



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 155 031** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 9/16**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 96122469/14, 05.04.1995
(24) Дата начала действия патента: 05.04.1995
(30) Приоритет: 18.04.1994 DE P 4413350.2
(46) Дата публикации: 27.08.2000
(56) Ссылки: EP 0204596 A1, 10.12.86. EP 0544144 A1, 02.06.93. SU 1837872 A3, 30.08.93.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 18.11.1996
(86) Заявка РСТ: EP 95/01236 (05.04.1995)
(87) Публикация РСТ: WO 95/28147 (26.10.1995)
(98) Адрес для переписки: 103064, Москва, ул. Казакова 16, НИИР-Канцелярия "Патентные поверенные Квашнин, Сапельников и Партнеры", Квашнину В.П.

(71) Заявитель: БАСФ АГ (DE)
(72) Изобретатель: Свен ГРАБОВСКИ (DE), Ерг РОЗЕНБЕРГ (DE), Аксель ЗАННЕР (DE)
(73) Патентообладатель: БАСФ АГ (DE)

(54) **МАТРИЧНЫЕ ГРАНУЛЫ ПРОДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ**

(57)
Гранулы имеют шарико- или чечевицеобразную форму с единым максимальным диаметром 0,5-4 мм. Гранулы состоят из 0,1-87 вес.% по меньшей мере одного биологически активного соединения, 5-50 вес.% по меньшей мере одного водонерастворимого полимера, 5-45 вес.% по меньшей мере одного липофильного компонента в качестве пластификатора указанного полимера, 3-40 вес.% природного или полусинтетического полимерного гелеобразователя, 0-50 вес.% одного или

нескольких стандартных вспомогательных веществ. Полимерный гелеобразователь представляет собой водорастворимое производное целлюлозы или водорастворимый полисахарид или их смеси. Гранулы получены путем экструзии расплавленной смеси компонентов при 50-200°C и непрерывного формования. Матричные гранулы обеспечивают полное управляемое высвобождение активного начала по замедленному профилю. 7 з.п. ф-лы, 4 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 155 031** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 9/16**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **96122469/14**, **05.04.1995**
(24) Effective date for property rights: **05.04.1995**
(30) Priority: **18.04.1994 DE P 4413350.2**
(46) Date of publication: **27.08.2000**
(85) Commencement of national phase: **18.11.1996**
(86) PCT application:
EP 95/01236 (05.04.1995)
(87) PCT publication:
WO 95/28147 (26.10.1995)
(98) Mail address:
103064, Moskva, ul. Kazakova 16,
NIIR-Kantsel'arija "Patentnye poverennye
Kvashnin, Sapel'nikov i Partnery", Kvashninu V.P.

(71) Applicant:
BASF AG (DE)
(72) Inventor: **Sven GRABOVSKI (DE),**
Erg ROZENBERG (DE), Aksele' ZANNER (DE)
(73) Proprietor:
BASF AG (DE)

(54) **PROLONGED-EFFECT MATRIX GRANULES**

(57) Abstract:
FIELD: therapeutic products. SUBSTANCE: spherical or lens-shaped granules with unique maximum diameter 0.5 to 4 mm consist of, wt %: at least one biologically-active compound, 0.1-87; at least one water-insoluble polymer, 5-50; at least one lipophilic component as plasticizer for above polymer, 5-45; naturally occurred or semisynthetic polymer gel former, 0-50; and

one or several standard adjuvants. Gel former is a water-soluble cellulose derivative or water-soluble polysaccharide or their mixtures. Granules are prepared by extruding molten mixture of components at 50 to 200 C involving continuous shaping. EFFECT: enabled controlled complete release of active principle according to delayed profile. 8 cl, 4 tbl

RU 2 155 031 C2

RU 2 155 031 C2

Изобретение относится к твердой предпочтительно фармацевтической форме продленного действия (гранулам), у которой активное начало вработано в смесь водонерастворимого полимера, липида и коллоидально высоковязкого водорастворимого, гелеобразующего или по меньшей мере способного к набуханию в воде полимера. Получение осуществляется в одностадийном непрерывном процессе путем экструзии расплава полимера и формования предпочтительно путем обрезания в горячем состоянии.

Пригодными для экструзии расплава и процесса замедления высвобождения активного начала матричными веществами являются пластифицируемые под давлением и термообработкой полимеры и липиды. Авторы Speiser и др. в источнике Pharm. Acta Helv. , 46, с. 31, 1971 г. описывают применение растворимых в желудочном соке эпоксидных аминовых смол и растворимых в кишечном соке сополимеров винилацетата и кротоновой кислоты для лекарственных форм, полученных в результате литья под давлением (см. патент US N 3432592). Авторы Huttenrauch и Schmeiss исследовали высвобождение модельных активных начал из полученной в результате поршневой экструзии полиэтиленовой матрицы (см. Pharmazie 30, с. 229, 536, 1975 г.).

Авторы Mank и др. в источниках Pharmazie 44, с. 773, 1989 г., и Pharmazie 45, с. 592, 1990 г. описывают высвобождение активного начала из нерастворимых термопластичных матриц. Эти методы не позволяют управлять свободно устанавливаемым замедлением высвобождения активного начала, и, в частности, из полиэтиленовых матриц активное начало не полностью высвобождается. Сюда добавляются еще недостатки литья под давлением, такие как длительное время выдержки при высокой температуре и высокие потери материала из-за наличия литниковых каналов, содержимое которых нельзя подвергать повторному использованию. Кроме того, издержки формования относительно к производственной скорости чрезвычайно высоки.

Авторы N. A. El Gindy и др. в источнике Acta Pharm. Technol. 33, с. 208-211, 1987 г. описывают получение таблеток путем расплавления смесей активных начал с водорастворимыми (полиэтиленгликолями и блок-сополимерами полиоксиэтилена и полиоксипропилена) и нерастворимыми полимерами и последующего прессования. В зависимости от выбранных полимеров данные формы высвобождают активное начало более или менее быстро. Способ получения периодический.

