



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89656 (13) C2
(51) МПК (2009)
A61K 9/20
A61K 31/192 (2009.01)
A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ДИСПЕРГУЄТЬСЯ ПЕРОРАЛЬНО, І СПОСІБ ЇЇ ПРИГОТУВАННЯ

1

(21) а200707792
(22) 25.11.2005
(24) 25.02.2010
(86) РСТ/ЕР2005/012859, 25.11.2005
(31) MI2004A002356
(32) 10.12.2004
(33) IT
(46) 25.02.2010, Бюл.№ 4, 2010 р.
(72) МАРЧІТТО ЛЕОНАРДО, IT, РАГНІ ЛОРЕЛЛА, IT, ДОНАТІ ЛУКА, IT, ВАЛЕНТІ МАУРО, IT
(73) АЦЬЄНДЕ КІМІКЕ РІУНІТЕ АНДЖЕЛІНІ ФРАНЧЕСКО А.ЧІ.Р.А.Ф. С.П.А., IT
(56) WO 99/44580 A 10.09.1999
EP 1166777 A 02.01.2002
(57) 1. Спосіб приготування твердої лікарської форми, що диспергується перорально, який включає наступні кроки:
а) покриття оболонкою активного компонента за допомогою принаймні одного гідрофільного карбоксилатного полімеру,
б) гранулювання вкритого оболонкою активного компонента, одержаного в кроці (а), з принаймні однією ліпідною сполукою, точка плавлення якої є нижчою, ніж у активного компонента,
с) змішування грануляту, одержаного в кроці (б), принаймні з одним гідрофільним природним полімером з високою молекулярною масою, і
д) змішування грануляту, одержаного в кроці (с), з компонентами, придатними для отримання твердої лікарської форми, що диспергується перорально.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що вказана тверда лікарська форма вибирається з групи, що включає таблетки і грануляти.
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що після кроку (д) він включає крок:
е) пресування композиції, одержаної в кроці (д), щоб одержати таблетки, що диспергуються перорально.
4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що після кроку (д) він включає крок:
е) розподіл композиції, одержаної в кроці (д), щоб одержати одиниці дозування грануляту, що диспергується перорально.

2

5. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів 1-4, який **відрізняється** тим, що вказаний активний компонент вибирається з групи, що включає нестероїдні протизапальні засоби.
6. Спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що вказаний активний компонент вибирається з групи, що включає похідні саліцилової кислоти, похідні піразолону, похідні параамінофенолу, похідні N-фенілантранілової кислоти і похідні пропіонової кислоти.
7. Спосіб за п. 5, який **відрізняється** тим, що вказаний активний компонент вибирається з групи, що включає ібупрофен, напроксен, флурбіпрофен, фенпрофен, кетопрофен, фенбуфен, пірпрофен, оксапрозин, індопрофен і тіапрофенову кислоту.
8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що вказаний активний компонент вибирається з групи, що включає ібупрофен, напроксен і флурбіпрофен.
9. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів 1-8, який **відрізняється** тим, що вказаний гідрофільний карбоксилатний полімер вибирається з групи, що складається з карбоксиалкілцелюлозних полімерів, гемієстерів дикарбонових кислот з алкілцелюлозою та співполімерів алкенілкарбонових кислот з алкілованими естерами алкенілкарбонової кислоти.
10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що вказаний гідрофільний карбоксилатний полімер вибирається з групи, що складається з фталату і сукцинату гідроксипропілметилцелюлози.
11. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів 1-10, який **відрізняється** тим, що вказана ліпідна сполука вибирається з групи, що включає жирні кислоти, естери жирних кислот з аліфатичними спиртами, жирні спирти і тригліцериди жирних кислот.
12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що вказана ліпідна сполука вибирається з групи, що включає аліфатичні спирти, що містять 12-18 вуглецевих атомів.
13. Спосіб за будь-яким із попередніх пунктів 1-12, який **відрізняється** тим, що вказаний гідрофільний природний полімер з високою молекулярною масою вибирається з групи, що включає смолу гуарову, гуміарабік, камедь карайї, геланову ка-

(19) UA (11) 89656 (13) C2

медь, карагенан, хітозан, галактан, Polglumyt™ та їх суміші.

14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що вказаний гідрофільний природний полімер з високою молекулярною масою використовується у вигляді суміші з мікрокристалічною целюлозою.

15. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, яка **відрізняється** тим, що містить активний компонент, вкритий принаймні одним гідрофільним карбоксилатним полімером і принаймні однією ліпідною сполукою, в якій вказаний вкритий активний компонент включений в матрикс, що містить принаймні один гідрофільний природний полімер з високою молекулярною масою.

16. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за п. 15, яка **відрізняється** тим, що вказана тверда лікарська форма вибрана з групи, що включає таблетки і грануляти.

17. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за будь-яким із попередніх пунктів 15 або 16, яка **відрізняється** тим, що вказаний активний компонент вибраний з групи, що включає нестероїдні протизапальні засоби.

18. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за п. 17, яка **відрізняється** тим, що вказаний активний компонент вибраний з групи, що включає похідні саліцилової кислоти, похідні піразолону, похідні параамінофенолу, похідні N-фенілантранілової кислоти і похідні пропіонової кислоти.

19. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за п. 18, яка **відрізняється** тим, що вказаний активний компонент вибраний з групи, що включає ібупрофен, напроксен, флурбіпрофен, фенпрофен, кетопрофен, фенбуфен, піпрофен, оксaproзин, індопрофен і тіапрофенову кислоту.

20. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за п. 19, яка **відрізняється** тим, що вказаний активний компонент вибраний з групи, що включає ібупрофен, напроксен і флурбіпрофен.

21. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за будь-яким із попередніх пунктів 16-20, яка **відрізняється** тим, що вказаний гідрофільний карбоксилатний полімер вибраний з групи, що складається з карбоксилкілцелюлозних полімерів, карбоксиметилцелюлози і карбоксипропілцелюлози, гемієстерів дикарбонових кислот з алкілцелюлозою, фталату гідроксипропілметилцелюлози, сукцинату гідроксипропілметилцелюлози і ацетофталату целюлози та сополімерів алкенілкарбонових кислот з алкіловими естерами алкенілкарбонової кислоти, співполімерів акрилової і метакрилової кислоти і/або акрилатів, і/або метакрилатів.

22. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за п. 21, яка **відрізняється** тим, що вказаний гідрофільний карбоксилатний полімер вибраний з групи, що складається з фталатів гідроксипропілметилцелюлози, що містять від 5 до 10 моляр. % гідроксипропільних залишків, від 18 до 24 моляр. % метоксизалишків і від 21 до 35 моляр. % фталільних залишків.

23. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за п. 21, яка **відрізняється** тим, що

вказаний гідрофільний карбоксилатний полімер вибраний з групи, що складається з гемієстерів дикарбонових кислот з алкілцелюлозою.

24. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за п. 23, яка **відрізняється** тим, що вказаний гідрофільний карбоксилатний полімер вибраний з групи, що складається з фталату і сукцинату гідроксипропілметилцелюлози.

25. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за будь-яким із попередніх пунктів 15-24, яка **відрізняється** тим, що вона включає, для кожної масової частки вказаного активного компонента, від 0,67 до 0,001 масових часток вказаного гідрофільного карбоксилатного полімеру.

26. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за п. 25, яка **відрізняється** тим, що вона включає, для кожної масової частки вказаного активного компонента, від 0,33 до 0,01 масових часток вказаного гідрофільного карбоксилатного полімеру.

27. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за п. 26, яка **відрізняється** тим, що вона включає, для кожної масової частки вказаного активного компонента, від 0,175 до 0,05 масових часток вказаного гідрофільного карбоксилатного полімеру.

28. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за будь-яким із попередніх пунктів 15-27, яка **відрізняється** тим, що вказана ліпідна сполука вибрана з групи, що включає жирні кислоти, естери жирних кислот з аліфатичними спиртами, жирні спирти і тригліцериди жирних кислот.

29. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за п. 28, яка **відрізняється** тим, що вказана ліпідна сполука вибрана з групи, що включає аліфатичні спирти, що містять 12-18 вуглецевих атомів.

30. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за будь-яким із попередніх пунктів 15-29, яка **відрізняється** тим, що вона включає, для кожної масової частки вказаного активного компонента, від 0,33 до 0,001 часток вказаної ліпідної сполуки.

31. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за п. 30, яка **відрізняється** тим, що вона включає, для кожної масової частки вказаного активного компонента, від 0,25 до 0,01 часток вказаної ліпідної сполуки.

32. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за п. 31, яка **відрізняється** тим, що вона включає, для кожної масової частки вказаного активного компонента, від 0,175 до 0,05 часток вказаної ліпідної сполуки.

33. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за будь-яким із попередніх пунктів 15-32, яка **відрізняється** тим, що вказаний гідрофільний природний полімер з високою молекулярною масою вибраний з групи, що включає смолу гуарову, гуміарабік, камедь карайї, геланову камедь, карагенан, хітозан, галактан, Polglumyt™ та їх суміші.

34. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за будь-яким із попередніх пунктів 15-33, яка **відрізняється** тим, що вона включає, для кожної масової частки вказаного активного компо-

нента, від 0,33 до 0,001 часток вказаного гідрофільного природного полімеру з високою молекулярною масою.

35. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за п. 34, яка **відрізняється** тим, що вона включає, для кожної масової частки вказаного активного компонента, від 0,25 до 0,005 часток вказаного гідрофільного природного полімеру з високою молекулярною масою.

36. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за п. 34, яка **відрізняється** тим, що вона включає, для кожної масової частки вказаного активного компонента, від 0,175 до 0,01 часток вказаного гідрофільного природного полімеру з високою молекулярною масою.

37. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за будь-яким із попередніх пунктів 15-36, яка **відрізняється** тим, що вказаний гідрофільний природний полімер з високою молекулярною масою використовується у вигляді суміші з мікрокристалічною целюлозою.

38. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за п. 37, яка **відрізняється** тим, що вказана суміш включає від 4 до 10 масових часток мікрокристалічної целюлози для кожної масової частки смоли гуарової.

39. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за будь-яким із попередніх пунктів 37 і 38, яка **відрізняється** тим, що вона включає, для кожної масової частки вказаного активного компонента, від 1,2 до 0,1 часток вказаної суміші гідрофільного природного полімеру з високою молекулярною масою з мікрокристалічною целюлозою.

40. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за п. 39, яка **відрізняється** тим, що вона включає, для кожної масової частки вказаного активного компонента, від 1,0 до 0,2 часток вказаної суміші гідрофільного природного полімеру з високою молекулярною масою з мікрокристалічною целюлозою.

41. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за будь-яким із попередніх пунктів 15-40, яка **відрізняється** тим, що вивільнення активного компонента, при визначенні в фосфатному буфері при pH 7,2 за допомогою ВЕРХ, є рівним або вищим ніж 58 % через п'ять хвилин.

42. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за будь-яким із попередніх пунктів 15-41, яка **відрізняється** тим, що профіль вивільнення для активного компонента, при визначенні в фосфатному буфері при pH 7,2 за допомогою ВЕРХ, показує наступну тенденцію:

Час (хв)	5 хв	10 хв	15 хв	20 хв	45 хв
Вивільнення (%)	>60%	> 75 %	> 80 %	> 85 %	>90 %

43. Тверда лікарська форма, що диспергується перорально, за будь-яким із попередніх пунктів 15-42, яка **відрізняється** тим, що профіль вивільнення для активного компонента, при визначенні в фосфатному буфері при pH 7,2 за допомогою ВЕРХ, показує наступну тенденцію:

Час (хв)	5 хв	10 хв	15 хв	20 хв	45 хв
Вивільнення (%)	60 %- 80 %	75 %- 85 %	80 %- 90 %	85 %- 95 %	90 %- 100 %

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що диспергується перорально, яка містить активний компонент, вкритий принаймні одним гідрофільним карбоксилатним полімером і принаймні однією ліпідною сполукою, в якій вказаний вкритий активний компонент включений в матрикс, що містить принаймні один гідрофільний природний полімер з високою молекулярною масою, а також стосується способу її приготування.

Описано багато методів, що стосуються маскування смаку або вивільнення активних компонентів з неприємним смаком. Більшість вагомих прикладів перелічені нижче. В патенті США 4 916 161 описаний спосіб вологого гранулювання для маскування смаку ібупрофену або інших активних компонентів, що мають неприємний смак, з використанням фталата гідроксипропілметилцелюлози. Проте, в цьому документі не згадується спосіб мікроінкапсуляції.

В патенті США 4 946 648 описується лікарська форма, яка буде швидко розпадатися у воді, що отримана шляхом ліофілізації і містить суміш манітолу і принаймні однієї природної смоли.

В патенті США 5 084 278 описується фармацевтична композиція активного компонента, мікроінкапсульованого в мікрокапсули, що складаються з етилцелюлози в комбінації з сополімерами естеру метакрилової кислоти або сополімерами стиро-

лакрилату. Процес виробництва здійснюється в сушці з псевдозрідженим шаром.

В патентах США 5 215 755 і США 5 320 855 описують виробництво таблеток, вкритих оболонкою, за допомогою способу ротаційного гранулювання. Суміш для гранулювання містить активний компонент, наприклад, ібупрофен, і допоміжні речовини, такі як, наприклад, полівінілпіролідон, крохмальний натрію гліколят і натрію лаурилсульфат. Матеріал оболонки включає гідроксиетилцелюлозу або суміш гідроксиетилцелюлози і гідроксипропілметилцелюлози.

В патенті США 5 298 261 описується виробництво таблетки, що легко розпадається, за допомогою процесу ліофілізації. До допоміжних речовин, яким надається перевага, належать смола, така як, наприклад, гуміарабік, смола гуарова, ксантовова смола, карагенова смола або трагакантова камедь, і вуглеводи, такі як, наприклад, манітол, декстроза, сахароза, лактоза, мальтоза, мальтодекстрин або сироп кукурудзяний.

В патенті США 5 405 617 описується фармацевтична композиція, отримана шляхом включення активного компонента в суміш естерів жирних кислот, що розпилюється в розтопленому стані в русі в пристрої для покриття оболонкою з псевдозрідженим шаром. В патенті США 5 460 825 описується виробництво жувальних таблеток за допо-

могою пресування гранул, одержаних способом ротаційного гранулювання і вкритих ацетатом целюлози, бутиратом ацетату целюлози, або їх комбінаціями і гідроксипропілцелюлозою. Суміш для гранулювання містить активний компонент, наприклад фамотидин, зв'язуючі речовини, такі як, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, і наповнювачі, такі як, наприклад, лактоза.

