприклад, газоутворювальні розпушувальні речовини, [як описано в патенті США №5,178,878].

Відоме застосування способів сублімаційного сушіння для поліпшення розпадання твердих дозованих форм із метою вивільнення лікарського засобу, як [описано в патентах США №4,371,516; №4,758,598; №5,272,137]. Крім того, для аналогічної мети використовували способи розпилювального сушіння, як, [наприклад, у патенті США №5,776,491], де описано застосування полімерного компонента, солюбілізувального компонента та наповнювача як матрицетвірної композиції при розпилювальному сушінні. Ця дисперсна матриця швидко розпадається при введенні у водне середовище і вивільняє лікарський засіб. Хоч такі способи дозволяють одержати тверді дозовані лікарські форми зі швидким вивільненням лікарського засобу, вони мають численні вади, зокрема, у випадках, коли лікарські засоби нерозчинні або погано розчинні у воді. В таких випадках суспензії сполук, нерозчинні у воді, схильні до осадження ще перед завершенням сублімаційного сушіння або розпилювального сушіння, що призводить до агрегації частинок і потенційно до неоднорідності сухої дозованої форми. Крім того, великі макромолекули полісахаридів, типовим прикладом яких є декстрини, в разі їх використання для утворення матриць сприяють агломерації у відновлених сублімаційно висушених суспензіях ліпосом (Міяджима (Miyajima), 1997). Тому належний добір та застосування сахаридних матрицетвірних речовин залишаються утрудненими; на нашу думку, це пов'язане з фізико-хімічною природою розгляданої частинки, нерозчинної у воді.

Крім того, суспензії нерозчинних у воді сполук схильні до небажаного збільшення розмірів частинок внаслідок процесу визрівання, дослідженого Оствальдом. З метою уникнення цього процесу стабілізацію таких високодисперсних матеріалів, суспендованих у водному середовищі, можна здійснити, використовуючи композиції різноманітних фармацевтично прийнятних домішок, відомих обізнаним фахівцям. Такі способи можна знайти, наприклад, у спільно переданих [патентах США №5,631,023 і №5,302,401 та в європейському патенті EP 0193208].

Наприклад, [в патенті США №5,631,023] розкрито спосіб приготування швидкорозчинних (10с) таблеток із використанням ксантанової камеді у кількості щонайбільше 0,05%(мас.) як суспендувальну та флокулювальну речовину з желатином, в якому дисперговано нерозчинні у воді частинки лікарського засобу. Як кріопротектор переважно використовують маніт. Суспензію сушать сублімаційним способом у формах для лиття, і одержують тверду дозовану лікарську форму.

[В патенті США №5,302,401] описано спосіб запобігання зростанню розмірів частинок під час ліофілізації. Патент розкриває композицію, яка містить частинки, на поверхні яких адсорбований поверхневий модифікатор

разом із кріопротектором, причому останній присутній у кількості, достатній для утворення композиції наночастинок із кріопротектором. Поверхневим модифікатором, якому віддається перевага, є полівінілпіролідон (ПВП), а кріопротектором, якому віддається перевага - вуглевод, такий як сахароза. Описані також способи виготовлення частинок із поверхневим модифікатором, адсорбованим на поверхні, і кріопротектором, з'єднаним із нею. Конкретно в патенті вказано на 5% даназолу (Danasol) з 1,5% ПВП і сахарозою (2%) або манітом (2%) як кріопротектором. Однак, незважаючи на можливість застосування різноманітних кріопротекторів, які ефективно захищають активну речовину під час ліофілізації, повторне диспергування одержуваного твердого продукту у водних середовищах часто виявляється утрудненим.

[У патенті EP 0193208] описано спосіб ліофілізації покритих реагентом частинок латексу для уможливлення відновлення без агрегації і обговорюється необхідність введення цвітер-іонної буферної сполуки, такої як амінокислота, стабілізатора, такого як ПВП або бичачий альбумін, і кріопротектора, такого як декстран (Dextran T10) або інший полісахарид.