Авторы N. Follonier и др. в источнике Capsule News 1, 1991 г., 2 и в резюме 6-й Международной конференции по фармацевтической технологии, состоявшейся 2-4 июня 1992 г. в Париже, описывают получение гранул продленного действия путем экструзии расплава на одночервячном экструдере. Затвердевший экструдат измельчают в ножевом грануляторе. В качестве матрицы применяют водонерастворимые полимеры. Кроме размера гранул исследовали различные добавки для управления высвобождением

активного начала. Полимер матрицы состоял из сополимера этилена и винилацетата. Высвобождение активного начала из этих форм по "кинетике нулевого порядка", однако, не удалось.

5 В патенте US N 3432592 описано литье под давлением содержащих активное начало расплавов полимера. Согласно данным патента применяемые полимеры по меньшей мере частично растворимы в 10 пищеварительных соках. В качестве растворимого полимера главным образом описывается нестандартный в фармацевтике комплексный продукт конденсации 15 аминокислоты и эпоксида. Замедление высвобождения активного начала обеспечивается одновременным употреблением труднорастворимых в 20 пищеварительных соках термопластов. Указанные в источнике комбинации полимеров непригодны к замедлению высвобождения хорошо растворимых в воде 25 активных начал из-за гранул из-за неблагоприятного соотношения поверхность/объем. В общем замедление высвобождения активного начала по данному режиму плохо управляемо, при сильном замедлении часть активного начала остается в гранулах в нерастворенном виде (высвобождение активного начала по $\sqrt{t}$ -закону: см. T. Higuchi, J. Pharm. Sci. 52, с. 1145-1149, 1963 г.). Высвобождение активного начала по 30 "кинетике нулевого порядка" не удалось (см. таблицу 1).

Экструзия содержащих активное начало расплавов полимера, предпочтительно сополимеров винилпирролидона, известна из 35 заявок EP N 240904 и 240906. Установление определенного профиля высвобождения активного начала с помощью смесей полимеров там не описано. Кроме того, показывалось, что полученные таким образом продукты во многих случаях являются 40 малостабильными при хранении, эффект замедления со временем снижается.

В заявке EP N 204596 описано получение гранул путем включения активного начала в матрицу, состоящую из следующих 45 компонентов: по меньшей мере один негидрофильный полимер и либо смесь по меньшей мере двух липидов, один из которых имеет растворяющее полимер(ы) свойство или способен к гелеобразованию с полимером, а другой - свойства смазочного средства, либо липид, объединяющий в себе 50 оба названных свойства, и в случае необходимости одна или несколько добавок, выбранных из группы наполнителей и антистатических средств. Существенным недостатком является тот факт, что в случае больших количеств (свыше около 20%) 55 "негидрофильного полимера" высвобождение активного начала для препарата продленного действия осуществляется слишком быстро, а в случае меньших количеств режим высвобождения резко изменяется после хранения, и высвобождение оказывается 60 неполным.

Задачей изобретения является получение гранул предпочтительно для фармацевтических целей, из которых активное начало высвобождается по устанавливаемому профилю замедления высвобождения активного начала, то есть с

любим замедлением, но полностью. Эта задача должна решаться матричными гранулами, то есть без нанесенных на ядро гранул замедляющих пленочных покрытий.

Наряду с управлением высвобождением активного начала за счет состава матрицы (матричные гранулы продленного действия) должен быть разработан простой и не требующий больших затрат способ получения этих гранул. Этот способ должен быть непрерывным и одностадийным без предыдущего смешивания или предварительного гранулирования компонентов и без заключительной сферонизации или подобного формования/закругления гранул после процесса получения.

Было найдено, что путем экструзии расплава определенных содержащих активное начало полимерных матриц и последовательного непрерывного формования простым образом обеспечивается получение гранул продленного действия с высокой концентрацией активного начала, в том числе и отлично водорастворимых активных начал, при этом одним лишь изменением состава полимерной матрицы без контролирующих диффузию полимерных покрытий достигаются устанавливаемые по широкому диапазону профили высвобождения активного начала с высокой стабильностью при хранении.

Полимерная матрица согласно изобретению в основном представляет собой пластифицированную пригодными липофильными веществами матрицу, состоящую из не растворимого в воде и в желудочно-кишечных жидкостях полимера. В отличие от вышеуказанных в уровне техники решений данное решение обеспечивает свободно устанавливаемый по широкому диапазону профиль высвобождения активного начала, если в матрицу из нерастворимого полимера и липофильного компонента дополнительно вбавляется гелеобразователь, то есть высококовязкострастворимый в воде (гидроколлоид) или по меньшей мере набухаемый полимер. В случае вышеприведенных в уровне техники матриц контролируется, правда, высвобождение активного начала посредством концентрации нерастворимого полимера, однако при слишком малом количестве полимера существует опасность распада препарата, а при слишком большом количестве полимера высвобождение активного начала может быть неполным, части активного начала полностью заключены и недоступны. Благодаря предлагаемой добавке гелеобразователя достигается "разрыв" матрицы путем набухания данного полимера, и активное начало может полностью высвободиться (см. табл. I).

Предлагаемая полимерная матрица для матричных гранул продленного действия представляет собой новую комбинацию инертной, липофильной и гидрофильной матриц, которая поддается термопластичной обработке.

