



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 92571

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/52

A61K 47/48

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ КОМПОЗИТНИХ ГРАНУЛ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ХІТОЗАНУ
З РЕГУЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ АКТИВНИХ РЕЧОВИН

1

(21) а200912180

(22) 26.11.2009

(24) 10.11.2010

(46) 10.11.2010, Бюл.№ 21, 2010 р.

(72) КОЗАКЕВИЧ РОМАН БОРИСОВИЧ, БОЛЬБУХ
ЮЛІЯ МИКОЛАЇВНА, ТЬОРТИХ ВАЛЕНТИН АНА-
ТОЛІЙОВИЧ, ЯНИШПОЛЬСЬКИЙ ВІКТОР ВАСИ-
ЛЬОВИЧ(73) ІНСТИТУТ ХІМІЇ ПОВЕРХНІ ІМ. О.О. ЧУЙКА
НАН УКРАЇНИ

(56) US 6207197 В1 27.03.2001

WO 01/76562 А1 18.10.2001

JP 06179618 А 28.06.1994

(57) 1. Спосіб виготовлення композитних гранул
лікарських засобів на основі хітозану з регульова-
ним вивільненням активних речовин, який включає
введення активної речовини у склад гранул, який
відрізняється тим, що активну речовину вводять
в розчин хітозану, суміш гомогенізують, а форму-
вання гранул композиту здійснюють внесенням

2

одержаної суміші через капіляр до гідрофобного
кремнезему, зокрема до метильованого, з наступ-
ною термообробкою одержаних гранул, переважно
при 80 °С.2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що ак-
тивна речовина, зокрема диклофенак натрію, мо-
же бути попередньо імпрегнована на кремнезем-
ній матриці.3. Спосіб за будь-яким із пп. 1, 2, який **відрізня-
ється** тим, що як кремнеземна матриця може бути
використаний гідрофільний або гідрофобний кре-
мнезем із поверхневими групами, здатними взає-
модіяти із активною речовиною.4. Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, який **відрізня-
ється** тим, що розмір одержаних композитних гра-
нул регулюють вмістом хітозану у вихідній суміші
та/або вмістом кремнезему, та/або діаметром ка-
піляра, через який суміш вноситься до гідрофоб-
ного кремнезему.

Спосіб відноситься до одержання композитних
гранул лікарських засобів у вигляді сфер на основі
водорозчинного полімеру хітозану і кремнеземних
матриць з регульованим вивільненням активних
речовин.

Для лікування запальних процесів в організмі
широко застосовуються нестероїдні засоби, серед
яких значне місце належить диклофенаку натрію,
що має виражену протизапальну, анагетичну і
жарознижувачу дію. В багатьох випадках покращення
ефективності медичних препаратів на ос-
нові диклофенаку натрію досягається пролонгаці-
єю рівня його терапевтичних концентрацій в крові,
забезпеченням оптимальної біодоступності та
зменшенням токсичної дії.

Хітозан - полімер природного походження, біо-
сумісний. При прийомі всередину під впливом тра-
вних ферментів, а також лецитину, частина хітоза-
ну розщеплюється, всмоктуються в кров і
засвоюється організмом у вигляді низькомолеку-

лярних сполук. Головною з них є гіалуронова кис-
лота, що входить до складу міжклітинної речовини,
мембран (оболонки) клітин. Інша частина хітозану,
що не всмокталася в кров, набухаючи у воді, на-
буває властивостей гелю, сприяючи перистальтиці
травного каналу, та діє в шлунково-кишковому
тракті як могутній сорбент, очищає кишечник, ви-
водить з нього токсичні речовини. Серед неоргані-
чних сорбентів, що використовуються для деток-
сикації організму, найбільш поширеного
застосування набули кремнієвмісні сполуки, зок-
рема гідрофільний діоксид кремнію ("Силікс") та
гель на основі поліметилсилоксану ("Ентерос-
гель").

Перспективи використання кремнеземів у ви-
робництві фармацевтичних препаратів обумовлені
відсутністю їх вираженої токсичної дії на органи і
тканини біологічних об'єктів, а також можливістю,
за рахунок модифікації поверхні та зміни структури
кремнезему, керувати силою адсорбційної взає-

(13) C2

(11) 92571

(19) UA

модії біологічно активних речовин з поверхнею при збереженні їхньої функціональної активності.