Цей винахід спрямовано на поліпшення диспергувальної здатності високодисперсних частинок шляхом цілеспрямованого добору дошук та методичних принципів, необхідних для вивільнення первинних частинок. Характерною ознакою цього підходу є можливість виготовлення стійких водних суспензій частинок нерозчинних або погано розчинних у воді сполук, які мають мікронний або субмікронний розмір. Такі частинки, необхідні для використання цього винаходу, можна приготувати згідно зі способами, розкритими [в патентах США №5,091,187 та №5,091,188, а також в міжнародній заявці WO 98/07414], відомості з яких включено до даного опису шляхом посилання. Згідно із загальними рисами винаходу, нерозчинні або погано розчинні у воді сполуки диспергують у водному середовищі у присутності адсорбованих на їх поверхні поверхнево-модифікувальних речовин або комбінацій речовин, із яких щонайменше одна є фосфоліпідом. Коли вищезгадану суспензію піддають напруженню шляхом оброблення різноманітними відомими в техніці способами, до яких належать ультразвукове оброблення, розмелювання, гомогенізація, мікрофлюїдізація і осадження протирозчинниками й розчинниками (але не тільки ці способи), відбувається фрагментація частинок. Одержані таким чином частинки позначені терміном "мікрочастинки", який означає тверді частинки неправильної, несферичної або сферичної форми, номінальний діаметр яких становить від кількох нанометрів до кількох мікрометрів і на яких адсорбована щонайменше одна поверхнево-модифікувальна речовина, причому одною із таких речовин є фосфоліпід.

Згідно з цим винаходом одержану таким чином суспензію мікрочастинок додатково змішують із поверхнево-модифікувальною речовиною (речовинами) та/або матрицетвірною речовиною (речовинами), присутніми в кількості, достатній для уможливлення сублімаційного сушіння та подальшого вивільнення частинок лікувального засобу з покриттям при контакті з водним середовищем. Добір цих компонентів сприяє зведенню до мінімуму тенденції мікрочастинок до агрегації під час сушіння. Такі агрегати надзвичайно важко піддаються повторному диспергуванню внаслідок дуже значної питомої площі поверхні частинок, яка спрощує контакт частинок та їх взаємодію з необоротним утворенням ґраток.

Малі розміри частинок лікарських засобів часто необхідні при розробленні рецептур лікарських форм із метою збільшення до можливого максимуму площі поверхні, біодоступності та розчинення. Введення відповідної матрицетвірної речовини (речовин) у вищезазначений процес призначено для стабілізації частинок лікарського засобу з фосфоліпідним покриттям під час сублімаційного сушіння та в складі готового сублімаційно висушеного продукту шляхом пригнічення тенденції частинок до агрегації або зростання розмірів.

Цей винахід пропонує тверду дозовану лікарську форму швидкого диспергування для нерозчинних у воді сполук, яка вивільняє первинні частинки, стабілізовані одним або кількома модифікаторами поверхні, у тому числі (але не тільки) фосфоліпідами. Прикладами деяких нерозчинних у воді лікарських засобів, яким віддається перевага, є протигрибкові засоби, імунодепресивні та імуноактивувальні засоби, протівірусні засоби, протипухлинні засоби, аналгетичні та протизапалювальні засоби, антибіотики, протиепілептичні засоби, анестетики, снотворні, транквілізатори, антипсихотичні засоби, нейролептичні засоби, антидепресанти, заспокійливі засоби, протисудомні засоби, нейроноблокатори, антихолінергічні та холіноміметичні засоби, протимускаринові та мускаринові засоби, антиадренергічні та антиаритмічні засоби, антигіпертензивні засоби, гормони та поживні речовини. Детальний опис цих лікарських засобів можна знайти в [монографії "Фармацевтичні науки" Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, 1990, Mack Publ. Co., PA]. Концентрація нерозчинного у воді інгредієнта у водній суспензії може варіювати в межах від 0,1% (мас.) до 60% (мас.), перевага віддається концентраціям від 5% (мас.) до 30% (мас.).

Нерозчинну у воді сполуку спершу готують у вигляді водної суспензії в присутності одної або кількох поверхнево-стабілізувальних речовин, з яких принаймні одна є фосфоліпідом. Фосфоліпід може являти собою будь-який природний або синтетичний фосфоліпід, в тому числі (але не тільки) фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, фосфатидилінозит, фосфатидилгліцерин, фосфатидилову кислоту, лізофосфоліпіди, яєчний або соєвий фосфоліпід чи їх комбінацію. Фосфоліпід може бути в сольовій або несольовій формі, гідрованим або частково гідрованим, природним, напівсинтетичним або синтетичним. Концентрація фосфоліпідного компонента у водній суспензії може варіювати в межах від 0,1% (мас.) до 90% (мас.), перевага віддається концентраціям від 0,5% (мас.) до 50% (мас.), а більша перевага - від 1% (мас.) до 20% (мас.).