Поэтому объектом изобретения является твердая фармацевтическая форма продленного действия (матричные гранулы), получаемая одностадийным способом в

результате экструзии расплава на экструдере, предпочтительно на двухчервячном экструдере или одночервячном экструдере с смесительной секцией при 50-200°C, и непрерывного процесса формования (предпочтительно путем обрезания в горячем состоянии) смеси следующего состава:

а) по меньшей мере одно биологически активное соединение ("активное начало", предпочтительно медицинское или ветеринарное, но и витамины, а также системные инсектициды, фунгициды и гербициды) в количестве 0,1-87, предпочтительно 1-75, в частности 45-75 вес.%,

б) по меньшей мере один не растворимый в воде и желудочно-кишечных жидкостях природный, полусинтетический или синтетический полимер в количестве 5-50, предпочтительно 10-40 вес.%,

в) 5-45, предпочтительно 10-35 вес.%, по меньшей мере одного не растворимого в воде липофильного компонента со свойствами пластификатора относительно полимера б) и свойствами смазки или же смазочного средства,

г) 3-40, предпочтительно 5-25 вес.%, по меньшей мере одного коллоидально растворимого в воде или желудочно-кишечных жидкостях, образующего высококовязкие растворы или гели или по меньшей мере набухаемого природного или полусинтетического гидрофильного полимера (в дальнейшем употребляется условное сокращение "гелеобразователь"), и

д) 0-50, предпочтительно 0-40 вес.%, одного или нескольких стандартных вспомогательных веществ.

Процентные указания относятся к общему весу гранул.

Твердыми фармацевтическими формами продленного действия согласно изобретению являются, например, грануляты, предпочтительно гранулы с замедленным высвобождением активного начала. Полученные формованные изделия можно потом измельчать до получения порошка и применять в этой форме (например, в твердых желатиновых капсулах). Последующее нанесение на формованные изделия известных маскирующих вкус пленочных покрытий (таких, как, например, полиакрилаты, сложные эфиры целлюлозы, как фталаты гидроксипропилметилцеллюлозы, и простые эфиры целлюлозы, как, например, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза) не исключается, но, как правило, не требуется.

Таблетирование гранул путем прессования возможно во многих случаях. Прессование рекомендуется среди прочего в тех случаях, где доза активного начала является высокой и, таким образом, получались бы нежелательно большие лекарственные формы. В результате управления условиями таблетирования (в частности, давлением прессования) отдельные гранулы могут распадаться, так что высвобождение активного начала может существенно не отличаться от аналогичных гранул, загруженных в капсулы в непрессованном виде. Таблетирование

приводит к снижению объема лекарственной формы, которое может быть преимущественным в отдельных случаях. Путем добавления агентов с осмотическим действием (например, неорганических солей) можно далее получать гранулы, которые можно применять в качестве осмотически активного слоя набухания (см. международную заявку WO N 92/04011), чтобы обеспечить высвобождение активного начала, например, из таблеток (после прессования) или капсул по принципу осмоса.

Под фармацевтическими активными началами а) согласно изобретению следует подразумевать любые вещества с фармацевтическим действием и как можно меньшими побочными действиями, поскольку они не распадаются в условиях переработки. Количество активного начала на дозу, а также концентрация могут варьировать в широких пределах в зависимости от активности и желаемой скорости высвобождения.

Единственным условием является достаточность для достижения желаемого эффекта. Таким образом концентрация активного начала может составлять 0,1-87, предпочтительно 1-80, в частности 45-75 вес.%. Активными началами согласно изобретению являются также, как уже упомянуто, другие биологически активные соединения.

Предпочтительными соединениями являются бетаметасон, тиоктовая кислота, соталол, салбутамол, норфенефрин, силимарин, дигидроэрготамин, буфломедил, этофибрат, индометацин, оксазепам, бета-ацетилдигоксим, пироксикам, галоперидол, ИСМН, амитриптилин, диклофенак, нифедипин, верапамил, пиритинол, нитрендипин, доксициклин, бромгексин, метилпреднисолон, клонидин, фенофибрат, аллопуринол, пирензепин, левотироксин, тамоксифен, метилдигоксин, о-(бета-гидроксиэтил)рутозид, пропициллин, ацикловир-мононитрат, парацетамол, нафтидрофурил, пентоксифиллин, пропафенон, ацебутолол, Л-тироксин, трамадол, бромокриптин, лоперамид, кетотифен, фенотерол, Са-добелизат, пропранолол, миноциклин, ницерголин, амброксол, метопролол, бета-ситостерин, эналаприлгидрогенмалеат, бензафибрат, ИСДН, галлопамил, ксантинолникотинат, дигитоксин, флунизатепан, бенциклан, дексапантенон, пиндолол, лоразепам, дилтиазем, пирацетам, феноксиметилпенициллин, фуросемид, бромазепам, флунаризин, эритромицин, метоклопрамид, ацеметацин, ранитидин, бипериден, метамизол, доксефин, дикалий-хлоразепат, тетразепам, эстрамустинофосфат, тербуталин, каптоприл, мапротилин, празосин, атенолол, глибенкламид, цефаклор, этилефрин, циметидин, теофиллин, гидроморфон, ибупрофен, примидон, клобазам, оксацепрол, медроксипрогестерон, флекаинид, Mg-пиридоксал-5-фосфатглютаминат, гимехромон, этофиллинклофибрат, винкамин, циннаризин, диазепам, кетопрофен, флупентиксол, молсидомин, глиборнурид, диметинден, мелперон, соквинолол, дигидрокодеин, клометиазол, клемастин, глисоксепид, каллидиногеназа, оксифедрин, баклофен, карбоксиметилцистеин, тиоридацин, бетагистин, Л-триптофан,

миртол, бромалаин, прениламин, салазосульфамиридин, астемизол, сулпирид, бензеразид, дибензепин, ацетилсалициловая кислота, миконазол, нистатин, кетокконазол, Na-пикосульфат, колестирамин, гемфиброцил, рифампицин, флуорокортолон, мексилетин, амоксициллин, терфенадрин, сложный эфир мукополисахаридполисерной кислоты, триаолом, миансерин, тиaproфеновая кислота, амезинийметилсульфат, мефлоквин, пробукол, хинидин, карбамепин, Mg-Л-аспартат, пенбутолол, пиретанид, амитриптилин, ципротерон, Na-валпропинат, мебеверин, бисакодил, 5-аминосалициловая кислота, дигидралазин, магалдрат, фенпрокумон, амантадин, напроксен, картеолол, фамотидин, метилдопа, ауранофин, эстриол, надолол, левомепромазин, доксорубицин, медофеноксат, азатиоприн, флутамид, норфлоксацин, фендилин, праймалийбитаграт, аэсцин.