Для практичних цілей медицини і біотехнології важливе значення набувають полімерні композиційні матеріали, які містять у своєму складі кремнезем. Поєднання властивостей кремнеземів та біосумісних полімерів дає можливість створювати нові високоефективні медичні препарати, зокрема, на основі хітозану. Із цією метою використовують як протонуваний, так і депротонуваний форму хітозану. Матеріали на основі депротонованого хітозану одержують шляхом дозованого внесення розчину хітозану в органічній чи неорганічній кислоті у лужне середовище з $\text{pH} > 7$. Зважаючи на кращу розчинність протонованого хітозану як у водному середовищі, так і при контакті зі слизовою оболонкою людського організму, перспективним є розробка композитів медичного призначення на його основі.

Відомий спосіб виготовлення хітозанових сфер для використання як носіїв ліків із застосуванням методу розпилювальної сушки розчину вихідної суміші розчину хітозану із циметидином при температурі 160°C [Патент США № 6207197, МПК А61К 9/16, 9/50, 2001].

Недоліком є те, що висока температура може призводити до руйнування імпрегнованих або сорбованих активних речовин, а також даний підхід не дає змоги керувати швидкістю вивільнення активної речовини.

Відомий спосіб виготовлення плівок з протонованого хітозану [Патент США №4895724, МПК А61К9/62, 9/52, 37/00, 1990], в якому розчин хітозану виливають на тефлонову пластинку з подальшим висушуванням при кімнатній температурі протягом 17 годин.

Недоліком такого методу є тривалість формування композиційних плівок, низька відтворюваність умов синтезу.

Відомий спосіб виготовлення полімерних наповнених кремнеземом мікросфер полягає у створенні агломератів диклофенаку натрію та кремнезему А-200 з подальшим покриттям полімером із застосуванням методу розпилювальної сушки при температурі 95°C [Nanocapsule@xerogel microparticles containing sodium diclofenac: A new strategy to control the release of drugs (Letícia Sias da Fonseca, Rodrigo Paulo Silveira, Alberto Marcé al Debonia, Edilson Valmir Benvenutia, Tania M.H. Costa a, Sílvia S. Guterres b, Adriana R. Pohlmann) //International Journal of Pharmaceutics 358 (2008) 292-295.].

Недоліком такого методу є ускладнення розпилення вихідної суміші при наявності кремнеземної матриці.

Відомий спосіб одержання хітозанових полімерних сфер [Effect of crosslinking agents on chitosan microspheres in controlled release of diclofenac sodium Goncalves V.L., Laranjeira M.C., Favere V.T., Pedrosa R.C. //Polímeros - 2005. - Vol.15. - P.6-12], вибраний як прототип. Мікросфери були отримані шляхом дозованого введення суміші 4% розчину хітозану в 5% оцтову кислоту в 0,1 М розчин NaOH з наступним відмиванням одержаних сфер до $\text{pH} 7$ та подальшим зшиванням

глютаровим альдегідом або епіхлоргідринном. Активна речовина вводиться шляхом імпрегнування з розчину диклофенаку натрію на вже готові полімерні сфери.

Проте, за умов адсорбції диклофенаку натрію з розчину, частина активної речовини не вноситься в композит. До того ж, процес проводиться з розчину метанолу, що є отруйною сполукою.

В основу винаходу поставлено завдання удосконалення способу одержання композитних гранул на основі хітозану для виготовлення лікарських засобів пролонгованої дії з можливістю керування швидкістю вивільнення активних речовин.

Поставлене завдання вирішується тим, що спосіб виготовлення композитних гранул лікарських засобів на основі хітозану з регульованим вивільненням активних речовин, який включає введення активної речовини у склад гранул. Згідно з винаходом, активну речовину вводять в розчин хітозану, суміш гомогенізують, а формування гранул композиту здійснюють внесенням одержаної суміші через капіляр до гідрофобного кремнезему, зокрема до метильованого, з наступною термообробкою одержаних гранул, переважно при 80°C . Активна речовина, зокрема диклофенак натрію, може бути попередньо імпрегнована на кремнеземній матриці. Як кремнеземна матриця може бути використаний гідрофільний або гідрофобний кремнезем із поверхневими групами, здатними взаємодіяти із активною речовиною. Розмір одержаних композитних гранул регулюють вмістом хітозану у вихідній суміші та/або вмістом кремнезему, та/або діаметром капіляра, через який суміш вноситься до гідрофобного кремнезему.

Новим є те, що активна речовина, зокрема диклофенак натрію, попередньо імпрегнується на кремнеземній матриці, змінюючи ліофільність якої можна керувати швидкістю вивільнення активної речовини. Гідрофобізація поверхні забезпечує суттєве зменшення швидкості вивільнення активної речовини з кремнеземної матриці, тому що значно знижується змочуваність матриці середовищем вимивання.