Прикладами деяких придатних других та додаткових модифікаторів поверхні є: (а) природні поверхнево-активні речовини, такі як казеїн, желатин, природні фосфоліпіди, трагант, воски, смоли, що розчиняються в шлунку, парафін, гуміарабік та холестерин; (б) неіонні поверхнево-активні речовини, такі як прості ефіри поліоксіетилену з жирними спиртами, складні ефіри жирних кислот і сорбіту, складні ефіри жирних кислот і поліоксіетилену, складні ефіри сорбіту, моностеарат гліцерину, поліетиленгліколі, цегіловий спирт,

цетостеариловий спирт, стеариловий спирт, полоксамери, полаксаміни, метилцелюлоза, гідроксицелюлоза, гідроксипропіл целюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, некрystalічна целюлоза та синтетичні фосфоліпіди; (с) аніонні поверхнево-активні речовини, такі як лаурилсульфат натрію, триетаноламінстеарат, лаурилсульфат натрію, сульфати алкілполіоксіетилену, альгінат натрію, діоктилсульфосукцинат натрію, негативно заряджені фосфоліпіди (фосфатидилгліцерин, фосфатидилінозит, фосфатидилсерин, фосфатидилова кислота та їхні солі) і негативно заряджені складні ефіри гліцерину, натрієва карбоксиметилцелюлоза та кальцієва карбоксиметилцелюлоза; (d) катіонні поверхнево-активні речовини, такі як четвертинні амонієві сполуки, хлористий бензалконій, бромистий цетилтриметиламоній та хлористий лаурилдиметил бензил амоній; (e) колоїдні глини, такі як бентоніт і вітам. Детальний опис цих поверхнево-активних речовин можна знайти [в монографіях "Фармацевтичні науки" (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, 1990, Mack Publ. Co., PA) та "Теорія і практика промислової фармації" (Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lechman et al., 1986)]. Концентрація додаткових поверхнево-активних речовин у водній суспензії може варіювати в межах від 0,1% (мас.) до 90% (мас.), перевага віддається концентраціям від 0,5% (мас.) до 50% (мас.), а більша перевага - від 1% (мас.) до 20% (мас.). Ці поверхнево-активні речовини можна додавати або спочатку, під час приготування суміші, або після оброблення, перед сублімаційним сушінням, або ж обома способами, залежно від природи, концентрації та числа поверхнево-активних речовин.

Одержана груба суспензія призначена, головним чином, для розподілу поверхнево-активної речовини (речовин) у водному середовищі з використанням традиційних способів змішування, в тому числі зсуву, екструзії, перемішування та/або кавітації. Для цілей цього опису груба дисперсія буде позначатися терміном "премікс".

Потім премікс піддають процесу, який сприяє фрагментації частинок, в тому числі (але не тільки) ультразвуковому обробленню, розмелюванню, гомогенізації, мікрофлюїдизації та осадженню протирозчинниками й розчинниками. Тривалість подрібнення може варіювати залежно від фізико-хімічних характеристик лікарського засобу, фізико-хімічних характеристик поверхнево-активної речовини (речовин) та вибраного способу подрібнення. Наприклад, можна застосувати процес гомогенізації під високим тиском, в якому в типових випадках використовують обладнання типу APV Gallin E15, Avestin C50 або MFIC Microfluidizer M110EH. В цьому процесі розміри частинок преміксу зменшують під тиском і при температурі, які суттєво не погіршують стабільність лікарської сполуки та/або поверхнево-активної речовини (речовин). Придатні значення тиску при обробленні становлять від приблизно 2000 фунтів на кв. дюйм до приблизно 30000 фунтів на кв. дюйм (140-2100 кг/см²), перевага віддається значенням від приблизно 5000 фунтів на кв. дюйм до 20000 фунтів на кв. дюйм (350-1400 кг/см²), а більша перевага - від приблизно 10000 фунтів на кв. дюйм до 18000 фунтів на кв. дюйм (700-1260 кг/см²), а робочої температури - у межах від приблизно 2°C до 65°C, більша перевага віддається значенням від 10°C до 45°C. Рідина, яка піддається обробленню, циркулює через гомогенізаційну камеру таким чином, щоб забезпечувалося піддання всієї рідини дискретній гомогенізації з одержанням однорідної суспензії частинок мікронного або субмікронного розміру. Середній зважений розмір частинок суспендованої лікарської сполуки лежить у межах від 0,05 мкм до 10 мкм, перевага віддається розмірам від 0,2 мкм до 5 мкм при використанні для вимірювання приладу тину Malvern Mastersizer Microplus, оснований на принципі дифракції світла лазера.

