



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 91376

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/20

A61K 31/375

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) РЕЦЕПТУРА З КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

1

(21) а200803717

(22) 24.08.2006

(24) 26.07.2010

(86) PCT/IN2006/000309, 24.08.2006

(31) 1001/MUM/2005

(32) 24.08.2005

(33) IN

(46) 26.07.2010, Бюл.№ 14, 2010 р.

(72) ПІЛГАОНКАР ПРАТІБХА С., IN, РУСТОМДЖІ
МАХАРУК Т., IN, ГАНДІ АНІЛКУМАР С., IN, КЕЛ-
КАР АТУЛ, IN, БАГДЕ ПРАДНЯ, IN

(73) РУБІКОН РІСЬОЧ ПВТ ЛТД., IN

(56) US 2001/038852 A1, 08.11.2001

US 2003/021846 A1, 30.01.2003

US 2002/012701 A1, 31.01.2002

US 2005/112198 A1, 26.05.2005

HAMDANI, J. ET AL: "Physical and thermal
characterisation of Precirol and Compritol as lipophilic
glycerides for the preparation of controlled release
matrix pellets" INT. J. PHARM., vol. 260, 2003, pages
47-57

(57) 1. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням, що включає гранули, які включають суміш терапевтично ефективної кількості активної речовини, що має високу розчинність у воді, та щонайменше один неpolімерний інгібітор вивільнення, причому вказані гранули поєднані із щонайменше одним рН-незалежним інгібітором вивільнення, що не набухає, та спресовані, яка **відрізняється** тим, що зазначена лікарська форма забезпечує контрольоване вивільнення активної речовини з зменшеним початковим "вибуховим" вивільненням.

2. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений фармакологічно активний інгредієнт вибирається з класу протизапальних, жарознижувачих, антиконвульсивних та/або анальгезуючих засобів, туберкулостатичних засобів, лікарських засобів для серцево-судинної системи, антигістамінних засобів, снодійних седативних засобів, антибластомних засобів, бронхолітичних засобів, антиаритмічних засобів, поверхневих знеболюючих засобів, протиепілептичного засобу, синтетичних адренокортикальних стероїдів, лікарських засобів для харчової системи або антибіотиків.

2

3. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений фармакологічно активний інгредієнт вибирається з неоміцину сульфату, верапамілу гідрохлориду, бримонідину тартрату, морфіну сульфату, ламівудину, мепівакаїну гідрохлориду, зидовудину, лізіноприлу, ропініролу гідрохлориду, абакавіру сульфату, пентоксифіліну, валцикловіру гідрохлориду, альбутеролу сульфату, даунорубіцину, ранітидину гідрохлориду, клонідину гідрохлориду, ондансетрону гідрохлориду, дилтіазему гідрохлориду, ацикловіру натрію, альбутеролу сульфату, правастатину натрію, диданозину, атенололу, ставудину, мезалазину натрію, занамірину, доксицикліну хіклату, донепезилу гідрохлориду, метилдопу, тимололу малеату, напроксену, налоксону гідрохлориду, алендронату натрію, ризатриптану бензоату, мекаміламіну гідрохлориду, феноксифену гідрохлориду, каптоприлу, флувастатину натрію, беназиприлу гідрохлориду, альбуреролу сульфату, пентосан полісульфату натрію, левофлораксацину, цетиризину гідрохлориду, клідаїміцину фосфату, варфарину натрію, пропексифену гідрохлориду, калію хлориду, праміпексолу гідрохлориду, метопрололу сульфату, метопрололу тартрату, метформіну гідрохлориду, лозартану калію, метилфенідату гідрохлориду, монтелукасту натрію, бізопрололу фумарату, оксиморфоїну гідрохлориду, амантадину гідрохлориду, суматриптану сульфату, трамадолу гідрохлориду, фенобарбіталу натрію, циметидину гідрохлориду, хінаприлу гідрохлориду, левомізолу гідрохлориду, габапентину, ампіциліну гідрохлориду, цефтриоксону натрію, мепіридину гідрохлориду, гуанідину гідрохлориду, венлафаксину гідрохлориду, пропранололу гідрохлориду, прометазину гідрохлориду, бупропіону гідрохлориду, фенілефрину гідрохлориду та аскорбінової кислоти.

4. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 3, яка **відрізняється** тим, що зазначений фармакологічно активний інгредієнт вибирається з метформіну гідрохлориду, метопрололу сульфату, вітаміну С, фенілефрину гідрохлориду, бупропіону гідрохлориду, ропініролу гідрохлориду та трамадолу гідрохлориду.

5. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 4, яка **відрізняється** тим, що

(13) C2

(11) 91376

(19) UA

зазначеним фармакологічно активним інгредієнтом є вітамін С.

6. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 5, яка **відрізняється** тим, що активна речовина вибирається з різних видів вітаміну С, вибраних з групи, що включає Ацеролу вітамін С, Роуз хіп вітамін С, вітамін С з біофлавоноїдами, вітамін С зниженої кислотності та неокислий вітамін С.

7. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка **відрізняється** тим, що активна речовина присутня в кількостях 1-80 мас. %.

8. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 7, яка **відрізняється** тим, що активна речовина присутня в кількостях 5-50 мас. %.

9. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 8, яка **відрізняється** тим, що активна речовина присутня в кількостях 10-40 мас. %.

10. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка **відрізняється** тим, що неpolімерні інгібітори вивільнення вибираються з групи, що складається з жирних кислот, довголанцюгових спиртів, жирів і олій, восків, фосфоліпідів, ейкозаноїдів, терпенів та стероїдів.

11. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 10, яка **відрізняється** тим, що жирні кислоти вибираються з групи, що складається з гідрогенізованої пальмової олії, гідрогенізованої пальмоядрової олії, гідрогенізованої арахісової олії, гідрогенізованої рапсової олії, гідрогенізованої олії рисових висівок, гідрогенізованої соєвої олії, гідрогенізованої бавовняної олії, гідрогенізованої соняшникової олії, гідрогенізованої касторової олії, деценової кислоти, докозанової кислоти, стеаринової кислоти, пальмітинової кислоти, лауринової кислот та міристинової кислот і їхніх сумішей.

12. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 11, яка **відрізняється** тим, що жирні кислоти вибираються з групи, що складається з гідрогенізованої пальмової олії, гідрогенізованої касторової олії, гідрогенізованої бавовняної олії, стеаринової кислоти, пальмітинової кислоти і їхніх сумішей.

13. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 10, яка **відрізняється** тим, що довголанцюговими спиртами є цетиловий спирт, стеариловий спирт і їх суміші.

14. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 10, яка **відрізняється** тим, що воски являють собою спермацетовий віск, карнаубський віск, японський віск, віск восковниці, лляний віск, бджолиний віск, китайський віск, шелачний віск, віск ланоліну, віск цукрового очерету, канделільський віск, парафіновий віск, мікрокристалічний віск, петролатумний віск, вугільний віск і їх суміші.

15. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 10, яка **відрізняється** тим, що неpolімерний інгібітор вивільнення є присутнім у сердечнику в кількості від близько 2 до близько 90 мас. % складу.

16. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 15, яка **відрізняється** тим, що неpolімерний інгібітор вивільнення є присутнім у сердечнику в кількості від близько 5 до близько 75 мас. % складу.

17. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 16, яка **відрізняється** тим, що неpolімерний інгібітор вивільнення є присутнім у сердечнику в кількості від близько 5 до близько 40 мас. % складу.

18. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка **відрізняється** тим, що рН-незалежні інгібітори вивільнення, що не набухають, вибираються з групи, що складається з полівінілового спирту, полівінілацетату, суміші полівінілацетату (8 масових частин) і полівінілпіролідону (2 масові частини) (Колідон SR), похідних поліметакрилової кислоти, вибраних з групи, що включає співполімери акрилату, співполімери метилметакрилатів, співполімери етилакрилату, співполімери бутилметакрилату, співполімери метакрилової кислоти або співполімери триметиламоніоетил метилакрилату, похідні целюлози, вибраних з етилцелюлози, тригліцериду та восків.

19. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 18, яка **відрізняється** тим, що рН-незалежним інгібітором вивільнення, що не набухає, є суміш полівінілацетату (8 масових частин) і полівінілпіролідону (2 масові частини) (Колідон SR).

20. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 18, яка **відрізняється** тим, що рН-незалежні інгібітори вивільнення, що не набухають, присутні в кількості від близько 2 до близько 90 мас. % складу.

21. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 20, яка **відрізняється** тим, що рН-незалежні інгібітори вивільнення, що не набухають, присутні в кількості від близько 5 до близько 75 мас. % складу.

22. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 21, яка **відрізняється** тим, що рН-незалежні інгібітори вивільнення, що не набухають, присутні в кількості від близько 5 до близько 40 мас. % складу.

23. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка **відрізняється** тим, що підтримує концентрацію лікарського засобу в крові в межах терапевтичного діапазону протягом 12 годин або більше.

24. Лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначена лікарська форма є таблеткою.

25. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить також в'язуче, ковзну речовину і розріджувач.

26. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка **відрізняється** тим, що приготування лікарської форми включає метод вологого гранулювання, метод сухого гранулювання, метод гранулювання розплаву, метод пресування або метод формування.

27. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначена лікарська форма має покриття.

28. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 27, яка **відрізняється** тим, що зазначена таблетка з покриттям містить покриття у вигляді швидкорозчинної плівки з полімеру, вибраного з групи, що складається з гідроксипропілметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, карбоксиметилцелюлози, полівінілового спирту та поліметакрилатів.

29. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 28, яка **відрізняється** тим, що зазначене покриття є функціональним покриттям.

30. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 29, яка **відрізняється** тим, що зазначене функціональне покриття являє собою полімер, вибраний із групи, що складається з гідрофільних полімерів, гідрофобних полімерів та восків.

31. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначеною лікарською формою є багатошарова таблетка.

32. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням, що включає гранули, які включають суміш терапевтично ефективної кількості активної речовини, що має високу розчинність у воді, та гліцерил-бехенату, причому вказані гранули поєднані з сумішшю полівінілацетату (8 масових частин) і полівінілпіролідону (2 масові частини) та спресовані,

яка **відрізняється** тим, що зазначена лікарська форма забезпечує контрольоване вивільнення активної речовини з зменшенням початкового "вибухового" вивільнення.

33. Пероральна лікарська форма з контрольованим вивільненням, що включає гранули, які включають суміш терапевтично ефективної кількості вітаміну С, що має високу розчинність у воді, та гліцерил-бехенату, причому вказані гранули поєднані з сумішшю полівінілацетату (8 масових частин) і полівінілпіролідону (2 масові частини) та спресовані, яка **відрізняється** тим, що зазначена лікарська форма забезпечує контрольоване вивільнення активної речовини з зменшенням початкового "вибухового" вивільнення.

Даний винахід відноситься до рецептури з контрольованим вивільненням активної речовини компонента, який володіє високою розчинністю у воді, що містить комбінацію неіонізованого інгібітору вивільнення і рН-незалежного інгібітору вивільнення, що не набухає, і тим самим забезпечуючи контрольоване вивільнення активної речовини компонента зі зменшенням початкового «вибухового» вивільнення.

Зокрема, даний винахід відноситься до активуючих компонентів, що мають розчинність у воді не більш 1мг/мл.

У фармацевтиці відомо приготування складів, що забезпечують контрольоване (підтримуване) вивільнення фармакологічно активних речовин, що містяться в складах, після введення людям. Переваги рецептур з підтримуваним вивільненням добре відомі у фармацевтичній галузі. До них відносяться здатність даного фармацевтичного препарату підтримувати необхідну терапевтичну дію протягом порівняно тривалого періоду часу, менші побічні ефекти і т. ін. Крім того, у випадку лікарських засобів, що мають короткий період напіввиведення, при використанні рецептур з підтримуваним вивільненням можна домогтися менш частого введення і кращої переносимості хворими в порівнянні зі звичайними лікарськими формами.

Для деяких активних інгредієнтів, особливо деяких живильних речовин і вітамінів, з цих рецептур з контрольованим вивільненням можна добути ряд інших вигод. Більшість з цих активних інгредієнтів володіють дозозалежною біодоступністю. При збільшенні дози відбувається зниження всмоктування, що призводить до зниженої біодоступності. Максимальне всмоктування цих компонентів досягається при прийомі всередину декількох рознесених за часом протягом усього дня доз, ніж при прийомі однієї великої дози. Тому лікарські форми

з підтримуваним вивільненням дають більш високу ефективність всмоктування, ніж еквівалентна доза, що дається у вигляді лікарської форми з миттєвим вивільненням. Одним з таких активних інгредієнтів, який міг би виграти від цих систем, є вітамін С, і вже здійснено ряд спроб у відомому рівні техніки розробити їхні лікарські форми з миттєвим вивільненням.

Відома велика кількість патентів, що відносяться до систем доставки з контрольованим і підтримуваним вивільненням. У багатьох з них описується використання гідрофільних полімерів, таких, як ефіри целюлози, карбомери і т. ін. Однак ці полімери не забезпечують необхідних характеристик вивільнення лікарських засобів для активуючого компонента, який має високу розчинність у воді та застосовується в особливо великих дозах. Цей недолік особливо обумовлений типовою формою профілю вивільнення, характерного для цих систем, що містить велике початкове «вибухове» вивільнення і плоску ділянку кривої з неповним вивільненням ближче до кінця. Особливо небажаним є велике початкове «вибухове» вивільнення, оскільки це призводить до слабкого ефекту *in vivo* і може викликати скидання дози та/або погану локальну переносимість через небажані локальні ефекти активуючого компонента. Для усунення цього недоліку гідрофільних полімерів у відомому рівні техніки описані кілька підходів, і, зокрема, використання гідрофобних полімерів та восків або покриття лікарських форм для контролювання початкового «вибухового» вивільнення.

У заявці на патент США 2004/0175422 описані рецептури з підтримуваним вивільненням, у яких для контрольованого вивільнення використовуються комбінації етилцелюлози і воску. Процес готування включає диспергування лікарського засобу і етилцелюлози в розплавленому воску, який потім

піддають охолодженню методом розпилення. Цей процес кропіткий, дорогий і вимагає спеціального обладнання. Подібна комбінація наповнювачів використана в рецептурах з контрольованим вивільненням трамadolu в заявці на патент США 2002/0102302.

Рецептури з контрольованим вивільненням метформіну гідрохлориду описані в заявці РСТ 0228181. Підтримуване вивільнення високорозчинного у воді лікарського засобу досягається завдяки використанню комбінації гідрофобного полімеру і гідрофільного матеріалу. Але навіть при використанні цієї комбінації все одно спостерігається небажано велике «вибухове» вивільнення. Крім того, для готування цієї рецептури необхідний спеціальний екструдер-сферонізатор із сорочкою, а це збільшує як вартість, так і число операцій технологічного процесу.

Використання восків у якості наповнювачів для контрольованого вивільнення описано також у патенті США 6 033 685 і патенті США 5 656 296. Однак, в обох випадках для досягнення необхідного профілю вивільнення розроблена складна система доставки. У випадку патенту США 6 033 685 пресуванням наносяться додаткові шари полімеру, у той час як у випадку патенту США 5656296 наноситься шар пористого покриття.

Комбінація полімеру, що набухає, і воску описана в патенті США 2003/0021841 і в патенті США 5 091 189. Ці системи діють за подвійним принципом гранулювання з воском, що знижує проникання води і запобігає контакт води з розчинним полімером, що активний і здатний набухати. Таким чином, ця комбінація забезпечує уповільнення вивільнення. Однак полімер, що набухає, вимагає деякого часу перш, ніж зможе набрякнути і інгібувати вивільнення лікарського засобу. Це призводить до небажано великого початкового «вибухового» вивільнення активної діючої компоненти.

У WO 0172286 описані рецептури у вигляді гранул, що забезпечують негайне і підтримуване вивільнення терапевтичного матеріалу. Кожна гранула містить 1) отриманий екструдером-сферонізатором внутрішній сердечник, що містить модифікований лікарський засіб з підтримуванням вивільненням, що в'яжуче і наповнювачі; 2) зовнішній сердечник, що містить плівкоутворювальний засіб і лікарський засіб для негайного вивільнення; і 3) покриття для контрольованого вивільнення між внутрішнім і зовнішнім сердечниками для керування вивільнення лікарського засобу внутрішнього сердечника і для створення ефективного бар'єру між внутрішнім сердечником і зовнішнім шаром, завдяки чому будь-яка потенційно несприятлива взаємодія між компонентами мінімізована. Фактично, гранула містить ще одне покриття між внутрішнім сердечником і покриттям для контрольованого вивільнення, що може служити для додаткового захисту вмісту внутрішнього сердечника від впливу. Виробництво цих гранул є технологічно складним і вимагає спеціального сферонізуючого обладнання, і процес нанесення покриття є дуже тривалим і обтяжним.