Формування композитних гранул у вигляді сфер з хітозану, що, зазвичай, включає занурення у розчин лугу чи високотемпературну обробку, проводиться у м'яких умовах без депротонування хітозану. Сфери формуються вкапуванням вихідної суміші розчину хітозану з кремнеземом, що містить імпрегновану активну речовину, зокрема диклофенак натрію, в метильований кремнезем з подальшою термообробкою сформованих крапель при 80°C протягом 4 год. Відсутність стадії занурення хітозанових сфер у розчин лугу забезпечує збереження лінійної конформації макромолекул протонованого хітозану.

Імпрегнування диклофенаку натрію (виробництва фірми Vaishali Pharmaceuticals, Індія з 99,5% вмістом 2-[(2,6-дихлорфеніл)амінофеніл]ацетату натрію) проводили з спиртового розчину на кремнеземних матрицях з різною функціональністю поверхні. Використовували пірогенний кремнезем марки А-300 (Калуш, Україна, питома поверхня - 300 m^2/g), метильований кремнезем (ТУ 6-18-185-

79, Калуш, Україна) з гідрофобною поверхнею частинок, концентрацією прищеплених метилсилільних груп 0,6 ммоль/г і вмістом залишкових силанольних груп до 0,05 ммоль/г АМ, амінований кремнезем, який синтезували на основі модифікування А-300. Кремнезем модифікований аміногрупами (амінокремнезем) одержували шляхом обробки пірогенного кремнезему А-300 γ -амінопропілтриетоксисиланом в середовищі толуолу при 50°C протягом 24 год, кількість прищеплених аміногруп на 1 г аеросилу становила 0,67 ммоль. Процес імпрегнування полягав у диспергуванні кремнезему в розчині активної речовини з подальшим випарюванням розчинника. А саме: готували спиртовий розчин диклофенаку натрію (0,043 г/мл), до якого вносили кремнезем (1 г); одержану суспензію залишали на 24 год при кімнатній температурі, а потім видаляли розчинник при 80°C. Вміст імпрегнованого диклофенаку натрію складав 23 мас.%. Одержані кремнеземні гранули з іммобілізованим диклофенаком натрію гомогенізували та відсіювали середню фракцію ($d=0,5$ мм).

Одержаний кремнезем з імпрегнованим диклофенаком натрію вносили до розчину хітозану (Fluka, low viscosity, ступінь дезацетилювання 70%) у оцтовій кислоті (хч, ГОСТ 61-75, Суми, Україна) та гомогенізували.

Для формування цільового полімерного композиту використовували суміш наступного складу, мас. %:

4%-ий розчин оцтової кислоти	93,37
Хітозан	2,80
Кремнезем	2,80
Диклофенак натрію	0,84
Силікат натрію (ГОСТ Р 50418-92)	0,19.

Формування гранул здійснювали внесенням готової суміші через капіляр до очищеного та просушеного метильованого кремнезему. Контейнер з метильованим кремнеземом та краплями полімерної суміші нагрівали при 80°C протягом 4 год. Одержані полімерні сфери відділяли просіюванням. В усіх прикладах із синтезу наповнених композитів масове співвідношення твердої фази, тобто кремнезему, до хітозану складало 1:1.

Одержаний композит представляє собою сфери, розмір яких залежить від вмісту хітозану у вихідній суміші, вмісту кремнезему та діаметру капіляра, через який суміш вноситься до метильованого кремнезему.

Суть винаходу пояснюється наведеними нижче прикладами його виконання.

Приклад 1.

До 15 мл 3% розчину хітозану у 4% розчині оцтової кислоти додавали 0,225 г диклофенаку натрію, перемішували до рівномірного розподілення активної речовини. Вносили 0,150 мл силікату натрію та перемішували. Отриману суміш по краплям вносили до метильованого (гідрофобного) кремнезему (АМ-300). Витримували при 80°C протягом 4 год. Одержані хітозанові сфери відділяли просіюванням.

Приклад 2.

Імпрегнацію диклофенаку натрію проводили на пірогенному гідрофільному кремнеземі (А-300).

Одержаний кремнезем (0,45 г) з імпрегнованою активною сполукою додавали до 15мл 3% розчину хітозану в 4% оцтовій кислоті, вносили 0,150 мл силікату натрію та перемішували. Суміш вкапували в гідрофобний кремнезем. Після формування полімерні сфери висушують при 80°C протягом 4 год. та видаляють просіюванням.