Одержану однорідну суспензію мікрочастинок, стабілізованих одним або кількома модифікаторами поверхні, змішують потім із матрицетвірними наповнювачами та/або розпушувальними речовинами (в сухому вигляді або у вигляді водного розчину), після чого висушують. Наповнювач або матрицетвірна речовина створює масу, в яку включені або в якій утримуються частинки лікарського засобу. Розпушувальна речовина сприяє розпаданню матриці при контакті її з водними середовищами. Наповнювачі/розпушувальні речовини обирають із метою одержання несучої матриці, яка після висушування утворює таблетки швидкого диспергування, які вивільнюють основні частинки при відновленні у водному середовищі. Прикладами матрицетвірних/розпушувальних речовин є (a) сахариди й полісахариди, такі як маніт, трегалоза, лактоза, сахароза, сорбіт, мальтоза; (b) змочувальні речовини, такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь; (c) природні або синтетичні полімери, такі як желатин, декстран, крохмалі, полівінілпіролідон, полоксамери, акрилати; (d) неорганічні домішки, такі як колоїдний діоксид кремнію, трикальційфосфат; і (e) полімери на основі целюлози, такі як мікрокрystalічна целюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, метилцелюлози. Матрицетвірні речовини можна додавати перед одержанням високодисперсних частинок лікарського засобу (одержання композиції) або до однорідної суспензії мікрочастинок перед сублімаційним сушінням. Концентрація матрицетвірних речовин у водній суспензії може варіювати в межах від 0,1% (мас.) до 90% (мас.), перевага віддається концентраціям від 0,5% (мас.) до 50% (мас.), а більша перевага - від 1% (мас.) до 20% (мас.).

Приготовану водну суспензію можна висушити із застосуванням різноманітних способів, добре відомих у техніці. До найбільш поширених способів належать розпилювальне сушіння, нанесення покриття розпилюванням і сублімаційне сушіння. У всіх прикладах, наведених у таблиці 1, було використано сублімаційне сушіння, але це жодним чином не слід розглядати як обмеження винаходу. Способом сублімаційного сушіння, якому віддається перевага, є ліофілізація, яка включає сублімацію замерзлої води із середовища водної суспензії під зниженим тиском. Ліофілізацію цієї суспензії можна виконувати у відповідних контейнерах, наприклад, у склянках, на відкритих піддонах (деках), у формах для відливання дозованих одиниць, або шляхом наповнювання in situ на несучу матрицю. Згідно з одним із прикладів процесу ліофілізації, приготовану суспензію мікрочастинок, яка містить матрицетвірні речовини, розподіляють по піддонах з неіржавіючої сталі, які розміщують на попередньо доведених до рівноважної температури 5°C полицях у герметичній камері з

регульованим тиском. Потім знижують температуру суспензії до мінус 50°C зі швидкістю 5°C/хв. до повного затвердіння середовища суспензії. В цьому процесі використовують помірні градієнти температури у зв'язку зі втратами енергії на різних поверхнях контакту (полиця-піддон-рідина). Як правило, типове значення тривалості замерзання шару розбавленої водної суспензії товщиною 1см при температурі мінус 50°C лежить у межах від 40хв. до 90хв. Заморожування можна виконувати також і поза ліофілізаційною камерою шляхом (а) заморожування на охолоджуваних поверхнях, наприклад, у піддонах або у вигляді дрібних частинок на барабанному охолоджувачі; (б) капання у рідкий азот або в іншу охолоджувальну рідину; (с) розпилення спільно з рідким CO₂ або рідким азотом; або (д) заморожування циркулюючим холодним повітрям.

Роздільне охолодження необхідне для виконання безперервного сублімаційного сушіння. Обладнання для одержання дрібних гранул шляхом капання розчину у рідкий азот випускається промисловістю для здійснення процесу Sugeel® (Бухмуллер і Вейерманс - Buchmuller and Weyermann s, 1990). Заморожування безпосередньо в ліофілізаційній камері має певні переваги у випадках, коли продукт вимагає перероблення в асептичних умовах, наприклад, при виготовленні сухих композицій для ін'єкцій.