У WO 04082660 описана система з контрольованим вивільненням, яка складається з декількох компонентів, що може включатися в лікарські за-

соби для перорального прийому, нутрицевтики, харчові продукти і напої. Система з контрольованим вивільненням за цим винаходом містить тверді гідрофобні наносфери, що інкапсульовані в чуттєві до вологи мікросфери. Наносфери окремо не покриті матрицею чутливих до вологи мікросфер, а гомогенно дисперговані в матриці чутливих до вологи мікросфер. Різні активні інгредієнти можуть вводитися в матрицю гідрофобних наносфер, матрицю чутливих до вологи мікросфер або у матриці як наносфер, так і мікросфер. Гідрофобний матеріал являє собою натуральний або синтетичний віск, жир, гліцерид, жирну кислоту або її похідну. У матеріалі чутливої до вологи матриці утворюється мікрочастинка з біоадгезивного матеріалу, що представляє собою розчинний у воді синтетичний полімер, дисперсний у воді синтетичний полімер, похідну крохмалю, природну камедь, полісахарид, білок, гідроколоїд та їх суміші. Для цієї спеціалізованої системи доставки лікарських засобів потрібно таке обладнання, як змішувач із сорочкою, гомогенізатор, розпилювальна сушарка і кілька стадій технологічного процесу. Це обумовлює високу вартість лікарських форм.

Таким чином, в галузі лікарських засобів з контрольованим вивільненням мається великий кількість наробіток. Однак більшість з цих систем характеризуються небажаним початковим «вибуховим» вивільненням, і дія не є незалежною від фізіологічних параметрів. Серед відомих технічних рішень описані і кілька підходів, покликаних усунути ці недоліки, однак ці рецептури важкі для готування і дорогі. Отже, як і раніше існує необхідність у розробці складів з контрольованим вивільненням високорозчинних у воді активних діючих компонентів, позбавлених розглянутих вище недоліків та таких, що мають знижене початкове «вибухове» вивільнення, підвищену біодоступність і терапевтичну ефективність.

На подив було встановлено, що вищезгаданих необхідних характеристик можна домогтися завдяки пропонованій лікарській формі шляхом використання комбінації неполімерного інгібітору вивільнення і рН-незалежного інгібітору вивільнення, що не набухає. Загальновідомо, що використання рН-незалежних інгібіторів вивільнення окремо призводить до високого початкового «вибухового» вивільнення. Однак його комбінація з неполімерними інгібіторами вивільнення дозволяє отримати лікарську форму з підтримуванням вивільненням, що вивільняє лікарський засіб зі зменшеним початковим «вибухом» і зі швидкістю, що не залежить від навколишнього середовища, протягом значного періоду часу. Використовуваний технологічний процес відрізняється простотою, відтворюваністю і підходить для великомасштабного виробництва з використанням звичайного устаткування.

Метою даного винаходу є готування рецептури з контрольованим вивільненням високорозчинного у воді активної діючої компоненти, що відрізняється набагато меншим початковим «вибуховим» вивільненням.

Ще однією метою даного винаходу є готування рецептури з контрольованим вивільненням високорозчинного у воді активної діючої компоненти, що містить комбінацію неполімерного інгібітору

вивільнення і рН-незалежного, сповільнюючого вивільнення полімеру, що не набухає, і що відрізняється меншим початковим «вибуховим» вивільненням.

Ще однією метою даного винаходу є створення способу готування рецептури з контрольованим вивільненням високорозчинного активної діючої компоненти з необхідним профілем розчинення і відмінними фізичними властивостями.

Ще однією метою даного винаходу є створення рецептури з контрольованим вивільненням, наприклад, вітаміну С, що містить комбінацію не-полімерного інгібітору вивільнення і рН-незалежного, сповільнюючого вивільнення полімеру, що не набухає.

Відповідно до широкого аспекту даного винаходу пропонується рецептура з контрольованим вивільненням, що містить:

1) терапевтично ефективну кількість фармакологічно активної речовини, що має високу розчинність у воді,

2) щонайменше, один не-полімерний інгібітор вивільнення, і

3) щонайменше, один рН-незалежний ненабухаючий, сповільнюючий вивільнення полімер, причому зазначена лікарська форма забезпечує контрольоване вивільнення активної діючої компоненти зі зменшеним початковим «вибуховим» вивільненням.

Фіг.1. Профілі вивільнення *in vitro* складів 1 і 2

Фіг.2. Розчинення таблеток вітаміну С складу 2 у декількох середовищах

Фіг.3. Профілі вивільнення *in vitro* таблеток вітаміну С складів 1 і 3

Фіг.4. Профілі вивільнення *in vitro* таблеток метопрололу сукцинату.

Автори даного винаходу звернулися до необхідності розробки лікарської форми з контрольованим вивільненням, що забезпечує зменшене початкове «вибухове» вивільнення. На подив було встановлено, що багато в чому необхідне рН-незалежне вивільнення лікарського засобу досягається при використанні комбінації не-полімерного інгібітору вивільнення і рН-незалежного інгібітору вивільнення, що не набухає. Крім того, використання інгібіторів вивільнення, що не набухають, підтримує лікарську форму, тим самим усуваючи мінливість швидкостей вивільнення лікарського засобу, що виникає в результаті різного часу проходження лікарської форми через шлунково-кишковий тракт.

Термін 'що не набухає', що використовується у тексті даного опису, включає будь-який наповнювач, що не набухає у воді або набухає лише помірно. Під це визначення не підпадають такі наповнювачі, як супердезінтегранти, і такі полімери, як поліетиленоксид, що при контакті з водними середовищами об'ємно набухають.

1. Неполімерний інгібітор вивільнення

Термін 'інгібітор вивільнення', що використовується у тексті даного опису, означає будь-який наповнювач, що може сповільнювати вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта, і включає полімери, воски, жирні кислоти і т. ін.

рН-незалежний інгібітор вивільнення - це інгібітор вивільнення, розчинність якого не залежить

від рН, і, отже, його дія не залежить від рН середовища, з яким він зіштовхується.

'Зменшене початкове «вибухове» вивільнення' відповідно до даного винаходу означає зменшення вивільнення активного інгредієнту з лікарської форми в початкові моменти часу. Вивільнення активного інгредієнта в першу годину відповідно до даного винаходу складає менш 35% і, переважно, менш 30%.

'Високорозчинний' відповідно до даного винаходу означає активної діючої компоненти, що володіють розчинністю вище 1 мг/мл.

Пропонується рецептура з підтримуваним вивільненням фармакологічно активної діючої компоненти, що має розчинність у воді вище 1 мг/мл і за своїм характером може бути кислотним, лужним або нейтральним. Даний винахід відноситься також до активної діючих компонентів при різних рівнях дози і різній розчинності. Активної діючої компоненти можуть вибиратися з одного з наступних терапевтичних класів, що включають:

протизапальні, жарознижуючі, антиконвульсивні та/або анальгезуючі засоби, туберкулостатичні засоби, лікарські засоби для серцево-судинної системи, антигістамінні засоби, снодійні седативні засоби, антибластомні засоби, антибластомні засоби, антибластомні засоби, бронхолітичні засоби, антиаритмічні засоби, поверхневі знеболюючі засоби, протиепілептичний засіб, синтетичні адренокортикальні стероїди, лікарські засоби для харчової системи або антибіотики.

Активної діючі компоненти можуть вибиратися з неоміцину сульфату, верапамілу гідрохлориду, бримонідину тартрату, морфіну сульфату, ламівудину, мепівакаїну гідрохлориду, зидовудину, лізиноприлу, ропініролу гідрохлориду, абакавіру сульфату, пентоксифіліну, валцикловіру гідрохлориду, альбутеролу сульфату, даунорубіцину, ранітидину гідрохлориду, клонідину гідрохлориду, ондансетрону гідрохлориду, дилтіазему гідрохлориду, ацикловіру натрію, альбутеролу сульфату, правастатину натрію, диданозину, атенололу, ставудину, мезалазину натрію, занамірину, доксицикліну хіклату, донепезилу гідрохлориду, метилдопу, тимололу малеату, налоксону гідрохлориду, алендронату натрію, ризатриптану бензоату, мекаміламіну гідрохлориду, феноксибензаміну гідрохлориду, каптоприлу, флувастатину натрію, бензиприлу гідрохлориду, альбуреролу сульфату, пентосан полісульфату натрію, левофлоксацину, цетиризину гідрохлориду, клідаїміцину фосфату, варфарину натрію, пропоксифену гідрохлориду, калію хлориду, праміпексолу гідрохлориду, метопрололу сукцинату, метопрололу тартрату, метформіну гідрохлориду, лозартану калію, метилфенідату гідрохлориду, монтелукасту натрію, бізопрололу фумарату, оксиморфоїну гідрохлориду, амантадину гідрохлориду, суматриптану сукцинату, трамадолу гідрохлориду, фенобарбіталу натрію, циметидину гідрохлориду, хінаприлу гідрохлориду, левомізолу гідрохлориду, габапентину, ампіциліну гідрохлориду, цефтриоксону натрію, мепіридину гідрохлориду, гуанідину гідрохлориду, венлафаксину гідрохлориду, пропранололу гідрохлориду, прометазину гідрохлориду, бупропіону гідрохлориду,

ду, фенілефрину гідрохлориду, аскорбінової кислоти і т.д.