Особенно предпочтительными являются твердые растворы активных начал, таких, как, например, ацетаминофен (=парацетамол), ацетогексамид, ацетилдигоксим, ацетилсалициловая кислота, акромицин, анипамил, бензокаин, бета-каротин, хлорамфеникол, хлордизепоксид, хлормадиноацетат, хлортиазид, цинаризин, клоназепам, кодеин, дексаметасон, диазепам, дикумарол, дигитоксин, дигоксин, дигидроэрготамин, дротаверин, флунизатепан, фуросемид, грамицидин, грисеофлувин, гексобарбитал, гидрохлортиазид, гидрокортизон, гидрофлуметазид, индиметазин, кетопрофен, лонетил, медазепам, мефрузид, метандростенолон, метилпреднисолон, метилсульфадиазин (=сульфаперин), налидиксиновая кислота, нифедипин, нитразепам, нитрофурантоин, нистатин, эстроидол, папаверин, фенацетин, фенобарбитал, фенилбутазон, фенитоин, преднисон, резерпин, спиронолактон, стрептомицин, сульфадимидин (=сульфаметазин), сульфаметизол, сульфаметоксазол (= сульфаметер), сульфаметерин, сульфатиазол, сульфисоксазол, тестостерон, толазамид, толбутамид, триметоприм, тиротрицин.

Термин "твердые растворы" известен специалисту (см. Chiou и Riegelman, J. Pharm. Sci. 60, с. 1281-1302, 1971 г.). В твердых растворах активных начал в полимерах активное начало имеется в матрице в молекулярно-дисперсном распределении.

Не растворимый в воде и желудочно-кишечных жидкостях природный, полусинтетический или синтетический полимер б) может представлять собой, например, простой эфир целлюлозы как этилцеллюлозу или сложный эфир целлюлозы как диацетат целлюлозы, триацетат целлюлозы, пропионат ацетата целлюлозы и бутират ацетата целлюлозы. Кроме того, можно применять нерастворимые полисахариды, как хитин и производные хитина, и микрокристаллическую целлюлозу. Примерами пригодных синтетических полимеров являются сложные эфиры поли(мет)акриловой кислоты, гомо- и сополимеры винилацетата и т.п.

Предпочтительными являются этилцеллюлозы.

Водонерастворимый липофильный компонент в) со свойствами пластификатора относительно полимера б) и свойствами смазки или же смазочных средств может представлять собой, например, спирт жирного ряда, как цетиловый спирт или стеариловый спирт, жирную кислоту, как стеариновую кислоту или воск, например эфирный воск на основе горного воска. Применяемыми согласно изобретению являются и полиоксэтилированные спирты жирного ряда, жирные кислоты и растительные масла, гидрированные растительные масла, моно-, ди- и триглицериды, а также лецитины. Кроме того, можно и применять сложные полиглицеринэфиры жирной кислоты, насыщенные полиоксэтилированные глицериды, полиэтиленоксиды, полипропиленоксиды или их блок-сополимеры, сложные эфиры фталевой кислоты, ацетилованные моноглицериды. Предпочтительными являются моно-, ди- или триглицериды или их смеси и сложные полиглицеринэфиры жирной кислоты. Предпочитают липофильные компоненты в), значение гидрофильно-липофильного баланса которых составляет 1-9, в частности 2-5.

В качестве гелеобразователей г), т.е. образующих в воде высоковязкие коллоидные растворы или гели или по меньшей мере набухающих в воде полимеров, пригодны, в частности, водорастворимые производные целлюлозы, как алкилцеллюлозы, гидроксиалкилцеллюлозы, гидроксиалкил-алкилцеллюлозы, например метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, далее карбоксиалкилцеллюлозы, карбоксиалкил-алкилцеллюлозы, сложные эфиры карбоксиалкилцеллюлозы, например карбоксиметилцеллюлоза и ее щелочные соли. Они могут также представлять собой другие водорастворимые полисахариды, такие, как, например, альгиновые кислоты и их соли (альгинаты), каррагенаны, гуаровая смола, ксантановая смола, агар-агар, гуммиарабик и родственные резины, пектины, галактоманнаны, трагант, далее водорастворимые производные хитина, как хитозан. Предпочтительными являются водорастворимые алкилцеллюлозы, гидроксиалкилцеллюлозы или гидроксиалкил-алкилцеллюлозы, которые в качестве 2%-ного раствора в воде при 20°C имеют вязкость, равную свыше 1000 сП, предпочтительно 3500-120000 сП. Особенно предпочитают гидроксипропилметилцеллюлозы со степенью метилирования 1,36-1,81 и степенью гидроксипропилирования 0,12-0,23, а также гидроксипропилцеллюлозы.

Синергетические повышения вязкости за счет смесей полимеров, например гидроксипропилцеллюлоз с анионными полимерами, как, например, карбоксиметилцеллюлозами или альгинатом натрия, являются особенно преимущественными.

"Водорастворимый" означает, что в 100 г воды с температурой 20°C по меньшей мере 0,5, предпочтительно по меньшей мере 2 г полимера коллоидально растворяется.