Одержану таким чином затверділу суспензію витримують при згаданій температурі протягом 2год. для забезпечення повної кристалізації. Знижують тиск в камері до приблизно 5мм рт.ст., перевага віддається тиску приблизно 0,1мм рт.ст. Сублімацію замерзлої води забезпечують шляхом підвищення температури полиць ліофілізатора до значення від приблизно мінус 30°C до приблизно мінус 10°C і витримування матеріалу при цій температурі протягом приблизно 20год. до завершення первинної стадії сушіння. Тривалість сушіння залежить від багатьох факторів, деякі з них досить постійні і можуть бути приблизно визначені, наприклад, теплота сублімації льоду, теплопровідність замерзлої суспензії та коефіцієнт масопередачі. Інші фактори, такі як температура або тиск у камері, можуть варіювати в широких межах. Температуру полиць в разі необхідності можна додатково підвищувати з метою здійснення вторинного висушування, залежно від складу композиції.

Матеріал видаляють із циклу ліофілізації після повернення камери до умов навколишнього середовища.

Зібраний висушений матеріал можна піддати грубому подрібненню для спрощення подальшого змішування з додатковими домішками, необхідними для одержання бажаних твердих дозованих форм. До цих домішок належать, наприклад, допоміжні речовини для прасування таблеток, змащувальні речовини для фасування у тверді желатинові капсули або диспергатори для інгаляції сухого порошку.

Матрицетвірна речовина, використовувана у цьому винаході, має розчинятися або диспергуватися при контакті з водним середовищем і вивільняти частинки лікарської сполуки з фосфоліпідним покриттям. Після такого відновлення продукт знов утворює суспензію з такою самою дисперсністю, як у попередньо висушеної суспензії, при цьому перевага віддається вмісту агрегованих первинних частинок не більше 20% (мас.), більша перевага - не більше 10% (мас.); в ідеальному випадку цей вміст має бути менше 1% (мас.) за результатами вимірювань розмірів частинок та мікроскопічних досліджень способами, відомими в техніці. Несподівано виявлено, що висушену сублімаційним способом суспензію, виготовлену згідно з цим винаходом, можна зберігати протягом тривалого часу навіть при високій температурі й вологості без втрати її здатності до повторного диспергування при відновленні; таким чином, агрегація частинок у ній практично не має місця. Висушені сублімаційним способом суспензії, приготовані згідно з Прикладами 6-10, наведеними нижче, можна зберігати протягом щонайменше 60 днів при кімнатній температурі, що вказує на можливість тривалого зберігання, узгодженого з термінами придатності дозованих лікарських форм.

З'ясовано, що твердий дозований матеріал, виготовлений згідно з цим винаходом, має характеристики матеріалу швидкого диспергування. Ця характеристика визначається як час, потрібний для повного розпадання висушеної сублімаційним способом маси, виготовленої згідно з цим винаходом, під дією водного середовища, відповідно до явищ, які мають місце in vivo при введенні дозованої форми в організм. Час розпадання: можна вимірювати шляхом дослідження in vitro, наприклад, спостерігаючи за розпаданням у воді при 37 °C. Дозовану форму матеріалу занурюють у воду без примусового перемішування і фіксують час, потрібний для повного диспергування матеріалу. Термін "швидкий" стосовно до диспергування означає, що час розпадання не перевищує 2хв., перевага віддається часу розпадання менше ніж 30с, а найбільша перевага - менше ніж 10с.

Швидкість розчинення або вивільнення активного інгредієнта залежить також від природи лікарської сполуки та складу мікрочастинки, так що вивільнення може бути швидким (5-60с), помірним (порядку 75% розпадання протягом 15хв.) або повільним чи затриманим.

В деяких випадках візуальні спостереження під мікроскопом або сканувальна електронна мікроскопія можуть виявити присутність агрегатів частинок, однак ці частинки мають незначний розмір і складаються з агрегатів вихідних частинок суспензії, які утворилися до сублімаційного сушіння. Такі агрегати легко піддаються диспергуванню при незначних зусиллях, наприклад, при короткочасному ультразвуковому обробленні або фізичному перемішуванні і, таким чином, ілюструють основну ознаку цього винаходу, тобто запобігання росту частинок та необоротній агрегації та/або агломерації.