Переважаючим активним інгредієнтом є метформін гідрохлорид, метопрололу сулкат, вітамін С, фенілефрину гідрохлорид, бупропіону гідрохлорид, ропініролу гідрохлорид, трамадолу гідрохлорид. Більш переважним активним інгредієнтом є вітамін С.

Термін «вітамін С» застосовується до речовин, що володіють протицинготною активністю. Терміни «вітамін С», аскорбінова кислота й аскорбат звичайно використовуються взаємозамінно. Вітамін С - це антиоксидант, необхідний для більш ніж 300 різних метаболічних функцій в організмі, включаючи відновлення і ріст тканини, здорові ясна і функції надниркової залози. Однак, організм не може виробляти вітамін С і повинен його отримувати з їжі або у вигляді добавок.

Результати фармакокінетичних досліджень показали, що всмоктування вітаміну С залежить від кількості прийому з їжею. При прийомі з їжею 30 міліграмів на день вітамін майже цілком всмоктується з просвіту тонкої кишки в ентероцити. Максимальне всмоктування вітаміну С у великих дозах досягається при прийомі декількох рознесених за часом протягом усього дня доз, ніж при прийомі однієї великої дози. Крім того, лікарські форми вітаміну С з підтримуваним вивільненням дають більш високу ефективність всмоктування, ніж у випадку еквівалентної дози без підтримуваного вивільнення. Великі разові дози вітаміну С швидко викликають досягнення організмом своєї точки насичення і неприйняття більше цієї незамінної живильної речовини. Інша частина вітаміну елімінується із сечею без принесення повних переваг дози. Виводиться може до 90% дози. Система вітаміну С з контрольованим часом дозволяє вивільнятися малим кількостям вітаміну С і використовувати його організмом протягом продовженого періоду часу, забезпечуючи тим самим більш сприятливий результат вітаміну. Крім того, контрольоване вивільнення мінімізує подразнення шлунка в чутливих осіб. Емануель Чераскін і його співробітники [див. *Int J Vit Res* 1969; 39: 407-415] показали, що мультивітамінна рецептура з підтримуваним вивільненням дозволяє великим кількостям вітаміну С досягати тканин, ніж формула з не підтримуваним вивільненням. Аналогічно, Тейлор і співавтори [див. *Int J Vit Nutr Res* 1977; 467: 68-74] показали, що біодоступність вітаміну С (у вигляді аскорбату) у мультивітаміні з підтримуваним вивільненням на 50% вище при розрахунку рівнів у всій крові і на 80% вище в плазмі.

Пропонована рецептура застосовна і до інших форм вітаміну С, таким, як Ацеролу вітамін С, Роуз хіп вітамін С, вітамін С з біофлавоноїдами, вітамін С зниженої кислотності, неокислий вітамін С і т. ін.

У варіантах здійснення винаходу активуючий компонент може бути присутнім у будь-якому придатному вигляді. Наприклад, він може бути у вигляді твердої частки, порошку, кристала, гранули або гранули з покриттям.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу можуть використовуватися також один або комбінація більш, ніж одного активних інгредієнтів.

Кількість активного інгредієнта, що використовується в лікарській формі, звичайно буде залежати від терапевтичної ефективності кількості активного інгредієнту. Однак, кількість активного інгредієнту, що присутній у лікарській формі, може складати 1-80мас. %, переважно, 5-50мас. % і, переважніше, 10-40мас. % лікарської форми.

Контрольоване вивільнення активуючого компоненту досягається шляхом комбінування неpolімерного інгібітору вивільнення і рН-незалежного інгібітору вивільнення, що не набухає. Таким чином, даний винахід передбачає два есенціальних компоненти для складання лікарських форм із контрольованим вивільненням:

Термін 'інгібітор вивільнення', що використовується у тексті даного опису, означає будь-який наповнювач, що може уповільнювати вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта, і включає полімери, воски, жирні кислоти і т. ін. Неполімерні інгібітори вивільнення - це такі інгібітори вивільнення, що не складаються з повторюваних одиниць мономерів. До числа їхніх прикладів відносяться жирні кислоти, довголанцюгові спирти, жири й олії, воски, фосфоліпіди, ейкозаноїди, терпени, стероїди.

Жирні кислоти - це карбонові кислоти, отримані з тваринного або рослинного жиру або олії або, що містяться в них. Жирні кислоти складаються з ланцюга алкільних груп, що складається з 4-22 атомів вуглецю, і характеризуються термінальною карбоксильною групою. Жирні кислоти, що використовуються в даному винаході, вибираються з групи, що складається з гідрогенізованої пальмової олії, гідрогенізованої арахісової олії, гідрогенізованої рапсової олії, гідрогенізованої олії рисових висівок, гідрогенізованої соєвої олії, гідрогенізованої бавовняної олії, гідрогенізованої соняшникової олії, гідрогенізованої касторової олії і т. ін. і їх сумішей. До числа інших жирних кислот відносяться, наприклад, деценова кислота, докозанова кислота, стеаринова кислота, пальмітинова кислота, лауринова кислота, міристинова кислота і т. ін. і їхніх сумішей. Переважні жирні кислоти вибираються з групи, що складається з гідрогенізованої пальмової олії, гідрогенізованої касторової олії, гідрогенізованої бавовняної олії, стеаринової кислоти, пальмітинової кислоти і їхніх сумішей.

Довголанцюгові одноатомні спирти такі, як цетиловий спирт, стеариловий спирт і їх суміші.

Воски - це складні ефіри жирних кислот із довголанцюговими одноатомними спиртами. Натуральні воски часто є сумішами цих ефірів і, крім того, можуть містити вуглеводні. Воски являють собою низкоплавкі органічні суміші або сполуки, що мають велику молекулярну масу, які при кімнатній температурі є твердими. Воски можуть бути вуглеводними або складними ефірами жирних кислот і спиртів. Воски, що використовуються в даному винаході, включають натуральні воски, такі, як воски тваринного походження, рослинні воски і нафтові воски (тобто, парафінові воски, мікрокристалічні воски, петролатумні воски, мінеральні воски) і синтетичні воски, що є їстівними і мають точку плавлення в межах від близько +25°C до близько +100°C. Конкретними прикладами використовуюва-

них восков є спермацетовий віск, карнаубський віск, японський віск, віск восковниці, лляний віск, бджолиний віск, китайський віск, шелачний віск, віск ланоліну, віск цукрового очерету, канделильський віск, парафіновий віск, мікрокристалічний віск, петролатумний віск, вугільний віск і т. ін. і їх суміші. Крім того, можуть використовуватися суміші цих восків із зазначеними вище жирними кислотами.

Крім того, віск може бути моногліцерилловим ефіром, дігліцерилловим ефіром або тригліцерилловим ефіром (гліцериди), що є складним ефіром, утвореним з жирної кислоти, що має приблизно 10-22 атомів вуглецю, і гліцерину, у якому одна або кілька гідроксильних груп замінені жирною кислотою. Приклади гліцеридів, що використовували, включають гліцерил-моностеарат, гліцерил-дистеарат, гліцерил-тристеарат, гліцерил-дипальмітат, гліцерил-трипальмітат, гліцерил-монопальмітат, гліцерил-диалурат, гліцерил-триалурат, гліцерил-моноалурат, гліцерил-дидокосаноат, гліцерил-тридодокосаноат, гліцерил-монодокосаноат, гліцерил-монокапроат, гліцерил-дикапроат, гліцерил-трикапроат, гліцерил-мономіристат, гліцерил-диміристат, гліцерил-триміристат, гліцерил-монодецеаноат, гліцерил-дидецеаноат, гліцерил-тридецеаноат, гліцерил-бегенат і т. ін. і їх суміші.