В качестве полимерного компонента г) пригодны и не растворимые в воде или желудочно-кишечных жидкостях, но гидрофильные набухаемые полимеры, как сшитый поливинилпирролидон или сшитые крахмалы, производные крахмала, как натриевая соль крахмально-гликолевой кислоты, натриевая соль кроскармеллозы, низко замещенная гидроксипропилцеллюлоза и низко замещенная сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия.

Решающий критерий для пригодности полимера в качестве компонента г) заключается в том, что полимер, с одной стороны, является гидрофильным, а с другой стороны, не слишком быстро растворяется в пищеварительном тракте. С одной стороны, он должен обеспечить выделение в результате диффузии активного начала из гранул, а с другой стороны, этот процесс должен проходить медленно. Поэтому полимер должен образовать вместе с водой гель или высоковязкий раствор. Выбор данного компонента и его количества имеет решающее влияние на эффект продленного действия. Неожиданно было найдено, что вышеназванные природные или полусинтетические гидрофильные, гелеобразующие полимеры - в отличие от полностью синтетических полимеров, таких, как, например, поливинилпирролидон или сополимер винилпирролидона и винилацетата, - обеспечивают высокую стабильность при хранении (постоянство эффекта продленного действия при хранении).

Компонент д) может состоять из одного или нескольких стандартных вспомогательных веществ, таких, как, например, наполнители, смазочные средства, смазки, пластификаторы, вспенивающие агенты, стабилизаторы, красители, придающие текучесть средства и их смеси. Примерами наполнителей являются неорганические наполнители, как оксиды магния, алюминия, кремния, титана и т.п., а также микрокристаллическая целлюлоза и порошковая целлюлоза, различные крахмалы и их продукты разложения (мальтодекстрины), лактоза, маннит, дифосфат кальция в концентрации 0,02-50, предпочтительно 0,20-20% от общего веса гранул.

В качестве примеров смазочных средств можно назвать стеараты алюминия и кальция, а также тальк и силикон в концентрации 0,1-5, предпочтительно 0,1-3% от общего веса гранул.

Примерами пластификаторов являются низкомолекулярные поли(алкиленоксиды) как поли(этиленгликолы), поли(пропиленгликолы), поли(этилен-пропиленгликолы); органические пластификаторы с низким молекулярным весом, как глицерин, пентаэритрит, моноацетат, диацетат или триацетат глицерина, пропиленгликоль, сорбит, диэтилсульфосукцинат натрия, добавляемые в концентрациях от 0,5 до 15, предпочтительно от 0,5 до 5% от общего веса гранул.

В качестве примеров красителей можно назвать известные азокрасители, органические и неорганические пигменты или красители природного происхождения. Предпочитают неорганические пигменты в концентрациях от 0,001 до 10, предпочтительно от 0,5 до 3% от общего веса гранул.

Под вспомогательными веществами согласно изобретению следует также подразумевать вещества для получения твердого раствора с фармацевтическим активным началом. Эти вспомогательные вещества охватывают, например, сахар и многоатомные спирты, дающие при окислении моносахарид, такие, как маннит, сорбит, ксилит, далее мочевины, пентаэритрит и тетраацетат пентаэритрита, полимеры, как полиэтиленоксиды или же полипропиленоксиды и их блок-сополимеры (полоксамеры), фосфатиды, как лецитин, гомо- и сополимеры винилпирролидона, поверхностно-активные вещества, как полиоксиэтилен-40-стеарат, а также лимонную кислоту, янтарную кислоту, желчные кислоты, стероиды и другие, указанные, например, в источнике J.L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, с. 69-88, 1986 г.

Фармацевтическими вспомогательными веществами также считают основания или кислоты для управления растворимостью активного начала (см., например, K. Thoma и др., Pharm. Ind. 51, с. 98-101, 1989 г.).

Смешивание активного начала или активных начал с полимерными связующими и в случае необходимости дополнительными стандартными галеновыми добавками может происходить до или после расплавления полимерного связующего по стандартным способам. Предпочитают смешивание на экструдере, предпочтительно на двухчервячном экструдере или одночервячном экструдере со смесительной секцией.

После смешивания всех компонентов смесь полимерных связующих должна размягчаться или расплавляться в диапазоне температур 50-200°C, предпочтительно 50-180°C, в частности 60-150°C, с тем чтобы масса поддавалась экструзии.

Расплавы свободны от растворителей. Это означает, что не добавляют ни воды, ни органического растворителя.

Формование осуществляют путем экструзии расплава при температуре 50-200 °C, предпочтительно 50-180°C, в частности 60-150°C, и последующего непрерывного формования еще пластичного жгута, например формования в таблетки, например согласно заявке EP N 240906 путем пропускания жгута между двумя вращающимися в противоположном направлении вальками с расположенными друг напротив друга углублениями в поверхности валков, выполнение которых определяет форму таблеток. Также возможно обрезание в холодном состоянии.

Предпочитают так называемое обрезание в горячем состоянии. При этом жгуты непосредственно после выхода из соплового узла экструдера подвергают дроблению, например вращающимися ножами или другим пригодным приспособлением, целесообразно с получением кусков, длина которых приблизительно равняется диаметру жгута.

Обрезанные частицы в воздушном или газовом потоке остывают настолько, что поверхность уже перед соприкосновением с другими частицами или стенкой сосуда без отлипа, с другой стороны, однако, частицы еще настолько пластичны, что они в результате столкновений, например со стенкой подключенного циклона, принимают сферическую форму. Так простым образом получают в основном шарико- или чечевицеобразные частицы с диаметром, составляющим 0,5-4, предпочтительно 0,8-2 мм. Предпочтительные более мелкие частицы в первую очередь пригодны для загрузки в капсулы.