Приклади

Цей винахід твердої лікарської форми швидкого диспергування ілюстровано прикладами, зведеними в Таблицю 1. Склади композицій у таблиці показано в масових процентах відносно сухого продукту. Мається на увазі, що наповнювач можна додавати до суспензії перед стадією гомогенізації або перед стадією сушіння.

Таблиця 1. Склад (% мас.) і характеристики прикладів твердих дозованих форм

№	Фосфоліпід		Додаткові поверхнево-активні речовини				Активний інгредієнт			Наповнювач				Характеристики		
	E80	P100 H	Myr 52	PVP 17	NaD eox	Tween 80	SyA	ITR	FEN	Тип	Кількість	Тип	Кількість	Час розпадання, с	Розмір частинок до ліофілізації, мкм	Розмір частинок після ліофілізації, 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 min	0,91	85,50
5	-	5,6	-	-	-	5,8	-	-	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

Абревіатури та позначення: SyA=циклоспорин; E80=продукт Lipoid E80; FEN=фенофібрат; ITR=ітраконазол; MAN=маніт; NaDeox=деоксиколат натрію; P100H=продукт Phospholipon 100H; PVP17=полівінілпіролідон; SOR=сорбіт; SUC=сахароза; TRE=трегалоза

Приклади 1 і 2 у вищенаведеній таблиці свідчать, що з відповідних композицій одержано придатні для відновлення дисперсні матеріали, і що порівняно великі розміри частинок (приблизно 10 мкм) не викликають ускладнень, пов'язаних з агрегацією. Такі порівняно великі частинки легко одержати за традиційними способами подрібнення. Проте для помітного впливу на біодоступність розміри частинок мають бути меншими принаймні на один десятковий порядок. Такі дисперсні матеріали одержують за способами, [описаними в патентах США №5,091,187 і №5,091,188] для мікрочисталів, [у міжнародній заявці WO 98/07414] для мікрочастинок і [в патентах США №5,145,684 і №5,302,401] для наночисталів. Дисперсні матеріали, виготовлені з цих композицій, вимагають спеціального добору наповнювачів та умов оброблення для відновлення вихідних частинок суспензії. Приклади 3-5 свідчать, що деякі композиції мікрочастинок не піддаються, задовільному відновленню в разі застосування традиційних кріопротекторів для сублімаційного сушіння, таких як лактоза або полівінілпіролідон, [як описано в патенті. США №5,302,401]. В цих прикладах утворюються великі агрегати, які складаються зі зчеплених між собою первинних частинок.

Приклади з 6 по 10 свідчать, що частинки вихідної суспензії легко та швидко відновлюються при повторному диспергуванні сухого порошку без необхідності інтенсивного перемішування. В цих прикладах потрібне ретельне обирання наповнювача, який може також діяти як кріопротектор і як змочувальна речовина, наприклад, трегалоза у рецептурі 8 і маніт у рецептурі 10.

В альтернативних варіантах, коли один матрицетвірний наповнювач не є придатним, як у випадку сахарози, композиція може містити комбінацію наповнювачів, вибраних із фармацевтично прийнятних речовин, наприклад, сахарози, трегалози, маніту, сорбіту або лактози. Цей тип композиції ілюструють рецептури за прикладом 6, прикладом 7 і прикладом 9. Цей приклад ілюструє ідеальний випадок незмінності профілю розподілу частинок за розміром після ліофілізації та відновлення.

Без наміру запропонувати будь-яке конкретне теоретичне пояснення можна припустити, що компоненти суміші наповнювачів можуть спільно інгібувати збільшення розмірів частинок при ліофілізації/відновленні внаслідок дії одного або кількох механізмів, в тому числі кріопротекторного, змочувального ефектів, диспергування та інших.

Ці критерії мають несподівано важливе значення при спробах відновлення суспензії неагрегованих частинок після відновлення сухої дозованої форми, яка містить фосфоліпід як один з поверхневих стабілізаторів.

Крім компонентів, зазначених у вищенаведених прикладах, композиції згідно з цим винаходом можуть додатково містити відповідні кількості буферних солей та сполук для регулювання рН, наприклад, гідроксиду натрію та/або фармацевтично прийнятних кислот. Фахівцям, обізнаним у хімії фосфоліпідів, відомо, що при рН нижче за 4 та вище за 10 молекули фосфоліпідів зазнають інтенсивного гідролізу. Тому рН суспензії звичайно встановлюють у згаданому діапазоні перед гомогенізацією. В разі необхідності рН можна повторно встановлювати перед стадією сушіння.