У переважному варіанті здійснення воски можуть вибиратися з Cutina (гідрогенізована касторова олія), Hydrobase (гідрогенізована соєва олія), Castorwax (гідрогенізована касторова олія), Croduret (гідрогенізована касторова олія), Carbowax, Compritol (гліцерил-бегенат), Sterotex (гідрогенізована бавовняна олія), Lubritab (гідрогенізована бавовняна олія), Apifil (жовтий віск), Akofine (гідрогенізована бавовняна олія), Softtisan (гідрогенізована пальмова олія), Hydrocote (гідрогенізована соєва олія), Corona (ланолін), Gelucire (макрогліцериди лаурилової кислоти), Precirol (гліцерил-пальмітостеарат), Emulcire (цетиловий спирт), Plurol diisostearique (полігліцерил-діізостеарат), Geleol (гліцерил-стеарат) і їх суміші. Найбільш переважні неполімерні інгібітори вивільнення включають Compritol, Sterotex, Lubritab, стеаринову кислоту, цетиловий спирт і їх суміші. Кількість неполімерного інгібітору вивільнення, що використовували в застосовуваній рецептурі, може змінюватися в залежності від використовуваного лікарського засобу і необхідного ступеня підтримуваного вивільнення. Звичайно їстівний матеріал з жирних кислот або восків буде присутній у сердечнику в кількості від близько 2 до близько 90мас. %, переважно, від близько 5 до близько 75мас. %, і, переважніше, від близько 5 до близько 40мас. % складу.

2. рН-незалежний інгібітор вивільнення, що не набухає

Це наповнювачі, дія яких не залежить від рН оточення. Більшість з них є гідрофільними й у водному оточенні набухають. Ці інгібітори вивільнення через свій здатний до набухання/желатинуючий характер можуть викликати мінливість у результаті дії їжі, прилипання до слизової оболонки, утримання в шлунку і т. ін. Тому для того, щоб зменшити мінливість, пов'язані із системами, що набуха-

ють, у даному винаході використовуються інгібітори вивільнення, що не набухають.

рН-незалежні інгібітори вивільнення, що не набухають, можуть вибиратися з наповнювачів з контрольованим вивільненням, що включають полівініловий спирт, полівінілацетат, суміш полівінілацетату (8 масових частин) і полівінілпірролідону (2 масові частини) (Колідон SR), похідні поліметакрилової кислоти, похідні целюлози, такі, як етилцелюлоза, тригліцериди, воски і т. ін. Найбільш переважним інгібітором вивільнення є Колідон SR.

Колідон SR - це утворюючий матрицю з підтримуваним вивільненням засіб, що складається з полівінілацетату (8 масових частин) і полівінілпірролідону (2 масові частини). Колідон SR має властивості сипкості, негіроскопічності і безпосереднього пресування (висока в'язка здатність у сухому стані). Крім того, на профілі вивільнення in vitro лікарських засобів рецептур таблеток з Колідоном SR як засобу, що утворить матрицю з підтримуваним вивільненням, не впливають рН середовищ розчинення, іонна сила середовищ розчинення, швидкість перемішування і сила стиску. Ця унікальна властивість Колідону SR робить його одним з найбільш перспективних засобів, що утворюють матриці з підтримуваним вивільненням, особливо в разі потреби рН-незалежного вивільнення. Однак, рецептури, засновані на Колідоні SR, мають тенденцію до підвищеного «вибухового» вивільнення (надмірного вивільнення лікарських засобів у перші години) через розчинення лікарського засобу, що залишається на поверхні таблетки, при входженні таблетки в контакт із водними середовищами/рідиною, що відхиляє кінетику вивільнення лікарського засобу далеко від кінетики нульового порядку (лінійне вивільнення). Таким чином, підвищене «вибухове» вивільнення накладає істотне обмеження на використання Колідону SR як засобу, що утворить матрицю з підтримуваним вивільненням, якщо бажано/потрібно зменшене «вибухове» вивільнення.

Кількість рН-незалежного полімеру, що використовували в рецептурі, може змінюватися в залежності від лікарського засобу, що використовували, і необхідного ступеня підтримуваного вивільнення. Звичайно ці полімери будуть присутні в рецептурі в кількості від близько 2 до близько 90мас. %, переважно, від близько 5 до близько 75мас. %, і, переважніше, від близько 5 до близько 40мас. % складу.

Відповідно до одного переважного аспекту, даний винахід поєднує переваги інгібітору вивільнення (Compritol) і рН-незалежного полімеру (Колідон SR) для забезпечення необхідного профілю вивільнення лікарських засобів поряд з мінімальним початковим «вибуховим» вивільненням. Пропонується пероральна лікарська форма з підтримуваним вивільненням для лікарських засобів, що володіють високою розчинністю у воді.

Тому пропонується склад включає фармацевтично прийнятні наповнювачі. Як добре відомо фахівцям у цій області, в тверді лікарські форми звичайно включаються фармацевтичні наповнювачі. Це робиться для полегшення технологічного процесу готування, а також для покращення дії лікарської форми. Звичайні наповнювачі включа-

ють розріджувачі, речовини поинності, засоби, що полегшують гранулювання, барвники, запашники, поверхнево-активні речовини, регулятори рН, засоби проти прилипання і гліданти і т. ін. Ці наповнювачі використовуються в пропонуваніх лікарських формах.

Даний винахід може додатково включати один або декілька наповнювачів у кількості від близько 0 до близько 90мас. %, переважно, від близько 1 до близько 80мас. %, таких, як лактоза, цукор, кукурудзяний крохмаль, модифікований кукурудзяний крохмаль, маніт, сорбіт, неорганічні солі, такі, як кальцію карбонат, та/або похідні целюлози, такі, як деревна целюлоза і мікрокристалічна целюлоза.

В'яжучі вибираються з групи, що складається з крохмалю, мікрокристалічної целюлози, високодисперсного кремнезему, маніту, лактози, поліетилєнґліколю, зшитого полівінілпіролідону, полівінілпіролідону, похідних поліметакрилової кислоти, етилцелюлози, зшитої карбоксиметилцелюлози, гідроксипропілметилцелюлози і гідроксипропілцелюлози і природних і синтетичних камедей. Найбільш переважним в'яжучим є Колідон VA 64. В'яжучі можуть включатися в систему з концентрацією приблизно 0,5-20мас. %, переважно, 1-10мас. % і, переважніше, 2-7,5мас. %.

Оскільки склад у вигляді таблетки, він може включати одну або декілька плинних речовин у кількості від близько 0,2 до близько 8мас. % і, переважно, від близько 0,5 до близько 2мас. %, таких, як магнію стеарат, стеаринову кислоту, пальмітинову кислоту, кальцію стеарат, тальк, поліетилєнґліколю, колоїдного кремнію діоксид, натрію стеарилфумарат, карнаубський віск і т. ін. і їх суміші. До інших звичайних фармацевтичних інгредієнтів, що можуть факультативно бути присутнім, відносяться консерванти, стабілізатори і харчові, лікарські і косметичні барвники і т. ін.

Пропонована лікарська форма є твердою лікарською формою, переважно, таблеткою, що може мати різну форму, таку, як овальну, трикутну форму, форму мигдального горіха, арахісу, паралелограму, п'ятикутника, шестикутника, трапеції. Переважними формами є овальна форма і форма паралелограму.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу склад може факультативно мати покриття. Поверхнєве покриття може використовуватися в естетичних цілях або для розмірної стабілізації спресованої таблетки. Нанесення покриття може здійснюватися з використанням будь-якого відомого способу з використанням звичайних інгредієнтів, що підходять для ентерального використання. Поверхнєве покриття може бути, наприклад, у вигляді плівки з використанням звичайних полімерів, таких, як гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, полівініловий спирт поліметакрилати і т. ін.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу склад може факультативно покриватися функціональним покриттям. Це покриття може наноситися з використанням гідрофільних полімерів, гідрофобних полімерів, восків і т. ін., або окремо, або в

комбінації, разом пластифікаторами, барвниками, замутнювачами і т. ін. Функціональне покриття може забезпечувати додаткове зменшення початкового «вибухового» вивільнення для досягнення профілю вивільнення лікарських засобів майже нульового порядку. Крім того, функціональне покриття може сповільнювати вивільнення активного інгредієнта в шлунок, якщо це бажано.

У ще одному ілюстративному варіанті здійснення твердий фармацевтичний склад може бути у вигляді багатшарової системи для перорального введення. Ця система може призначатися для доставки двох різних активнотіючих компонентів.

У ще одному ілюстративному варіанті здійснення твердий фармацевтичний склад у вигляді багатшарової системи для перорального введення призначений для доставки активного фармацевтичного засобу з першого шару безпосередньо при досягненні шлунково-кишкового тракту і для доставки ще одного фармацевтичного засобу, що може бути тим самим або іншим, із другого шару контролювано протягом конкретного періоду часу.