В патенті США 5 466 464 описаний твердий препарат, який розчиняється в роті, що містить активний компонент, вуглевод, такий як, наприклад, лактоза і/або манітол, і агар. Цукровий матрикс, що містить активний компонент, отримують шляхом розчинення і подальшого висушування. Одержані тверді препарати мають більшу твердість чим подібні композиції і, зважаючи на це, можуть легко вийматися із чарункових упаковок. В патенті США 5 489 436 описується виробництво жувальних таблеток, одержаних із активного компонента, вкритого за допомогою способу із застосуванням псевдозріженого шару сумішшю диметиламіноетилметакрилату і естеру метакрилової кислоти та естеру целюлози, типу, наприклад, ацетату целюлози, бутирату ацетату целюлози, триацетату целюлози або їх суміші, і, доволіно, полівінілпіролідону. В патенті США 5 464 632 описується виробництво шляхом прямого пресування таблеток, що містять активний компонент у формі вкритих оболонкою мікрокристалів або вкритих чи не вкритих оболонкою мікрогранул в комбінації з розпушувачем агентом (карбоксиметилцелюлозою або зшитим PVP) і агентом набухання (амідами, модифікованими амідами, мікрокристалічною целюлозою) і цукром. В патенті США 5 501 861 описується виробництво таблетки, що легко розпадається, за допомогою вологого гранулювання активного компонента в суміші з вуглеводами, такими як, наприклад, цукор, крохмальний цукор, лактоза, мід, спиртові похідні цукру і тетрози, з невеликою кількістю води.

В патенті США 5 576 014 описують виробництво таблеток, які розчиняються в роті, за допомогою гранулювання у псевдозріженому шарі суміші активного компонента і сахаридів, що мають низьку і високу плазмогенність, і подальше пресування грануляту. В патенті США 5 728 403 описується спосіб для маскування смаку шляхом покриття частинок активного компонента сумішшю тригліцериду і сополімеру, який розчинний при pH 5,5, одержаного із диметиламіноетилметакрилатів і нейтральних естерів метакрилової кислоти (Eudragit E). Матеріали оболонки розчиняються в леткому органічному розчиннику (ацетоні), і активний компонент суспендується в розчині. Потім розчинник випаровують, і отримують мікрокапсули.

В патенті США 5 762 961 описується спосіб для одержання пористих таблеток, що розпадаються, з використанням активного компонента, наповнювача і зв'язуючої речовини в комбінації з амонієвими солями, що легко випаровуються, шляхом подальшого нагрівання таблеток, одержаних під вакуумом у такий спосіб, щоб одержати пористу масу, яка легко розпадається.

В патенті США 5 738 875 описується спосіб маскування неприємного смаку деяких активних

компонентів за допомогою суспендування/розчинення активного компонента у водному розчині розчинних у воді допоміжних речовин і природних полімерів (желатину) і подальшої ліофілізація індивідуальних одиниць дозування.

В патенті США 5 837 277 описується спосіб маскування неприємного смаку деяких активних компонентів шляхом подальшого покриття оболонкою у псевдозріженому шарі з водними дисперсіями композицій, що базуються на метакрилових полімерах, які мають різні властивості проникності.

В патенті США 5 869 098 описуються композиції, які є корисними для виробництва таблеток, що можуть бути сформовані за допомогою звичайних таблетувальних машин і які швидко розпадаються в роті. Ці композиції, як правило, включають частково гіроскопічні матрикси, які можна перекристалізувати, використовуючи промотори кристалізації.

В патенті США 5 876 759 описується композиція таблеток, що містять активний компонент, вкритий сумішшю полімерів, що включають перший полімер, вибраний із ацетату целюлози і бутирату ацетату целюлози, і другий полімер, вибраний з полівінілпіролідону і гідроксипропілцелюлози, розпушувача агента, такого як, манітол, сорбітол, декстроза, сахароза, ксилітол і лактоза, і зв'язуючої речовини, такої як целюлоза, полівінілпіролідон, крохмаль і модифікований крохмаль.

В патенті США 5 866 163 описується виробництво розчинних таблеток при використанні устаткування, розробленого для підготовки цукрового кристалічного матриксу.

В патенті США 6 024 981 описується виробництво таблеток, які будуть розчинятися в ротовій порожнині, що мають крихкість, рівну або нижче ніж 2% і твердість вищу ніж 15 Ньютонів.

В патенті США 6 106 861 формула винаходу включає спосіб одержання таблеток, що швидко розпадаються (<40 секунд), які містять принаймні один розпушувач агент, такий як зшитий полівінілпіролідон, також відомий як кросповідон, і зшита карбоксиметилцелюлоза, також відома як кроскармелоза, принаймні один наповнювач, що має зв'язуючі властивості, такий як манітол, ксилітол, сорбітол і мальтитол, і активний компонент у вигляді вкритих оболонкою мікрокристалів. Покриття оболонкою мікрокристалів активного компонента здійснюється у псевдозріженому шарі, з використанням поліметакрилатів і/або полімерів целюлози.

В патенті США 6 465 009 описується спосіб одержання таблетки, що швидко розпадається, який включає стадію гранулювання активного компонента і сахаридних допоміжних речовин з розчинним у воді полімером (PVP), який не містить залишкових розчинників, стадію пресування, і дві наступні обробки в зволоженій атмосфері і подальше висушування.

Даний винахід спрямований на забезпечення пероральної лікарської форми, яка є також придатною для введення знеболюючого препарату, такого як, наприклад, флурбіпрофен та ібупрофен. Зважаючи на це, для таких лікарських форм є необхідним легке вивільнення активного компонента.

Таблеткам або гранулятам, що диспергуються перорально, притаманна ця особливість, але також вони характеризуються недоліком, що легко вивільнення активного компоненту в роті робить його непридатним для тих активних компонентів, які мають дуже неприємний смак, таких як, наприклад, флурбіпрофен та ібупрофен.

Цей винахід також спрямований на забезпечення способу для приготування твердої лікарської форми, що диспергується перорально, і твердої лікарської форми, що диспергується перорально, яка легко вивільняє діючу речовину і яка має хорошу апетитність, навіть у випадку активного компоненту з дуже неприємним смаком. Ці проблеми були подолані за допомогою способу і твердої лікарської форми, що диспергується перорально, згідно цьому винаходу.

У першому аспекті даний винахід забезпечує спосіб приготування твердої лікарської форми, що диспергується перорально, який включає наступні кроки:

а. покриття оболонкою активного компоненту за допомогою принаймні одного гідрофільного карбоксилатного полімеру,

б. гранулювання вкритого оболонкою активного компоненту, одержаного в кроці (а), за допомогою принаймні однією ліпідною сполукою, точка плавлення якої є нижчою ніж у активного компонента,

с. змішування грануляту, одержаного в кроці (б), принаймні з одним гідрофільним природним полімером з високою молекулярною масою, і d. змішування грануляту, одержаного в кроці (с), з компонентами, придатними для отримання твердої лікарської форми, що диспергується перорально. У другому аспекті даний винахід пропонує тверду лікарську форму, що диспергується перорально, яка містить активний компонент, вкритий принаймні одним гідрофільним карбоксилатним полімером і принаймні однією ліпідною сполукою, в якій вказаний вкритий активний компонент включений в матрикс, що містить принаймні один гідрофільний природний полімер з високою молекулярною масою.

У цьому описі і формулі винаходу, що додається, термін "що диспергується перорально" означає будь-яку тверду одиницю введення, яка розпадається спонтанно у присутності води або слини, причому такий розпад, що можливо покращується при жуванні або дисперсії, відбувається через менше ніж 1,5 хвилини, бажано через менше ніж 1 хвилину, і ще більш бажано через менше ніж 30 секунд.