Хоча винахід та приклади є описаними тут у зв'язку з варіантом здійснення, який на даний час вважається найбільш практичним і якому віддається перевага, слід мати на увазі, що винахід не обмежений розкритими в описі варіантами здійснення, а, навпаки, охоплює різноманітні модифікації та еквівалентні варіанти, які лежать у межах нижченаведеної формули винаходу.

Формула винаходу

1. Спосіб виготовлення твердої дозованої лікарської форми швидкого диспергування, здатної утворювати стійку суспензію без необоротної агрегації, агломерації або збільшення частинок, який включає стадії:

а) виготовлення водної суспензії, яка включає первинні частинки лікарської речовини, нерозчинної або погано розчинної у воді, у присутності одної або декількох поверхнево-стабілізувальних речовин, з яких щонайменше одна є фосфоліпідом, або комбінації одної або кількох поверхнево-стабілізувальних речовин та

одного або декількох фосфоліпідів, причому концентрація фосфоліпиду у водній суспензії лежить у межах від приблизно 0,1 % (мас.) до приблизно 90 % (мас.);

b) піддання згаданої водної суспензії процесу фрагментації частинок для утворення однорідної водної суспензії частинок мікронних та субмікронних розмірів, де середній об'ємно-зважений розмір частинок нерозчинної або погано розчинної у воді лікарської речовини у суспензії лежить у межах від приблизно 0,05 мкм до приблизно 10 мкм;

c) змішування однорідної суспензії, одержаної на стадії b), із щонайменше двома здатними до швидкого диспергування матрицетвірними наповнювачами/розпушувальними речовинами або з комбінацією матрицетвірного наповнювача з матрицетвірною розпушувальною речовиною, де згадані щонайменше два здатні до швидкого диспергування матрицетвірні наповнювачі/розпушувальні речовини або згадана комбінація матрицетвірного наповнювача з матрицетвірною розпушувальною речовиною присутні в кількості від 0,1 % (мас.) до 90 % (мас.), причому згадана кількість забезпечує можливість перетворення висушеної твердої форми згаданої суспензії при відновленні у водному середовищі у суспензію, в якій кількість агрегованих або агломерованих частинок перевищує щонайбільше на 20 % (мас.) кількість агрегованих або агломерованих частинок у суспензії до висушування;

d) висушування одержаної суміші з одержанням твердого матеріалу, який включає частинки лікарської речовини зі стабілізованою поверхнею, дисперговані та вкраплені у матрицю-носії, утворену згаданими щонайменше двома матрицетвірними наповнювачами/розпушувальними речовинами або їх комбінацією, причому ця матриця-носії розчиняється або істотно диспергується за час швидкого диспергування при контакті між згаданим твердим матеріалом та водним середовищем, внаслідок чого згадані частинки лікарської речовини зі стабілізованою поверхнею вивільнюються у водне середовище у формі суспензії; і причому, крім того, після контакту між згаданим твердим матеріалом та водним середовищем, одержана суспензія включає щонайбільше 20 % (мас.) агрегованих або агломерованих первинних частинок;

e) факультативне грубе подрібнення та змішування згаданого твердого матеріалу з одним або декількома фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами для одержання висушеного порошку; і

f) формування згаданого твердого матеріалу або висушеного порошку у тверду дозовану лікарську форму лікарської речовини.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згадані щонайменше два матрицетвірні наповнювачі/розпушувальні речовини вибрані з групи, яку складають фармацевтично прийнятний сахарид, фармацевтично прийнятний полісахарид, фармацевтично прийнятна змочувальна речовина, фармацевтично прийнятний полімер на основі целюлози, їх комбінації та їх комбінації з буферними солями, що забезпечують регулювання pH.

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згадані щонайменше два матрицетвірні наповнювачі/розпушувальні речовини вибрані з групи, яку складають маніт, трегалоза, сорбіт, мальтоза, сахароза, лактоза, мікрокристалічна целюлоза, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, метилцелюлоза та їх комбінації, а також їх комбінації з буферними солями, що забезпечують регулювання pH.

4. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згадані щонайменше два матрицетвірні наповнювачі/розпушувальні речовини присутні у водній суспензії в кількості від 0,5 % (мас.) до 50 % (мас.).

5. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згаданий час швидкого диспергування становить менше ніж 2 хв.

6. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згадана нерозчинна або погано розчинна у воді лікарська речовина вибрана з групи, яку складають протигрибкові засоби, імунодепресивні засоби, імуноактивувальні засоби, протівірусні засоби, протипухлинні засоби, анагетичні засоби, протизапальні засоби, антибіотики, протиепілептичні засоби, анестетики, снотворні засоби, транквілізатори, антипсихотичні засоби, нейролептичні засоби, антидепресанти, заспокійливі засоби, протисудомні засоби, антагоністичні засоби, нейроноблокатори, антихолінергічні засоби, холіноміметичні засоби, протимускаринові засоби, мускаринові засоби, антиадренергічні засоби, антиаритмічні засоби, антигіпертензивні засоби, гормони та живильні речовини.

7. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згадана лікарська речовина вибрана з групи, яку складають фенотіфрат, ітраконазол та циклоспорин.

8. Спосіб за п. 7, який відрізняється тим, що згаданою лікарською речовиною є фенотіфрат.

9. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згадана лікарська речовина присутня у водній суспензії в кількості від 0,1% (мас.) до 60% (мас.).

10. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згаданий фосфоліпід вибраний з групи, яку складають яєчний фосфоліпід, соєвий фосфоліпід, гідрований фосфоліпід, частково гідрований фосфоліпід, фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, фосфатидилінозит, фосфатидилгліцерин, фосфатидилова кислота, лізофосфоліпід та їх комбінації.

11. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згадана поверхнево-стабілізувальна речовина вибрана з групи, яку складають фармацевтично прийнятні неіонні поверхнево-активні речовини, фармацевтично прийнятні аніонні поверхнево-активні речовини та фармацевтично прийнятні катіонні поверхнево-активні речовини.

12. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згадана поверхнево-стабілізувальна речовина вибрана з групи, яку складають казеїн, желатин, трагант, гуміарабік та їх комбінації.

13. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згадана поверхнево-стабілізувальна речовина вибрана з групи, яку складають фармацевтично прийнятний простий ефір поліоксіетилену з жирним спиртом, складний ефір жирної кислоти та сорбіту, складний ефір жирної кислоти і поліоксіетилену, полоксамер, полаксамін та їх комбінації.

14. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згадана поверхнево-стабілізувальна речовина вибрана з групи,

яку складають моностеарат гліцерину, цетиловий спирт, цетостеариловий спирт, стеариловий спирт та їх комбінації.

15. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згадана поверхнево-стабілізувальна речовина вибрана з групи, яку складають лаурат калію, триетаноламінстеарат, лаурилсульфат натрію, сульфат алкілполіоксіетилену, альгінат натрію, деоксихолат натрію, діоктилсульфосукцинат натрію, негативно заряджений складний ефір гліцерину, натрієва карбоксиметилцелюлоза, кальцієва карбоксиметилцелюлоза та їх комбінації.

16. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згадана поверхнево-стабілізувальна речовина вибрана з групи, яку складають хлористий бензалконій, бромистий цетилтриметиламоній, хлористий лаурилдиметилбензиламоній та їх комбінації.

17. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згадана поверхнево-стабілізувальна речовина присутня у водній суспензії в кількості від 0,5 % (мас.) до 50 % (мас.).

18. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згаданий процес фрагментації частинок вибраний з групи, яку складають ультразвукове оброблення, розмелювання, гомогенізація, мікрофлюїдизація, осадження протирозчинником та осадження розчинником.

19. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згаданою фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною є домішка для пресування таблеток, змашувальна речовина для фасування у тверді желатинові капсули, газоутворювальна розпушувальна речовина, диспергатор для інгаляції сухого порошку або їх комбінація.

20. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згаданою дозованою лікарською формою є таблетка, желатинова капсула або порошок.

21. Дозована лікарська форма, виготовлена способом за п. 1.

22. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що на стадії d) згадана відновлена суспензія включає щонайбільше 10% (мас.) агрегованих первинних частинок.

23. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що згадані щонайменше два матрицетвірні наповнювачі/розпушувальні речовини вибрані з групи, яку складають комбінації маніту, трегалози, сорбіту та мальтози з лактозою та комбінації маніту, трегалози, сорбіту, мальтози та лактози з буферними солями для регулювання pH.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 16, 10.10.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.