Настоящее изобретение простым и экологически чистым образом (без применения растворителя) позволяет получить матричные гранулы продленного действия, которые относительно высвобождения активного начала являются управляемыми в широких пределах. Замедление высвобождения активного начала возможно без нанесения управляющего пленочного покрытия, состоящего из органических растворителей или водных дисперсий и требующего последующей стадии сушки. Высвобождение активного начала осуществляется в результате эрозии и диффузии. Изобретение предоставляет возможность достижения независимого от значения pH высвобождения активного начала. Предлагаемые формы пригодны для активных начал с очень разными свойствами растворения. Желаемый эффект замедления может устанавливаться также в случае более маленьких форм продленного действия. Способ позволяет получать твердые растворы активных начал в полимерной матрице за счет технологии расплава без применения органических растворителей. Твердые растворы отличаются улучшенной биологической доступностью. Данный способ является очень экономным, так как он непрерывный. Таким образом, он превосходит стандартные способы гранулирования. Предлагаемые гранулы могут иметь высокую долю активного начала. Рассеяние высвобождения активного начала благодаря хорошей гомогенности масс является низким и отлично воспроизводимым. Кинетика высвобождения активного начала даже в крайних климатических условиях хранения (хранение по меньшей мере в течение месяца при температуре 50°C или же при 30°C и 75%-ной относительной влажности воздуха) остается неожиданно стабильной (отклонение от режима высвобождения активного начала макс. 20% абсолютно, см. табл. II).

Преимущество способа экструзии по сравнению с другими способами, такими, как, например, гранулирование и таблетирование, заключается в простой технологии, избегании применения растворителей, минимизации числа и количества вспомогательных веществ, возможности получения твердых растворов, избегании возможностей расслоения компонентов, другими словами - в надежном равномерном составе отдельных форм продленного действия в течение всего процесса производства. Сюда добавляются еще преимущества непрерывного действия способа с высоким расходом при низкой потере материала.

Примеры

Приведенные в табл. III весовые части активного начала, полимера, липофильного компонента и других вспомогательных веществ либо предварительно перемешивают, либо через отдельные дозирующие устройства непосредственно подают в загрузочную зону двухчервячного экструдера типа ZSK 30 фирмы Werner & Pfleiderer. Экструзия расплава осуществляется с расходом продукта, равным приблизительно 3-4 кг/ч. Температуры отдельных зон ("впрысков") экструдера составляют 30/150/100/100/100 °С, а температура обогреваемого соплового узла указана отдельно. Сопловый узел имеет семь отверстий с диаметром по 1 мм. Выходящие из обогреваемого соплового узла жгуты гранулируют путем охлаждаемой воздухом обрезки в горячем состоянии с помощью ножевых валков.

Высвобождение активного начала определяют в соответствии с USP XXI в лопастной аппаратуре согласно Фармакопее США. Данный метод испытания "ин витро" служит для определения скорости растворения содержащих активное начало формованных изделий, например таблеток.

Для проведения испытания 900 мл фосфатсодержащего буфера со значением рН 6,8 в круглодонном сосуде емкостью 1 л нагревают до 37°С. Дозируют пригодное количество гранул (около 300 мг) с размером зерен 1,25-1,60 мм. Процентное высвобождение активного начала из гранул в этом испытании определяют УФ-спектроскопией при скорости вращения лопаты, составляющей 100 об/мин, через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 ч соответственно.

В табл. IV приведены сравнительные испытания по стабильности хранения (согласно заявке EP N 0024596).

Формула изобретения:

1. Матричные гранулы продленного действия шарико- или чечевицеобразной

формы с единым максимальным диаметром, составляющим 0,5 - 4 мм, состоящие из а) 0,1 - 87 вес.% по меньшей мере одного биологически активного соединения (а), б) 5 - 50 вес.% по меньшей мере одного водонерастворимого полимера, в) 5 - 45 вес.% по меньшей мере одного липофильного компонента в качестве пластификатора полимера б), г) 3 - 40 вес.% природного или полусинтетического полимерного гелеобразователя, представляющего собой водорастворимое производное целлюлозы или водорастворимый полисахарид или их смеси, д) 0 - 50 вес.% одного или нескольких стандартных вспомогательных веществ.

2. Матричные гранулы продленного действия по п.1, отличающиеся следующими концентрациями компонентов:

- а) - 1 - 75 вес.%,
- б) - 10 - 40 вес.%,
- в) - 10 - 35 вес.%,
- г) - 5 - 25 вес.%,
- д) - 0 - 40 вес.%,

3. Матричные гранулы продленного действия по п.1 или 2, отличающиеся тем, что максимальный диаметр составляет 0,8 - 2 мм.

4. Матричные гранулы продленного действия по одному из пп.1 - 3, отличающиеся тем, что активное начало (а) по своей природе является фармацевтическим.

5. Матричные гранулы продленного действия по одному из пп.1 - 4, отличающиеся тем, что они получены путем экструзии расплавленной смеси компонентов при 50 - 200°С и непрерывного формования.

6. Матричные гранулы продленного действия по п.5, отличающиеся тем, что они получены путем экструзии при 50 - 180°С.

7. Матричные гранулы продленного действия по п.5, отличающиеся тем, что они получены путем экструзии при 60 - 150°С.

8. Матричные гранулы продленного действия по одному из пп.5 - 7, отличающиеся тем, что они получены путем формования за счет обрезания в горячем состоянии.

Таблица I

В качестве активного начала в примерах 1 до 39 использовали по 50 % по весу галлопамиды в виде гидрохлорида, а в примерах 40 до 65 - по 50 % по весу теофиллина.