В свою чергу, вважається, що вираз "гідрофільний природний полімер з високою молекулярною масою" означає гідрофільний полімер, який був одержаний із рослини або тварини і має молярну масу, що становить вище ніж 1 000. Бажано, вище ніж 10 000 і, ще більш бажано вище ніж 100 000.

Цей винахід стосується способу приготування твердої лікарської форми, що диспергується перорально, який включає наступні кроки:

а. покриття оболонкою активного компоненту за допомогою принаймні одного гідрофільного

карбоксилатного полімеру,

б. гранулювання вкритого оболонкою активного компоненту, одержаного в кроці (а), з принаймні однією ліпідною сполукою, точка плавлення якої є нижчою ніж у активного компоненту,

с. змішування грануляту, одержаного в кроці (б), принаймні з одним гідрофільним природним полімером з високою молекулярною масою, і

d. змішування грануляту, одержаного в кроці (с), з компонентами, придатними для отримання твердої лікарської форми, що диспергується перорально.

У переважному аспекті даного винаходу тверда лікарська форма - це таблетка або гранулят.

Зважаючи на це, бажано отримати таблетки, які будуть диспергуватися в роті, бажано, щоб спосіб згідно цьому винаходу включав подальший крок (е) пресування композиції, одержаної в кроці (d).

У разі грануляту, його можна безпосередньо розділити на одиниці дозування і розпакувати в пакети або будь-які інші відповідні типи пакування. У цьому описі і формулі винаходу, що додається, гранули активного компоненту, вкриті принаймні одним гідрофільним карбоксилатним полімером, будуть ідентифіковані під назвою "мікрокапсули".

Мікрокапсули згідно цьому винаходу маскують смак активного компоненту, вкритого таким чином, але дають можливість йому легко вивільнитися.

Бажано, щоб роблячи можливим маскування смаку активного компоненту, крок а) робив можливим досягнення швидкості розчинення активного компоненту, яка перевищує розчинення активного компоненту у чистому вигляді.

Подальший крок b) істотно покращує апетитність препарату. Цей крок може включати зниження швидкості розчинення активного компоненту, проте, не нижче швидкості розчинення активного компоненту у чистому вигляді.

Бажано, щоб крок c) додатково покращував маскування смаку активного компоненту, не змінюючи його швидкості вивільнення.

Головна мета подальших кроків d) і e) полягає в тому, щоб змішати різні компоненти разом шляхом прямого змішування, і у подальшому спресувати їх шляхом прямого пресування, у випадку приготування таблеток, що диспергуються перорально, або розділити їх на одиниці дозування для подальшого кроку пакування, у випадку приготування гранулятів, що диспергуються перорально.

У зв'язку з цим винаходом може використовуватися будь-який активний компонент, що має неприємний смак. Бажано, щоб цей винахід використовувався з метою поліпшити апетитність нестероїдних протизапальних активних компонентів (відомих також під аббревіатурою НСПЗП, "Нестероїдний Протизапальний Препарат"), таких як, наприклад, похідні саліцилової кислоти, такі як, наприклад, саліциламід, натрію саліцилат, аспірин, мезаламін, сульфасалазин і метилсаліцилат, похідні піразолону, такі як, наприклад, фенілбутазон, оксифенбутазон, антипирин, амінопірин, дипірон і апазон (азапропазон), похідні параамінофенолу, такі як, наприклад, фенацетин і ацетамінофен (парацетамол), похідні N-

фенілантранілової кислоти, відомі як фенамати, типу наприклад мефенамової кислоти, меклофенамової кислоти, флуфенамової кислоти, толфенамової кислоти, етофенамової кислоти та їх фармацевтично прийнятних солей, і похідні пропіонової кислоти, такі як, наприклад, ібупрофен, напроксен, флурбіпрофен, фенпрофен, кетопрофен, фенбуфен, піпрофен, оксaproзин, індопрофен і тіпрофенова кислота. Кожен з вищезгаданих НСПЗП детально описаний в літературі як, наприклад, в Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (8th edition), McGraw-Hill, 1993, сторінки 638-381, в Merck Index, 12th Edition 1996, Merck & Co. Inc., New Jersey, USA, в Martindale, *The Complete Drug Reference*, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1 Lambeth High Street, London SE1 7JN, UK, і в Фармакопії США, Британській та Європейській Фармакопеях.

Як правило, активний компонент - це ібупрофен, напроксен або флурбіпрофен у водонерозчинній кислотній формі.

Гідрофільний карбоксилатний полімер, який може використовуватися згідно цьому винаходу, вибирається з групи, що складається з карбоксилкілцелюлозних полімерів, таких як, наприклад карбоксиметилцелюлоза і карбоксипропілцелюлоза, гемієстерів дикарбонових кислот з алкілцелюлозою, таких як, наприклад, фталат гідроксипропілметилцелюлози, сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, і ацетофталат целюлози, та сополімерів алкенілкарбонових кислот з алкілованими естерами алкенілкарбонової кислоти, таких як, наприклад, сополімери акрилової і метакрилової кислоти і/або акрилата і/або метакрилата. Полімер, якому віддається перевага для використання в цьому винаході, являє собою фталат гідроксипропілметилцелюлози, особливо комерційні продукти HP-50TM і HP-55TM від компанії Shin-Etsu Chemical Co., Ltd, Японія. Ці комерційні продукти вирізняються тим, що містять гідроксипропільні залишки (від 5 до 10 моляр. %), метокси-залишки (від 18 до 24 моляр. %), фталільні залишки (від 21 до 35 моляр. %) та їх молекулярною масою (приблизно $80\,000 \pm 10\,000$). Гідрофільний карбоксилатний полімер згідно цьому винаходу, якому віддається перевага, вибирається з групи, що включає гемієстери дикарбонових кислот з алкілцелюлозою. Як правило, вказаний гідрофільний карбоксилатний полімер - це фталат або сукцинат гідроксипропілметилцелюлози.

Бажано, щоб масове співвідношення між активним компонентом і вказаним гідрофільним карбоксилатним полімером становило від 60:40 до 99,9:0,1. Більш бажано, щоб вказане співвідношення коливалось в межах від 75:25 до 99:1. Як правило, воно коливається в межах від 85:15 до 95:5. Зважаючи на це, бажано, щоб масові частки гідрофільного карбоксилатного полімеру, що додаються на кожну масову частку активного компонента, коливалися в межах від 0,67 до 0,001, бажаніше - від 0,33 до 0,01, ще більш бажано - від 0,175 до 0,05.

Ліпідна сполука, яка може використовуватися згідно цьому винаходу, вибирається з групи, що

включає жирні кислоти, такі як, наприклад, стеаринові кислоти, естери жирних кислот з аліфатичними спиртами, такі як, наприклад, гліцерилдистеарат, гліцерилдистеарат і гліцерилпальмітостеарат (PrecirolTM AT05, що виробляється і розповсюджується Gattofosse Milano, Італія), жирні спирти, такі як, наприклад, цетиловий спирт, цетостеариловий спирт, стеариловий спирт, олеїловий спирт і міристиловий спирт, і тригліцериди жирних кислот, такі як, наприклад, комерційні продукти SupocireTM, що виробляються і розповсюджуються Gattofosse Italia, Мілан, і WitepsolTM, що виробляється і розповсюджується Condea Chemie GmbH, Німеччина, та їх суміші.

Бажано, щоб ліпідна сполука згідно цьому винаходу вибиралась з групи, що включає аліфатичні спирти з 12 - 18 вуглецевими атомами. Як правило, ліпідна сполука згідно цьому винаходу являє собою цетиловий спирт.