Таблетки, приготовлені відповідно до винаходу, забезпечують контрольоване вивільнення активнотіючого компоненту протягом щонайменше двадцяти чотирьох годин після перорального прийому; швидкість вивільнення *in vitro* переважно відповідає наступній швидкості в % вивільнення активнотіючого компоненту (див. Таблицю 1):

Таблиця 1

ЧАС (ГОДИНИ)	% ВИВІЛЬНЕННЯ
1	10-30
2	20-75
4	30-85
6	50-90
8	60-95
12	65-100

Ще один переважний препарат, який особливо підходить для дозування один раз на день, має швидкість вивільнення *in vitro*, що відповідає наступній швидкості у % вивільнення активнотіючого компонента (див. Таблицю 2):

Таблиця 2

ЧАС (ГОДИНИ)	% ВИВІЛЬНЕННЯ
1	00-35
2	30-75
4	40-85
6	50-100
8	60-100
12	65-100

Ще один переважний препарат відповідно до даного винаходу, також особливо придатний для дозування один раз на день, має швидкість вивільнення *in vitro*, що відповідає наступній швидкості у % вивільнення активнотіючого компонента (див. Таблицю 3):

Таблиця 3

ЧАС (ГОДИНИ)	% ВИВІЛЬНЕННЯ
1	0-30
2	0-40
4	5-55
6	10-65
8	20-75
12	30-90
16	50-100
24	>80

Зазначену лікарську форму відповідно до даного винаходу можна приготувати методами безпосереднього пресування або гранулювання. Метод безпосереднього пресування включає стадію, на якій суміш активної компоненти і комбінації неімерного інгібітору вивільнення і рН-незалежного інгібітору вивільнення, що не набухає, пресують після їхнього змішування протягом певного часу з іншими наповнювачами. Цей метод можна застосовувати ефективно, оскільки зазначені рН-незалежні полімери, що не набухають, є такими, що безпосередньо пресуються.

Гранулювання - це будь-який процес збільшення розмірів, за допомогою якого дрібні частки збирають у більш великі, постійні агрегати, щоб додати їм сипкий стан. Можна використовувати методи як сухого гранулювання, так і гранулювання розплаву. У випадку гранулювання розплаву, неімерний інгібітор вивільнення розплавляють, після чого в розплавлену масу додають і ефективно перемішують активний компонент, суміші дають ствердіти, і в такий спосіб одержують гранули лікарських засобів. В іншому ілюстративному варіанті здійснення цієї системи активний компонент гранулюють з використанням розплавленого неімерного інгібітору вивільнення. У деяких випадках активний компонент і неімерний інгібітор вивільнення можна плавити разом і охолоджувати до кімнатної температури. У випадку вологого гранулювання, активний компонент змішують з в'язким, і гранулювання

здійснюють з використанням розчинника. Альтернативно, суміш активної компоненти і інших неактивних наповнювачів гранулюють з використанням розчину в'язкого. У процесі сухого гранулювання використовують процес ущільнення на валках. Рецептурі легко надавати необхідні розміри, оскільки використовують процеси, звичайно здійснювані у фармацевтичній промисловості.

З точки зору технології, готування таблеткового матеріалу відрізняється простотою й обмежується лише технологічними стадіями, що не є вимоглими стосовно енергії і часу. Крім того, спосіб готування і вибір додаткових речовин відповідно до даного винаходу, розкриті в даному описі, забезпечують високу стабільність і необхідні фізичні властивості лікарської форми, а також необхідний профіль розчинення.

Оскільки запропонована рецептура менш піддається впливу фізіологічних змін, можна спостерігати низьку мінливість від пацієнта до пацієнта, що є бажаним для максимального терапевтичного ефекту.

Пропонований препарат з контрольованим вивільненням забезпечує повільне вивільнення лікарського засобу протягом більш тривалого часу, тим самим збільшуючи тривалість дії лікарського засобу в порівнянні зі звичайною доставкою. Переважно, препарат підтримує концентрацію лікарського засобу в крові в межах терапевтичного діапазону протягом 12 годин або більше.

Хоча даний винахід описаний на прикладах його конкретних варіантів здійснення, фахівцям у даній галузі будуть очевидними зміни й еквіваленти в межах обсягу даного винаходу.

Далі винахід ілюструється на наступних прикладах, що приводяться в ілюстративних цілях і не повинні витлумачуватися як яким-небудь чином обмежуючі обсяг винаходу.

Приклад 1

Готування і профіль вивільнення лікарського засобу лікарської форми вітаміну С (таблетка) з підтримуваним вивільненням:

Таблиця 4

Склад рецептури

Інгредієнти	мг на таблетку	
	Склад 1	Склад 2
Вітамін С	500,00	500,00
Compritol	75,00	100,00
Колідон SR	125,00	125,00
Колідон VA 64	30,00	30,00
Магнію стеарат	7,00	7,00
Загальна маса	737,00	762,00

Методика:

Зважені кількості вітаміну С та Compritol змішували протягом 15 хвилин. Потім суміш додатково змішували при температурі приблизно +70°C, та отриману масу остудили до +45°C. Отримані гранули відсортували за розміром та змішали з

Колідоном SR та Колідоном VA64. Суміш змазали та спресували у таблетки.

Дослідили профілі вивільнення in vitro вітаміну С у розчині 0,1N HCl з 1% щавлевої кислоти з використанням апарату для розчинення типу 1 за Фармакопсією США при частоті обертання

100об/хв. Профіль вивільнення лікарського засобу

для складів 1 та 2 наведений у Таблиці 5.

Таблиця 5

Профілі вивільнення in vitro вітаміну С:

Час (години)	% вивільнення	
	Склад 1	Склад 2
0	00,00	00,00
1	31,00	28,68
2	45,40	41,40
4	65,90	59,16
6	79,3	69,50

Як видно, таблетки вітаміну С з необхідними фізичними властивостями та зменшеним початковим "вибуховим" вивільненням були приготовані з використанням простого процесу.

Приклад 2

Розчинення складу 2 у декількох середовищах

Розчинення таблеток складу 2 у декількох середовищах додатково виконали у фосфатному буфері з рН 6,8 та ацетатному буфері з рН 4,5 з використанням апарату для розчинення типу 1 за Фармакопсією США при частоті обертання 100об/хв.

Таблиця 6

Розчинення вітаміну С складу 2 в декількох середовищах

Час (години)	0,1 N HCl	фосфатний буфер з рН 6,8	ацетатний буфер з рН 4,5
0	0,00	0,00	0,00
1	28,68	32,20	29,50
2	41,40	43,30	41,20
4	59,16	58,40	59,20
6	69,50	63,50	73,40

У цих середовищах розчинення ніяких значних відмінностей у профілі вивільнення in vitro не спостерігалось, що свідчить про те, що склад забезпечує профіль рН-незалежного вивільнення in vitro лікарського засобу протягом значного часу (Фіг.2).

Приклад 3

Приготування лікарської форми вітаміну С з підтримуваним вивільненням у вигляді таблеток:

Таблиця 7

Склад рецептури

Інгредієнти	мг на таблетку
Вітамін С	Склад 3 500,00

Колідон SR	225,00
Колідон VA 64	30,00
Магнію стеарат	7,00
Загальна маса	662,00

Методика:

Зважені кількості вітаміну С змішали з Колідон-ом SR та Колідон-ом VA64. Суміш змазали та спресували у таблетки.

Дослідили профілі вивільнення in vitro вітаміну С у розчині 0,1N HCl з 1% щавлевої кислоти з використанням апарату для розчинення типу 1 за Фармакопсією США при частоті обертання 100об/хв. Профіль вивільнення лікарського засобу для складів 1 та 2 наведений у Таблиці 5.

Таблиця 8

Профілі вивільнення in vitro вітаміну С:

Час (години)	% вивільнення	
	Склад 1	Склад 3
0	00,00	00,00
1	31,00	45,00
2	45,40	61,60
4	65,90	85,00
6	79,3	98,30

З наведених вище прикладів та Фіг.3 очевидно, що при використанні одного Колідону SR результуючий профіль вивільнення наростає набагато швидше, ніж у продукту, що має комбінацію двох сповільнюючих вивільнення полімерів (склад 1).

Вищенаведені результати зі всією очевидністю свідчать про синергію, що існує у комбінації неpolімерного інгібітора вивільнення та рН-незалежного інгібітора вивільнення, що не набухає.

Приклад 4

Приготування лікарської форми вітаміну С з підтримуваним вивільненням у вигляді таблеток:

Таблиця 9

Склад таблеток вітаміну С

Інгредієнти	мг на таблетку
Вітамін С	500,00
Compritol	45,00
Евдрагит RSPO	150,00
Магнію стеарат	5,00
Загальна маса	700,00

Зважену кількість вітаміну С гранулювали з використанням розплавленого Compritol за малої швидкості. Оброблений вітамін С пропустили через гранулятор з вібратором з використанням сита розміром 20 меш та змішали з Евдрагітом RSPO, змазали та спресували у таблетки.