Пример №	Нерастворимый полимер б)		Липофильный компонент в)		Гелеобразователь г)		Темп. сопла [°C]	Профиль высвобождения (% через 1 - 8 ч)
	%		%		%			
1	Ethocel N 7	15	Preciral Ato 5	10	Klucel HF	25	120	53/71/81/87/90/93/95/96
2	то же	20	то же	10	то же	20	122	59/76/85/90/93/94/95/97
3	то же	25	то же	10	то же	15	122	59/76/85/90/93/94/96/96
4	то же	30	то же	10	то же	10	125	62/79/87/92/94/96/97/97
5	то же	35	то же	10	то же	5	124	63/77/84/88/90/92/94/95
6	то же	10	то же	15	то же	25	125	52/70/80/85/89/93/95/96
7	то же	15	то же	15	то же	20	116	63/80/88/93/96/98/99/100
8	то же	20	то же	15	то же	15	110	54/73/81/86/90/92/94/96
9	то же	25	то же	15	то же	10	115	48/66/74/78/82/84/86/87
10	то же	30	то же	15	то же	5	104	31/43/49/54/57/59/61/63
11	то же	10	то же	20	то же	20	65	38/55/66/73/78/82/85/87
12	то же	15	то же	20	то же	15	67	32/46/56/62/67/71/74/76

Пример №	Нерастворимый полимер б)		Липофильный компонент в)		Гелеобразователь г)		Темп. сопла [°C]	Профиль высвобождения (% через 1 - 8 ч)
	то же	%	то же	%	то же	%		
13	то же	20	то же	20	то же	10	88	28/39/46/51/54/57/59/61
14	то же	25	то же	20	то же	5	87	21/28/32/36/38/39/41/42
15	то же	10	то же	25	то же	15	65	29/43/51/57/61/64/67/79
16	то же	15	то же	25	то же	10	61	23/33/40/45/48/50/52/55
17	то же	20	то же	25	то же	5	59	17/23/27/30/33/34/35/38
18	то же	10	то же	30	то же	10	58	23/34/41/46/50/53/55/57
19	то же	15	то же	30	то же	5	59	22/32/39/43/56/48/49/51
20	то же	10	то же	35	то же	5	53	16/22/26/29/31/32/34/36
21	то же	10	станд. вы- сокоцепные частичные глицериды	20	Klucel EF	20	90	36/49/56/61/65/68/71/73
22	то же	15	то же	20	то же	15	88	34/45/51/55/58/60/63/65
23	то же	20	то же	20	то же	10	88	31/39/44/47/49/51/53/55
24	то же	25	то же	20	то же	5	84	22/26/28/30/31/32/33/33
25	Avicel PH 101	20	то же	20	Klucel HF	10	118	69/88/96/100
26	этилцеллю- лоза типа NF 100	10	то же	20	то же	20	109	39/56/65/71/76/79/82/84

Пример №	Нерастворимый полимер б)		Липофильный компонент в)		Гелеобразователь г)		Темп. сопла [°C]	Профиль высвобождения (% через 1 - 8 ч)
	то же	%	то же	%	то же	%		
27	то же	15	то же	20	то же	15	110	24/37/46/52/60/62/64
28	то же	20	то же	20	то же	10	110	20/27/32/34/37/38/40/41
29	то же	25	то же	20	то же	5	110	15/20/22/23/24/25/26/28
30	этилцеллюлоза типа NF 7	20	полиглицерил-3-ди-стеарат	20	то же	10	100	48/68/77/83/87/90/92/93
31	то же	10	глицерин-бегенат	20	то же	20	100	33/54/67/76/83/87/92/94
32	то же	15	то же	20	то же	15	100	32/50/63/72/78/82/86/89
33	то же	20	то же	20	то же	10	103	34/49/58/65/69/73/76/78
34	то же	25	то же	20	то же	5	103	29/40/47/52/56/59/62/63
35	то же	20	полиглицеринпальмитостеарат	20	то же	10	100	65/80/89/94/96/97/100/100
36	то же	25	полиглицеринпальмитостеарат	20	то же	5	98	53/68/77/83/86/89/91/93
37	то же	10	гидрированное касторовое масло	20	то же	15	80	33/54/66/75/80/83/86/88
38	то же	20	то же	20	то же	10	85	30/47/59/67/73/76/79/82
39	то же	25	то же	20	то же	5	90	30/44/56/63/68/71/74/75

Пример №	Нерастворимый полимер б)		Липофильный компонент в)		Гелеобразователь г)		Темп. сопла [°C]	Профиль высвобождения (% через 1 - 8 ч)
	%		%		%			
40	Ethocel N7	10	Precirol Ato5	20	Klucel HF	20	85	0/28/41/49/55/60/65/68/70
41	то же	15	то же	20	то же	15	80	0/27/41/49/56/61/65/69/72
42	то же	20	то же	20	то же	10	80	0/27/42/52/59/65/70/74/77
43	то же	25	то же	20	то же	5	80	0/24/36/44/49/54/58/62/65
44	то же	10	то же	20	Klucel EF	20	80	0/53/74/85/92/95/98/100/100
45	то же	15	то же	20	то же	15	85	0/45/61/72/79/85/89/92/93
46	то же	20	то же	20	то же	10	85	0/26/35/42/47/51/54/58/61
47	то же	25	то же	20	то же	5	80	0/17/23/27/30/32/34/36/38
48	то же	15	то же	25	Klucel HF	10	60	0/14/19/23/26/28/31/33/35
49	то же	20	то же	25	то же	5	60	0/15/20/22/25/28/29/32/34
50	Ethocel N7	15	Precirol Ato5	30	то же	5	60	0/9/13/15/17/19/21/23/25
51	Ethocel NF100	10	то же	20	Klucel EF	20	80	0/27/42/51/58/65/68/74/77
52	то же	15	то же	20	то же	15	89	0/18/27/32/36/41/43/47/50
53	то же	20	то же	20	то же	10	100	0/12/17/20/22/24/25/27/28
54	то же	25	то же	20	то же	5	115	0/6/8/9/10/11/11/12/12
55	то же	10	то же	25	то же	15	88	0/17/27/33/38/41/45/45/50/51
56	то же	15	то же	25	то же	10	95	0/11/16/20/23/25/27/30/31
57	то же	20	то же	25	то же	5	100	0/7/10/11/13/14/15/16/16