Бажано, щоб масове співвідношення між активним компонентом і вказаною ліпідною сполукою становило від 75:25 до 99,9: 0,1. Більше бажано, щоб вказане співвідношення коливалось в межах від 80:20 до 99:1. Як правило, воно коливається в межах від 85:15 до 95:5. Таким чином, бажано, щоб масові частки ліпідної сполуки, що додаються на кожну масову частку активного компонента, коливалися в межах від 0,33 до 0,001, бажаніше - від 0,25 до 0,01, ще більш бажано - від 0,175 до 0,05.

Бажано, щоб гідрофільний природний полімер з високою молекулярною масою, який може використовуватися згідно цьому винаходу, вибирався з групи, що включає смоли гуарову, гуміарабік, камідь карайї, гелланову камідь, карагенан, хітозан, галактан, PolglumytTM (торгова марка депротейнізованої фракції глікогену, що виробляється і розповсюджується A.C.R.A.F. S.p.A., Рим, Італія, і описана в патенті EP 654 048), та їх суміші.

Гідрофільний природний полімер з високою молекулярною масою, якому віддається особлива перевага згідно цьому винаходу, являє собою гуарову смолу. Бажано, щоб масове співвідношення між активним компонентом і гідрофільним природним полімером з високою молекулярною масою (або їх суміші) становило від 75:25 до 99,9:0,1. Більше бажано, щоб вказане співвідношення коливалось в межах від 80:20 до 99,5:0,5. Як правило, воно коливається в межах від 85:15 до 99:1. Таким чином, бажано, щоб масові частки гідрофільного природного полімеру з високою молекулярною масою (або їх суміші), що додаються на кожну масову частку активного компонента, коливалися в межах від 0,33 до 0,001, бажаніше - від 0,25 до 0,005, ще більш бажано - від 0,175 до 0,01.

У переважному варіанті втілення цього винаходу, особливо у випадку приготування таблеток, що диспергуються перорально, гідрофільний природний полімер з високою молекулярною масою використовується у вигляді суміші з мікрокристалічною целюлозою, з метою поліпшити стисливість суміші. Особлива перевага віддається суміші, що містить 1-15 масових часток мікрокристалічної целюлози на кожну масову частку смоли гуарової.

Ще більша перевага віддається суміші, що містить 4 - 10 масових часток мікрокристалічної целюлози на кожну масову частку смоли гуарової. Коли гідрофільний природний полімер з високою молекулярною масою додається до суміші з мікрокристалічною целюлозою, масові частки цієї суміші, що додаються на кожну масову частку активного компонента, коливаються в межах від 1,2 до 0,1. Більш бажано, щоб вказаний діапазон становив від 1,0 до 0,2.

Інші компоненти, які можуть використовуватися згідно цьому винаходу, включають наповнювачі, експоліативні агенти, розпушуючі засоби, підсолоджувачі, ароматизатори, змащуючі речовини і т.п..

До прикладів придатних наповнювачів належать лактоза, крохмаль, манітол, декстроза, силікат кальцію, сорбітол, ксилітол.

До прикладів придатних експоліативних агентів належать манітол, декстроза, силікат кальцію.

До прикладів придатних розпушуючих засобів належать AcDiSol (натрію кроскармелоза), поліпласдон (зшитий PVP), Explotab™ (крохмальний натрію гліколят).

До прикладів придатних підсолоджувачів належать аспартам, сахарин, ацесульфам.

До прикладів придатних ароматизаторів належать аромат грейпфрута, аромат малини, аромат лимона, аромат помаранча і т.п..

До прикладів придатних змащуючих речовин належать колоїдний оксид кремнію, стеарат магнію, PEG4000, PEG6000, PEG20000, бензоат натрію, ацетат натрію, олеат натрію, лаурилсульфат магнію.

У методі згідно цьому винаходу крок покриття оболонкою активного компонента принаймні одним гідрофільним карбоксилатним полімером, бажано, здійснюється за допомогою способу мікроінкапсуляції. Спосіб мікроінкапсуляції включає покриття тонкого порошку активного компонента сполукою, що має здатність до формування тонкої плівки навколо мікрочастинки активного компонента. Бажано, щоб розміри одержаних таких чином мікрокапсул становили від 0,5 до 1000 мікрметрів. В даній галузі відомі різні методи мікроінкапсуляції, такі як метод міжфазної полімеризації, метод полімеризації *in situ*, метод екструзії, метод коацервації, метод випаровування розчинника, метод розпилення.

Спосіб, який може використовуватися, щоб впровадити спосіб цього винаходу, являє собою спосіб, описаний в патенті СІЛА 4 766 012, в якому гідрофільний карбоксилатний полімер, розчиняють у воді за допомогою процесу солеутворення, частинки активного компонента диспергують у воді і після цього додають до розчину гідрофільного карбоксилатного полімеру при безперервному

Стимул:

Печіння:	Відчуття, викликане тертям шкіри, або дією високої температури, або подразнюючою дією спирту;
Поколювання:	Виникнення короточасного відчуття, подібного до укусу комах або уколу шпильки
Пощипування:	Відчуття, подібне до того, що виникає внаслідок дії маленьких проникаючих голок
Заніміння:	Розмите відчуття, подібне до початку дії знеболюючого засобу (не відсутність відчуття)
Відчуття піску:	Тривале відчуття, подібне до присутності зерен піску в роті.

перемішуванні, потім додаючи кислотну сполуку, яка викликає осадження гідрофільного карбоксилатного полімеру на частинках активного компонента.

У способі згідно цьому винаходу крок гранулювання покритого оболонкою активного компонента, одержаного в описаному вище кроці принаймні з однією ліпідною сполукою, що має точку плавлення нижчу ніж у активного компонента, проводять згідно відомим методам, бажано, способом ротаційного гранулювання за допомогою ротаційних грануляторів з оболонкою, що нагрівається. Подальші деталі будуть описані в експериментальних частинах.

У способі згідно цьому винаходу крок змішування грануляту, одержаного в попередньому кроці, принаймні з одним гідрофільним природним полімером з високою молекулярною масою в суміші, довільно, з мікрокристалічною целюлозою, проводять згідно відомим способам, переважно методом прямого змішування за допомогою стандартних мішалок V-форми або мішалок/грануляторів DIOSNA.

У способі цього винаходу, крок змішування грануляту, одержаного в попередньому кроці, з компонентами, придатними для виробництва таблеток або гранулятів, що диспергуються перорально, проводять згідно відомим способам, переважно методом прямого змішування за допомогою стандартних мішалок V-форми або мішалок/грануляторів DIOSNA.

У способі згідно цьому винаходу крок пресування або розподілу на одиниці дозування і подальшу упаковку композиції, одержаної в попередньому кроці, проводять за допомогою звичайних методів і устаткування.

Наступні приклади ілюструють даний винахід, проте ніяким чином не обмежуючи його.

Матеріали і методи

Тест Розчинення

Тест проводився в фосфатному буфері при pH 7,2 (отриманому шляхом розчинення 6,8 г KH_2PO_4 і 1,4 г NaOH в 1 літрі демінералізованої води) при 100 обертах на хвилину у випадку тесту розчинення для мікрокапсул і 50 обертах на хвилину у випадку тесту розчинення для таблеток згідно методу, описаному в Європейській Фармакопеї, ред 4,4 від 04/2003.