Приклад 5

Приготування лікарської форми вітаміну С з підтримуваним вивільненням у вигляді таблеток:

Таблиця 10

Склад таблеток вітаміну С

Інгредієнти	мг на таблетку
Вітамін С	500,00
Цетиловий спирт	150,00
Етилцелюлоза	50,00
Магнію стеарат	25,00
Загальна маса	725,00

Зважену кількість вітаміну С гранулювали з використанням розчиненого цетилового спирту за повільної швидкості. Гранули вітаміну С змішали з етилцелюлозою, змазаної магнію стеаратом, та спресували у таблетки.

Таблиця 11

Профілі вивільнення in vitro вітаміну С:

Час (години)	% вивільнення
0	00,00
1	32,41
2	49,57
4	70,82
6	83,99
8	95,08

Цей приклад показує, що рецептуру з підтримуваним вивільненням, і має зменшене "вибухове" вивільнення, можна отримати й при використанні комбінації цетилового спирту та етилцелюлози.

Приклад 6

Таблетка метформіну гідрохлориду з продовженим вивільненням

Таблиця 12

Склад таблеток метформіну HCl:

Наповнювачі	мг на таблетку
Метформіну гідрохлорид	500
Гідрогенізована рослинна олія, Тип I, за Фармакопсією США - Національному формулярію (Lubritab)	100
Коповідон, за Фармакопсією США (Колідон VA 64)	100
Колідон SR	200
Мікрокристалічна целюлоза, за Фармакопсією США (Авіцелл PH102)	80
Магнію стеарат	20
Всього	1000

Метформіну гідрохлорид, Lubritab та частину Колідону VA 64 змішали у сухому стані та гранулювали. Ці гранули змішали з Колідон SR, кількістю Колідону VA 64, що залишилась, та Авіцелл PH 102 та отриману таким чином суміш змішали з магнію стеаратом та спресували в таблетки.

Отримані таблетки метформіну гідрохлориду мали достатню твердість та низьку крихкість.

Приклад 7

Таблетка венлафаксину з продовженим вивільненням, що приготована з грануляцією розчину

Таблиця 13

Склад таблеток венлафаксину:

Наповнювачі	мг на таблетку
Венлафаксин	169,72
Стеарол-макрогол-гліцериди, за Фармакопією США (Gelucire 43/01)	100,00
Колідон SR	300,00
Лактоза	24,28
Магнію стеарат	6,00
Всього	600,00

Венафлаксин гранулювали шляхом гранулювання розчину з Gelucire 43/01. Гранули змішали з Колідон SR та лактозою DCL. Отриману таким чином суміш змішали з магнію стеаратом та спресували у таблетки.

Дослідження швидкості розчинення in-vitro для таблеток здійснювали з використанням апарату для розчинення типу 1 за Фармакопією США при температурі +37°C та частоті обертання 100об/хв. У якості середовища для розчинення використали 900мл води.

Таблиця 14

Профілі вивільнення
in vitro таблеток венафлаксину:

Час (години)	% вивільнення
1	28,8
2	46,1
4	75,0
6	93,7
8	101,2

Таблетки венафлаксину гідрохлориду з контрольованим вивільненням продемонстрували необхідні характеристики.

Приклад 8

Таблетка метопрололу сукцинат з продовженим вивільненням, приготована з вологою грануляцією

Таблиця 15

Склад таблеток метопрололу сукцинат:

Наповнювачі	мг на таблетку
Метопрололу сукцинат	47,50
Гідрогенізована рослинна олія, тип I, за Фармакопією США - Національному формулярію (Sterotex)	100,00
Евдрагит NE 40 D	16,00
Етилцелюлоза	50,00
Кальцію фосфат двохосновний	14,60
Магнію стеарат	2,50
Гіпромелоза, в'язкість 5 сантипуаз	44,00
Водна дисперсія етилцелюлози	11,00
Гліцерин	4,40
Вода очищена	у достатній кількості
Всього	230

Метопрололу сукцинат змішали з Sterotex та Евдрагитом NE 40 D та гранулювали. Гранули змішали з етилцелюлозою та кальцію фосфат двохосновним та отриману суміш змішали з магнію стеаратом та спресували у таблетки. Після цього на таблетки нанесли функціональне покриття з етилцелюлози та гіпромелози. Дослідження

швидкості розчинення in-vitro для таблеток проводили з використанням апарату для розчинення типу II за Фармакопією США при температурі +37°C та частоті обертання 50об/хв. У якості середовища для розчинення використали 500мл фосфатного буферу з pH 6,8.

Профілі вивільнення in vitro метопрололу сукцинат:

Час (години)	% вивільнення	
	Таблетки без покриття	Таблетки з покриттям
1	28,0	4,3
2	41,8	10,7
4	62,4	23,9
6	76,6	48,4
8	87,9	69,1
20	99,3	97,2

Таблетки метопрололу сукцинат продемонстрували необхідні фізичні та хімічні характеристики. Крім того, покриття таблеток етилцелюлозою та гідроксипропілметилцелюлозою ще більше зменшило початкове "вибухове" вивільнення.

Приклад 9

Таблетка метопрололу сукцинат з продовженим вивільненням, приготована з грануляцією розчину

Таблиця 17

Склад таблеток метопрололу сукцинат:

Наповнювачі	мг на таблетку
Метопрололу сукцинат	47,5
Гідрогенізована рослинна олія, тип I, за Фармакопією США - Національному формулярію (Lubritab)	50
Коповідон, за Фармакопією США (Колідон VA 64)	10
Колідон SR	50
Мікрористалічна целюлоза, за Фармакопією США (АвіцелрН102)	60
Магнію стеарат	2,5
Всього	220

Метопрололу сукцинат гранулювали шляхом гранулювання розчину з Lubritab, та гранули змішали з Колідон SR, Колідон VA 64 та мікрористалічною целюлозою рН 102. Отриману таким чином суміш змішали з магнію стеарат та спресували у таблетки.

Дослідження швидкості розчинення in-vitro для таблеток проводили з використанням апарату для

розчинення типу II за Фармакопією США при температурі +37°C та частоті обертання 50об/хв. У якості середовища для розчинення використали 500мл фосфатного буфера з рН 6,8.

Таблиця 16

Профілі вивільнення
in vitro метопрололу сукцинат:

Час (години)	% вивільнення
1	22,2
2	32,0
4	45,5
6	55,9
8	64,9
16	93,2
20	94,7

Приклад 10

Таблетка фенілефрину гідрохлориду з продовженим вивільненням

Таблетки метопрололу сукцинат продемонстрували необхідні фізичні та хімічні характеристики.

Таблиця 18

Склад таблеток фенілефрину гідрохлориду:

Наповнювачі	мг на таблетку
фенілефрину гідрохлорид	30,0
Гідрогенізована рослинна олія, тип I, за Фармакопією США - Національному формулярію (Lubritab)	25,0
Крохмаль 1500	10,0
Колідон SR	75,0
Мікрокристалічна целюлоза, за Фармакопією США (АвіцелрН102)	45,5
Магнію стеарат	2,5
Всього	188,0

Фенілефрину гідрохлорид, Lubritab, Колідон SR, Колідон VA 64 та Авіцел РН 102 змішали разом. Отриману таким чином суміш змішали з маг-

нію стеарат та спресували у таблетки. Отримані таблетки фенілефрину гідрохлориду мали достатню твердість та низьку крихкість.