Пример №	Нерастворимый полимер б)	Липофильный компонент в)	Гелеобразователь г)	Темп. сопла [°C]	Профиль высвобождения (% через 1 - 8 ч)
58	Ethocel N7	10 гидрированное касторовое масло	20 то же	20 105	0/52/76/88/93/95/97/98/99
59	то же	15 то же	20 то же	15 90	0/40/56/65/73/79/83/88/89
60	то же	20 то же	20 то же	10 87	0/27/39/48/54/59/64/69/72
61	то же	25 то же	20 то же	5 85	0/14/20/24/28/32/35/38/41
62	Ethocel NF100	10 то же	20 то же	20 99	0/39/59/74/82/90/93/97/100
63	то же	15 то же	20 то же	15 100	0/23/37/47/54/61/67/72/75
64	то же	20 то же	20 то же	10 110	0/13/18/24/29/32/35/38/40
65	то же	25 то же	20 то же	5 117	0/8/10/13/15/16/17/18/19

Торговые продукты:

Ethocel = этилцеллюлоза фирмы Dow, США
 Precirol Ato5 = высокоцепной неполный глицерид фирмы Gattefossé, Франция
 Klucel = гидроксипропилцеллюлоза фирмы Hercules, США
 Avicel = микрокристаллическая целлюлоза фирмы FMC, США

Таблица II

Примеры стабильности при хранении предлагаемых форм

Пример №	Высвобождение (% через 1 - 8 ч) форм после хранения (1 месяц при 50°C)	Высвобождение (% через 1 - 8 ч) форм после хранения (1 месяц при 30°C и 75 % отн. влажности)
21	26/46/58/65/71/74/77/80	25/37/45/51/56/60/63/65
22	28/42/52/58/63/67/71/73	29/38/44/48/51/54/56/58
23	21/32/39/44/48/51/53/55	26/34/41/43/45/47/48
24	15/20/23/25/27/29/31/32	22/27/29/30/31/32/33/34
33	29/50/63/72/77/81/84/86	34/48/58/64/70/72/75/77
34	28/45/55/61/67/70/74/76	27/37/43/47/50/53/56/57
37	27/44/56/64/70/76/78/80	26/40/50/58/63/67/71/74
38	27/45/58/67/74/77/81/83	28/43/55/64/69/73/76/78
39	28/48/61/70/75/78/81/83	27/40/50/57/61/64/67/69

Таблица III

Сравнительные испытания по неполному высвобождению активного начала из инертно-гидрофобной матрицы
без применения гелеобразователя

Пример №	Активное начало		Нерастворимый полимер	Липофильный компонент	Темп. сопла [°C]	Профиль высвобождения (% через 1 - 8 ч)
			%	%		
2	Galloramil в виде гидрохлорида	50	Этилцеллюлоза типа NF7	Precirol Ato5	107	18/22/25/27/29/30/31/32
3	то же	50	то же	то же	87	15/19/21/22/23/24/25/25
4	то же	50	то же	то же	74	17/21/25/27/29/30/31/32
5	то же	50	то же	то же	56	19/26/32/35/37/38/40/40
6	то же	50	то же	то же	57	15/21/26/29/30/31/33/33
7	то же	50	то же	Гидриров. касторовое Масло	95	19/28/35/41/45/48/51/53
8	то же	50	Этилцеллюлоза типа NF100	Precirol Ato5	112	16/20/22/24/25/26/27
9	то же	50	Этилцеллюлоза типа NF7	Глицерин-бегенат	103	25/33/37/40/42/44/46/47

Пример №	Активное начало		Нерастворимый полимер		Липофильный компонент		Темп. сопла [°C]	Профиль высвобождения (% через 1 - 8 ч)
	Теофиллин	50	то же	%	Precirol Ato5	%		
10	Теофиллин	50	то же	30	Precirol Ato5	20	80	11/14/16/17/18/19/20/21
11	то же	50	Этилцеллю- лоза типа NF100	30	то же	20	125	3/4/4/5/5/5/5/6
12	то же	25	то же	25	то же	25	100	6/7/9/9/10/10/11/11
13	то же	50	то же	30	Гидриров. касторовое масло	20	140	2/3/3/3/4/4/4/4
14	то же	50	Этилцеллю- лоза типа NF7	30	то же	20	95	4/5/5/6/7/7/7/8

Таблица IV

Сравнительные испытания по стабильности хранения (согласно заявке ЕР № 0 024 596)

Пример №	Активное начало %		Нерастворимый полимер %		Липофильный компонент %		Негидрофильный полимер II		Профиль высвобождения (% через 1 - 8 ч) А оригинально после изготовления В после хранения в течение месяца при 50°C
1	Galloramil в виде гидрохлорида	50	Этилцеллюлоза типа NF7	10	Precirol Ato5	20	Сополимер винилпирролидона и винилацетата (Kollidon VA64)	20	А 45/60/67/72/76/78/81/83 В 52/69/76/81/84/86/88/90
2	то же	50	то же	15	то же	20	то же	15	А 35/47/52/56/60/63/66/68 В 41/62/72/76/79/81/83/84
3	то же	50	то же	20	то же	20	то же	10	А 27/35/39/42/44/45/47/48 В 28/44/54/61/67/70/73/75
4	то же	50	то же	25		20	то же	5	А 22/28/31/33/34/35/36/36 В 14/24/32/38/43/47/51/54