Приклад 3.

Імпрегнацію диклофенаку натрію проводили на метильованому (гідрофобному) кремнеземі (АМ-300). Одержаний кремнезем (0,45г) з імпрегнованою активною сполукою додавали до 15 мл 3% розчину хітозану в 4% оцтовій кислоті, вносили 0,150 мл силікату натрію та перемішували. Суміш вкапували в гідрофобний кремнезем (АМ-300). Після формування полімерні сфери висушують при 80°C протягом 4 год. та видаляють просіюванням.

Приклад 4.

Імпрегнацію диклофенаку натрію проводили на кремнеземі (А-300), модифікованому γ -амінопропілтриетоксисиланом (А-300-NH₂). Одержаний кремнезем (0,45 г) з імпрегнованою активною сполукою додавали до 15 мл 3% розчину хітозану в 4% оцтовій кислоті, вносили 0,150 мл силікату натрію та перемішували. Суміш вкапували в гідрофобний кремнезем. Після формування полімерні сфери висушують при 80°C протягом 4 год. та видаляють просіюванням.

Приклад 5. (за прототипом)

До 15 мл 3% розчину хітозану у 4% розчині оцтової кислоти додавали 0,225 г диклофенаку натрію, перемішували до рівномірного розподілення активної речовини. Вносили 0,150 мл силікату натрію та перемішували. Отриману суміш по краплях вносили до 0,1 М NaOH Після одногодинного перебування сформованих полімерних сфер у лужному розчині здійснювали їхнє відмивання до нейтрального рН. Одержані полімерні сфери вносили у 2,5% розчин глютарового альдегіду, який є ефективним зшиваючим агентом. Після цього, знову промивали водою та сушили при 80°C.

Композити характеризували за швидкістю вивільнення активної речовини у водне середовище.

Вивчення динаміки виходу диклофенаку натрію *in vitro* з композиційного матеріалу проводили згідно стандартів Фармакопії України в приладі із кошиком для розчинення твердих дозованих форм. Як середовище розчинення використовувалась вода об'ємом 1000 мл з температурою 37°C. Швидкість обертання кошика становила 100 об/хв. Відбір проб здійснювався з ділянки посередині між поверхнею розчинника і верхньою частиною кошика на відстані не ближче 10 мм від стінки посудини. Відібраний об'єм рідини компенсувався додаванням такого самого об'єму середовища розчинення. Для кількісного визначення диклофенаку натрію використовувався спектрометричний метод при довжині хвилі 275 нм на спектрофотометрі СФ-46 (ЛОМО, Росія) у кюветках з товщиною шару 1 см Пролонгування вивільнення активної речовини з запропонованих композитів оцінювали порівняно зі швидкістю вивільнення диклофенаку натрію з депротонованого хітозану (приклад 5) та протонованого (приклади 1-4).

Криві вимивання активної речовини із одержаних полімерних композитів за прикладами 1-5 наведені на рис.

На рис. десорбція диклофенаку натрію з полімерних сфер на основі протонованого хітозану (1, приклад 1) депротонованого хітозану (5, приклад 5), та композитів на основі протонованого хітозану і А-300 (2, приклад 2), АМ-300 (3, приклад 3) чи А-300-NH₂ (4, приклад 4) із попередньо імпрегнованою активною сполукою.

Як видно з рис. десорбція активної сполуки з гранул на основі протонованого хітозану сповільнюється через утворення полімерного гелю (крива 1). Дифузія диклофенаку натрію через порувату хітозанову оболонку зшитого глутаровим альдегідом полімерного композиту проходить швидше, ніж набухання полімеру (крива 5).

Використання гідрофільного кремнезему з імпрегнованим диклофенаком натрію у складі ком-

позитних гранул на основі протонованого хітозану прискорює вивільнення активної речовини (крива 2).

Хімічна модифікація поверхні кремнезему аміногрупами призводить до уповільнення вимивання диклофенаку натрію із одержаних композитів (крива 4).

Найбільше сповільнення вивільнення диклофенаку натрію відзначається при використанні як складової частини композиції гідрофобного кремнезему (крива 3).

Таким чином, запропонований спосіб дозволяє зменшити витрати активних речовин при одержанні композитних гранул, забезпечити одержання водорозчинної полімерної матриці та отримати композитні гранули лікарських засобів на основі водорозчинного хітозану з регульованим вивільненням активних речовин у середовище вимивання.