Оцінка апетитності

Певну кількість продукту, що випробовувався, застосовували різні люди, чутливі до подразнюючої дії ібупрофену. Заздалегідь, їм дали анкету, і попросили вказати в анкеті свою оцінку апетитності продукту, який застосовувався, в той час, коли він потрапив в ротову порожнину (t_0), протягом ковтання (t_1), після ковтання (t_2) і через 5 хвилин (t_3), на підставі наступних параметрів:

Опис:

Цих 5 людей також попросили сказати, чи був стимул сильним (3), середнім (2), слабким (1) або нульовим (0).

Зважаючи на це, апетитність продукту, що випробовувався, була тим гіршою, чим вище вище-зазначене цифрове значення, пов'язане зі стимулом, який відчували люди, що брали участь у тесті.

Ібупрофен ВР 80

Ібупрофен з наступними властивостями:

- теоретична щільність у вільному стані: 0,328

- теоретична щільність в ущільненому стані: 0,505

- текучість активного компоненту: отвір на 34 мм (тест виконаний з використанням устаткування Flowdex™ від компанії Giuliani Tecnologie Sri, Турин, Італія) за допомогою процедури, рекомендованої для устаткування виробником

- розмір частинок: згідно нижченаведеного:

Сито	Відсоток
1180 мікрон (16 чарунок)	0
850 мікрон (20 чарунок)	0
600 мікрон (30 чарунок)	93,6
425 мікрон (40 чарунок)	5,1

300 мікрон (50 чарунок)	0,7
250 мікрон (60 чарунок)	0,1
180 мікрон (80 чарунок)	0,2
150 мікрон (100 чарунок)	од
106 мікрон (140 чарунок)	0,1
75 мікрон (200 чарунок)	0
53 мікрони (270 чарунок)	0
38 мікрон (400 чарунок)	0
Залишок	од

- розчинення в фосфатному буфері при рН 7,2 (шляхом розчинення 6,8 г KH_2PO_4 і 1,4 г NaOH в 1 літрі демінералізованої води) при 100 обертах на хвилину; після обчислення середнього значення з 5 тестів отримані наступні результати:

30,1 % через 5 хвилин, 58,6 % через 10 хвилин, 71,0 % через 15 хвилин, 78,8 % через 20 хвилин, 86,9 % через 30 хвилин,

- апетитність: тест на апетитність був виконаний, як зазначено вище, шляхом приймання 200 міліграм ібупрофену ВР 80 кожною людиною. Результати показані в таблиці нижче і вказують на те, що апетитність ібупрофену у чистому вигляді є дуже поганою.

Людина	Печіння				Поколювання				Поципування				Заніміння				Відчуття піску				Усього
	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	
1	3	3	2	1	3	3	2	0	3	2	2	2	3	2	1	0	2	1	0	0	35
2	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	1	3	3	2	1	1	1	0	0	44
3	3	3	2	1	3	2	1	1	3	2	1	0	2	2	1	0	2	1	0	0	30
4	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	2	1	3	3	2	1	1	1	0	0	42
5	3	3	1	1	3	3	1	0	3	3	1	0	2	2	1	0	1	1	0	0	29

Гідрофільний карбоксилатний полімер

Використовувався фталат гідроксипропілметилцелюлози, що має торгову назву HP-55™ від японської компанії Shin-Etsu Chemical Co. Ltd..

Скорочення

У прикладах нижче, нижченаведені скорочення мають наступні значення:

АК = Активний Компонент

ГКП = Гідрофільний Карбоксилатний Полімер

ЛС = Ліпідна Сполука

МК1 = Мікрокапсули Прикладу 1

МК2 = Мікрокапсули Прикладу 2

МК3 = Мікрокапсули Прикладу 3,

ГР1 = Гранулят 1

ГР2 = Гранулят 2

ГР3 = Гранулят 3

ГР4 = Гранулят 4

Співвідношення

Якщо не зазначено інакше, вважається, що співвідношення між АК і НСР або ЛС є співвідношеннями за масою.

Приклад 1

Приготування мікрокапсул (АК: ГКП = 95:5)

Використовувалися 95,00 г ібупрофену ВР 80, 5,00 г полімеру HP-55™ і 0,75 г КОН. В першому контейнері приготували розчин гідроксиду калію в демінералізованій воді (приблизно 60 мл). До цього розчину додавали HP-55™ до повного розчинення. В іншому контейнері приготували суспензію

ібупрофену ВР 80 в демінералізованій воді (500 мл), і отриману таким чином суспензію гомогенізували. Після цього розчин додавали до суспензії при безперервному перемішуванні. Таким чином одержану суміш довели до рН до 2,5 - 2,9 за допомогою 1н. HCl , при постійному перемішуванні. Мікрокапсули, які випали в осад протягом підкислення, зібрали на фільтр, а потім вручну помістили на піднос.

Таким чином одержані частинки висушили в печі з нерухомим шаром шляхом дії гарячого повітря при 40°C упродовж декількох годин. Нарешті, частинки помістили на 30-чарункове (600 мікронне) сито і ті з них, які пройшли через це сито, зібрали.

Приклад 2

Приготування мікрокапсул (АК:ГКП = 90:10)

Приготування було здійснене подібним до описаного вище в Прикладі 1 способом при використанні 630,00 г ібупрофену ВР 80, 70,00 г HP-55™, 11,00 г КОН, 0,63 г сахарози монопальмітату і 1,26 г диметикону.

В першому контейнері приготували розчин гідроксиду калія в демінералізованій воді (приблизно 820 мл), і потім додавали HP-55™ до повного розчинення. Суспензію активного компоненту в демінералізованій воді (приблизно 3500 мл), до якого попередньо додали монопальмітат сахарози і диметикон, готували в другому контейнері, і таким

чином одержану суспензію гомогенізували. Процедуру продовжили у спосіб, описаний в Прикладі 1.

Приклад 3

Приготування мікрокапсул (АК: ГКП = 75:25)
Приготування було здійснене подібним до описаного вище в Прикладі 2 способом при використанні 525,00 г ібупрофену ВР 80, 175,00 г НР-55™, 26,80 г КОН, 0,54 г сахарози монопальмітату і 1,08 г диметикону.

	0 хв	5 хв	10 хв	15 хв	20 хв	25 хв	30 хв	35 хв	40 хв	45 хв
МК1	0	63,1	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
МК2	0	64,83	94,13	97,63	98,00	-	98,00	-	-	98,10
МК3	0	64,00	94,33	97,43	98,23	-	98,47	-	-	98,67
АК	0	30,10	58,60	71,00	78,80	-	86,90			

Дані в таблиці вище вказують на те, що покриття АК за допомогою ГКП очевидно покращує час вивільнення для активного компоненту, неначе ГКП діє як поверхневоактивна речовина. Ефект ГКП був значною мірою однаковим для всіх експериментальних кількостей ГКП.

Приклад 5

Приклад 4 Тест на вивільнення з мікрокапсулами 3 мікрокапсулами, одержаними в Прикладах 1 - 3 (МК1, МК2 і МК3) провели тест на вивільнення в фосфатному буфері за допомогою УФ спектрофотометра. Відсотки від АК, вивільненого в межах 0-45 хвилин, показані в таблиці нижче. Щоб було легше порівнювати, результати, одержані з АК у чистому вигляді в тому ж самому тесті, показані в нижньому рядку (див. попередню Експериментальну Частиину).

Апетитність мікрокапсул

3 мікрокапсулами МК1, МК2 і МК3 провели тест на апетитність, що виконувався за участю тих же людей і за тими ж процедурами, як попередньо описано, із застосуванням кількості мікрокапсул, що містить 200 міліграм активного компоненту. Результати показані в наведених нижче таблицях.