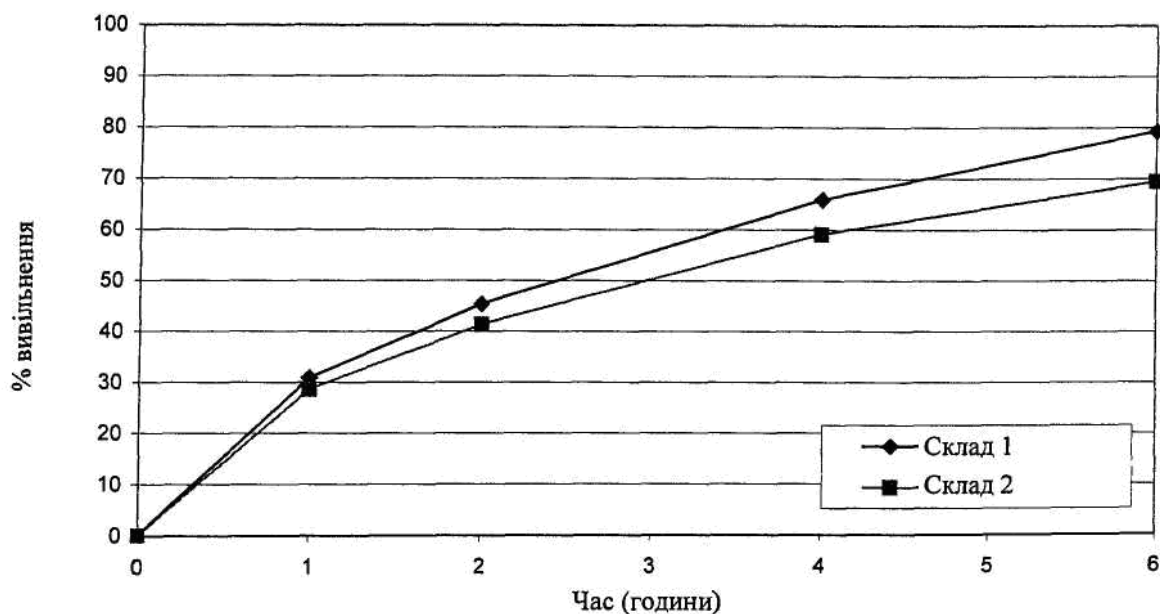
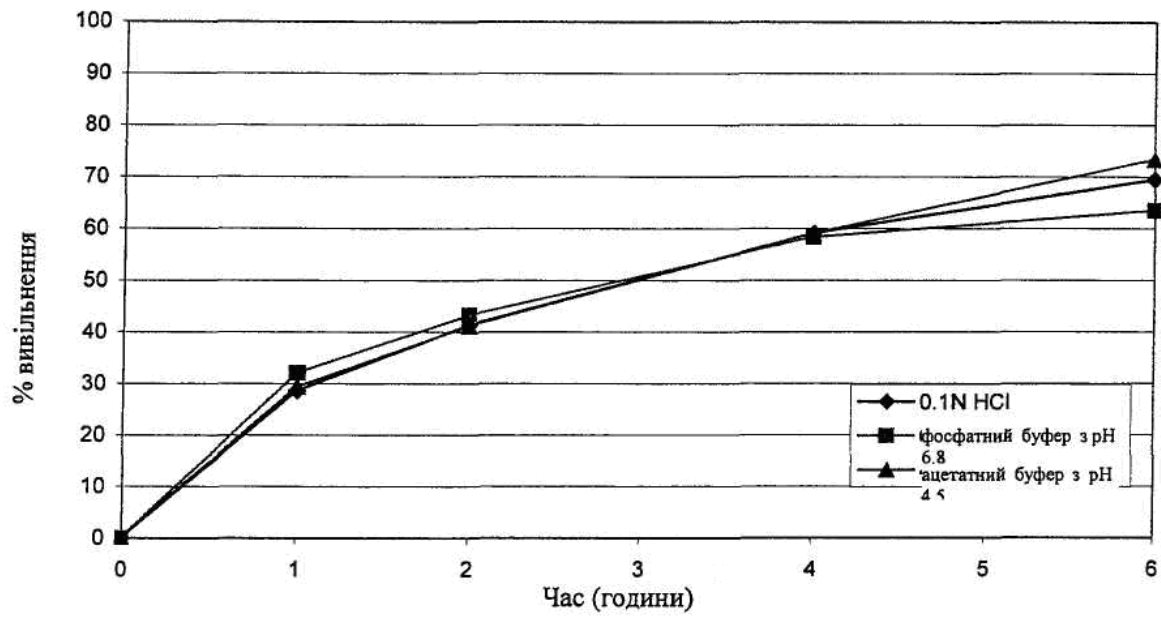
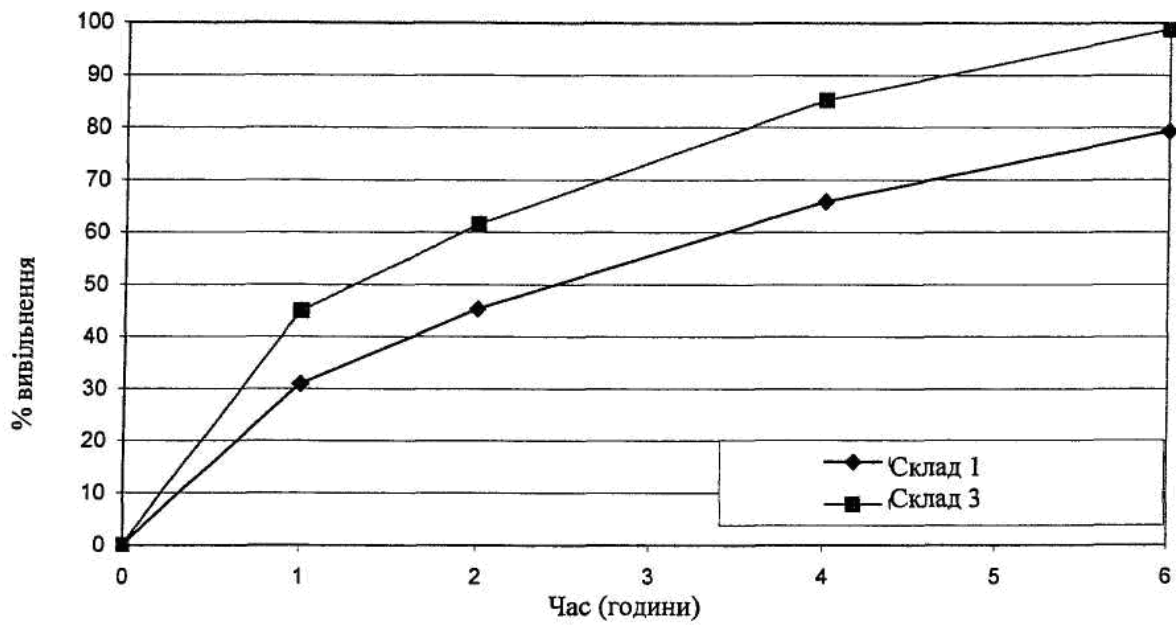


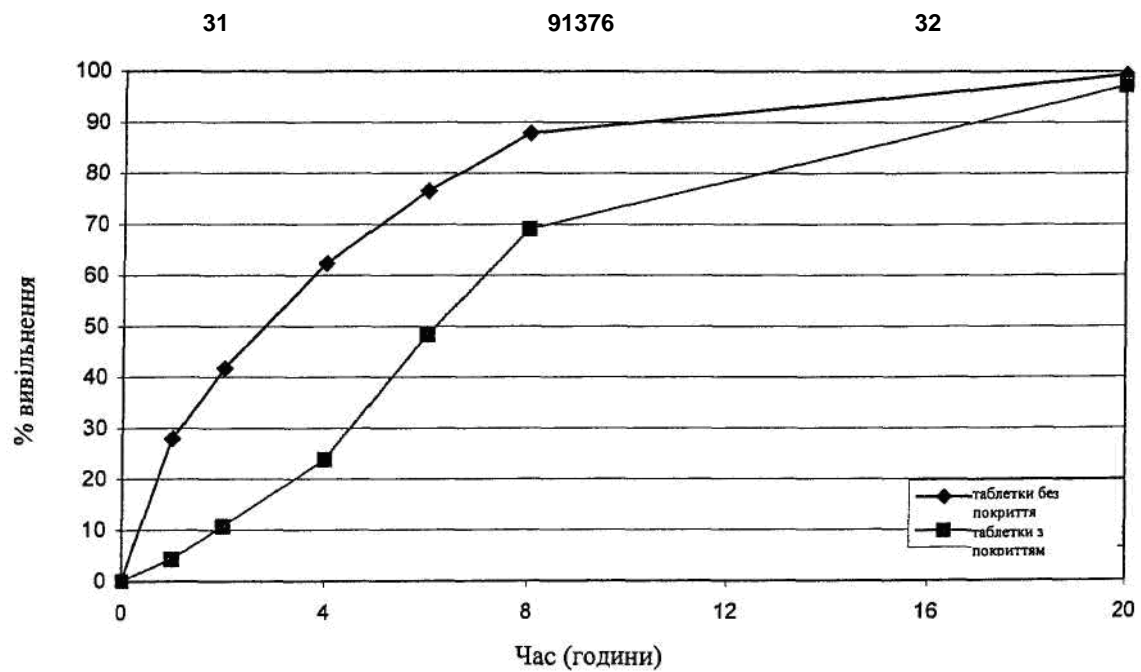
Fig. 1



Фіг.2



Фіг.3



Фіг.4