МК1

Людина	Печіння				Поколювання				Пощипування				Заніміння				Відчуття піску				Усього
	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	
1	3	2	2	1	3	2	2	0	2	2	2	2	2	2	1	0	1	3	3	1	36
2	3	3	2	1	3	3	2	2	2	3	2	1	2	2	2	1	1	2	2	2	41
3	2	3	1	1	2	2	1	1	3	2	1	0	2	2	0	0	1	3	3	1	31
4	3	3	2	0	3	3	2	0	2	3	2	1	3	2	1	1	1	3	2	1	38
5	2	3	1	1	2	3	1	0	2	3	1	0	2	2	1	0	1	2	2	1	30

МК2

Людина	Печіння				Поколювання				Пощипування				Заніміння				Відчуття піску				Усього
	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	
1	1	2	2	1	2	2	2	0	2	2	2	2	1	2	1	0	1	3	2	0	30
2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	2	1	1	2	2	0	0	2	2	0	30
3	2	2	1	1	1	2	1	1	2	2	1	1	1	2	0	0	1	2	2	0	25
4	1	2	2	0	1	3	2	0	1	2	2	1	2	2	1	1	1	3	2	0	29
5	2	2	1	1	1	3	1	0	2	3	1	0	1	2	1	0	0	3	2	0	26

МК3

Людина	Печіння				Поколювання				Пощипування				Заніміння				Відчуття піску				Усього
	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	
1	1	2	2	1	2	2	2	0	2	2	2	2	1	2	1	0	1	3	2	0	30
2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	2	1	1	2	2	0	0	2	2	0	30
3	2	2	1	1	1	2	1	1	2	2	1	1	1	2	0	0	1	2	2	0	25
4	1	2	2	0	1	3	2	0	1	2	2	1	2	2	1	1	1	3	2	0	29
5	2	2	1	1	1	3	1	0	2	3	1	0	1	2	1	0	0	3	2	0	26

Дані, наведені в таблицях вище вказують на те, що покриття АК за допомогою ГКП частково маскувало неприємний смак АК, особливо у випадку МК2 і МК3.

Приклад 6

Приготування гранулятів

МК1 і МК2 були програнульовані з цетиловим спиртом у якості ліпідної сполуки (ЛС) для збільшення маскуючого смак ефекту і поліпшення стис-

ливості. Гранулювання було проведене в ротаційному грануляторі Rotolab від компанії Zanchetta,

Лукка, Італія. У такий спосіб були приготовані нижченаведені грануляти:

	ГР1	ГР2	ГР3	ГР4
МК1 (г)	500,00	550,00	-	-
МК2 (г)	-	-	550,00	500,00
Цетиловий спирт (г)	55,50	28,95	28,95	55,50
Усього (г)	550,50	578,95	578,95	555,50

Приготування кожного грануляту здійснювали шляхом встановлення температури оболонки ротаційного гранулятора до такого значення, при якому було досягнуто пом'якшення ЛС, проте не ушкоджуючи структуру мікрокапсул. У конкретних випадках гранулятів 1-4, температура оболонки встановлювалася на 50°C.

Після цього, мікрокапсули і цетиловий спирт, який попередньо перемололи і пропустили через 30-чарункове (600 мкм) сито, помістили в камеру ротаційного гранулятора. Порошки змішували упродовж не менше ніж 180 секунд, при швидкості змішуючої лопаті, встановленої до 700 обертів в хвилину. Після цього розпочали нагрівати оболонку гранулятора, встановлюючи температуру на 50°C. Перемішування продовжували доти, доки температура продукту не досягла 47°C.

Процес гранулювання був перерваний через декілька хвилин після того, як ця вказана температура була досягнута.

Нарешті, після охолодження до кімнатної температури таким чином одержаний гранулят просіяли на 20-чарунковому (850 мкм) ситі.

Апетитність грануляту додатково поліпшилась при здійсненні процесу гранулювання у такий спосіб:

1) нагрівання при перемішуванні усієї кількості цетилового спирту до топлення і подальше охолодження;

2) суспендування МК1, МК2 або МК3 у реакторі, обладнанім перемішуючим лезом;

3) додавання цетилового спирту із кроку 1) до суспензії із кроку 2) і подальше змішування;

4) охолодження суспензії, одержаної в кроці 3);

5) фільтрування суспензії, одержаної в кроці 4).

Приклад 7

Тест на вивільнення для грануляту

Тест на вивільнення в фосфатному буфері від 0 до 30 хвилин був виконаний з чотирма гранулятами ГР1-ГР4 за допомогою аналізу ВЕРХ.

Результати, показані в таблиці нижче, являють собою відсотки за масою.

	0 хвилин	5 хвилин	10 хвилин	15 хвилин	20 хвилин	30 хвилин
ГР1	0	21,0	38,7	51,7	62,0	72,0
ГР2	0	46,5	71,5	83,4	89,2	94,1
ГР3	0	46,6	64,5	75,6	82,9	91,0
ГР4	0	45,7	73,2	80,3	85,0	90,0

Вищезазначені результати вказують на те, що цетиловий спирт чинить деякий сповільнюючий вплив на швидкість вивільнення активного компонента. Проте, гарні результати були одержані з гранулятами ГР2 і ГР4.

Приклад 8 Апетитність гранулятів 3 грануля-

тами ГР1-ГР4 провели тест на апетитність, що виконувався за участю тих же людей і за тими ж процедурами, як попередньо описано, із застосуванням кількості грануляту, що містить 200 міліграм активного компоненту. Результати показані в наведених нижче таблицях.

ГР1

Людина	Печіння				Поколювання				Пощипування				Заніміння				Відчуття піску				Усього
	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	
1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	2	2	0	15
2	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	3	3	0	18
3	0	1	1	1	0	1	1	1	1	2	1	1	0	1	0	0	1	2	2	0	17
4	0	1	0	0	0	1	1	0	0	2	2	1	1	1	1	0	0	3	2	0	16
5	0	1	1	1	0	2	2	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	3	2	0	17

ГР2

Людина	Печіння				Поколювання				Пощипування				Заніміння				Відчуття піску				Усього
	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	
1	1	2	2	1	0	1	1	0	1	2	1	1	0	1	1	1	1	2	3	0	22
2	1	2	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	3	3	0	22
3	1	2	1	1	0	1	1	1	1	2	1	1	0	1	0	1	1	2	2	0	20
4	0	2	1	0	0	1	1	0	1	2	2	1	1	1	1	0	2	2	2	0	20
5	0	2	1	1	0	2	2	0	1	1	2	1	0	1	1	1	0	3	2	1	22

ГР3

Людина	Печіння				Поколювання				Пощипування				Заніміння				Відчуття піску				Усього
	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	
1	1	2	1	1	2	2	1	0	2	2	2	1	1	2	1	0	0	2	2	0	25
2	2	2	1	1	2	2	1	1	2	2	2	1	1	2	1	0	1	3	2	1	30
3	2	2	1	1	1	2	1	1	2	2	1	0	1	2	0	0	0	2	2	0	23
4	1	2	1	0	1	2	2	0	1	2	1	1	2	2	1	1	1	2	2	0	25
5	2	2	1	1	1	3	1	0	2	3	1	0	1	2	1	0	1	2	2	1	27

ГР4

Людина	Печіння				Поколювання				Пощипування				Заніміння				Відчуття піску				Усього
	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	t ₀	t ₁	t ₂	t ₃	
1	1	2	1	0	1	2	0	0	1	2	1	1	1	2	1	0	0	2	2	0	20
2	1	1	1	1	1	2	1	1	2	2	2	0	1	1	1	0	1	3	3	0	25
3	1	2	1	0	1	2	0	0	1	2	1	0	1	1	0	0	1	2	3	1	20
4	1	1	1	0	0	2	1	0	1	2	1	1	1	2	1	0	1	2	3	0	21
5	1	2	1	1	1	3	1	0	1	3	1	0	1	2	1	0	1	2	2	0	24

Вищезазначені дані підтверджують чудові значення щодо апетитності для ГР1 і прийнятні величини для ГР2 і ГР4.

Приклад 9

Приготування таблеток, що диспергуються перорально. Була приготована перша партія таблеток, що мають нижченаведений масовий відсотковий склад:

Компонент	%
А. ГР4	17,40
В. Мікрокристалічна целюлоза	9,01
С. Смола гуарова	1,59
Д. Колоїдний оксид кремнію	0,84
Е. Манітол	56,30
Ф. Аспартам	6,00
Г. Лимонна кислота	0,70
Н. Стеарат магнію	0,84
І. Аромат грейпфрута	3,50
Ж. Ac-Di-Sol™	3,50
К. Сахарози монопальмітат	0,35

Ac-Di-Sol™ - зареєстрована торгова марка продукту, що базується на натрію кроскармелозі, який виготовлений і розповсюджується FMC Corporation, Філадельфія, Пенсільванія, США.

Приготування здійснювалось шляхом першого змішування А з В і С. Інші компоненти змішувались окремо і просіювались через 14-чарункове (1400 мкм) сито.

Після цього, першу суміш А, В і С змішували з другою сумішшю інших компонентів, щоб одержати гомогенну дисперсію з хорошими реологічними

властивостями.

Нарешті, таким чином одержану суміш спресовували за допомогою таблетувальної машини зі змінним тиском.

У такий спосіб виготовили таблетки із середньою твердістю, рівною 2,4 Кр і масою 1,4 г кожна. Кожна таблетка містила 200 міліграм ібупрофену.

Приклад 10

Приготування таблеток, що диспергуються перорально

Друга партія таблеток, що мають нижченаведений масовий відсотковий склад, була приготована у такий же спосіб, як описано в Прикладі 9 вище:

Компонент	%
А. ГР4	16,80
В. Мікрокристалічна целюлоза	8,67
С. Смола гуарова	1,53
Д. Колоїдний оксид кремнію	0,81
Е. Манітол	54,40
Ф. Аспартам	5,78
Г. Лимонна кислота	0,68
Н. Стеарат магнію	0,82
І. Аромат помаранча	5,44
Ж. Аромат малини	1,36
К. Ac-Di-Sol™	3,40
К. Сахарози монопальмітат	0,34

Приклад 11

Тест на вивільнення для таблеток, що диспергуються перорально

Тест проводився при рН 7,2 в фосфатному

буфері за допомогою аналізу ВЕРХ на шести таблетках, одержаних згідно Прикладу 9. Результати представлені в таблиці нижче і виражені у вигляді

відсотків за масою активного компоненту, вивільненого з кожної таблетки у період з хвилини 0 до хвилини 45.

Таблетка	0 хв.	5 хв.	10 хв.	15 хв.	20 хв.	30 хв.	45 хв.
1	0	62,6	77,1	82,4	85,4	89,1	92,2
2	0	58,9	75,3	81,5	85,2	89,5	93,3
3	0	62,3	77,0	83,1	86,6	91,1	94,8
4	0	61,7	75,9	81,9	85,4	89,4	93,2
5	0	62,8	76,3	82,1	85,6	89,7	93,4
6	0	58,8	75,5	81,8	85,9	90,2	94,5

Приклад 12

Апетитність таблеток, що диспергуються перорально

Тест на апетитність був виконаний як описано вище на групі з 21 людини різного віку і статі, осіб, хто палить і ні, осіб, які застосовують безрецептурні засоби і осіб, які їх не використовують, проте всі з них були чутливі до подразнюючої дії ібупрофену. Результати, показані в таблиці нижче, являють собою сумарні середні бали для кожного відчуття, що спостерігалось людьми (печіння, поколювання, пощипування, заніміння, відчуття піску), які були отримані з суми балів, одержаних у проміжки часу t_0 , t_1 , t_2 і t_3 після кожного приймання. Останній рядок показує сумарне середнє значення для всіх відчуттів.

рофену. Результати, показані в таблиці нижче, являють собою сумарні середні бали для кожного відчуття, що спостерігалось людьми (печіння, поколювання, пощипування, заніміння, відчуття піску), які були отримані з суми балів, одержаних у проміжки часу t_0 , t_1 , t_2 і t_3 після кожного приймання. Останній рядок показує сумарне середнє значення для всіх відчуттів.

	Приклад 9	Приклад 10
Печіння	4,0 ± 0,86	3,7 ± 0,82
Поколювання	2,0 ± 0,69	1,9 ± 0,70
Пощипування	4,6 ± 0,70	1,4 ± 0,59
Заніміння	2,9 ± 0,73*	3,0 ± 0,78*
Відчуття піску	3,5 ± 0,68	2,7 ± 0,68
Загальна кількість	17,0 ± 3,66	15,7 ± 3,57

Результати Прикладів 11 і 12 вказують на гарні результати щодо апетитності, одержані з таблетками Прикладу 9 і, навіть кращі, з таблетками з Прикладу 10, що одночасно підтримують властивість легкого вивільнення активного компоненту.

Приклад 13

Приготування грануляту, що диспергується перорально Був приготований гранулят з нижче наведеним масовим відсотковим складом:

Компонент	%
A. ГР1	19,00
B. Мікрокристалічна целюлоза	2,60
C. Смола гуарова	0,50
D. Аспартам	3,10
E. Лимонна кислота	2,50
F. Аромат коли	4,60
G. Декстроза	63,10
H. Бикарбонат натрію	4,60

Приготування здійснювалось шляхом першого змішування A з B і C. Інші компоненти змішувались окремо і просіювались через 14-чарункове (1400 мкм) сито. Після цього, першу суміш A, B і C змішували з другою сумішшю інших компонентів

упродовж 10 хвилин усього, щоб одержати гомогенну дисперсію з хорошими реологічними властивостями.

У такий же спосіб, були приготовані два інших грануляти, що містили аромат грейпфрута і аромат апельсина/малини замість аромату коли. Тест на апетитність з отриманими таким чином гранулятами проводився за участю тих же людей і з тими ж процедурами, як попередньо описано, і при прийманні кількості грануляту, що містить 200 міліграмів активного компоненту, показав результати, які були кращими ніж або порівняними з результатами щодо апетитності, одержаними з таблетками.

Приклад 14

Тест на вивільнення з гранулятами, що диспергуються перорально Тест був виконаний в фосфатному буфері при pH 7,2 за допомогою аналізу ВЕРХ на гранулятах, одержаних згідно Прикладу 13. Результати представлені в таблиці нижче і виражені у вигляді відсотків за масою активного компоненту, вивільненого з кожного грануляту у період з хвилини 0 до хвилини 15.

Гранулят	0 хвилин	2 хвилини	4 хвилини	6 хвилин	8 хвилин	15 хвилин
1	0	62,5	75,1	86,3	93,2	95,7
2	0	61,6	79,4	84,4	94,6	99,7
3	0	67,2	77,7	84,8	85,2	98,8
4	0	62,3	78,6	84,5	90,1	100,0
5	0	65,2	68,3	80,5	83,5	94,9
6	0	67,8	83,2	87,2	92,1	100,0

Результати в таблиці підтвердили, що грану-
лят має хорошу здатність до легкого вивільнення

активного компоненту.