



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **93530** (13) **C2**
(51) **МПК (2011.01)**
A61K 9/22
A61K 33/26
A61P 7/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ З ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

1

(21) а200808585
(22) 23.11.2006
(24) 25.02.2011
(86) PCT/FR2006/002577, 23.11.2006
(31) 05 12189
(32) 01.12.2005
(33) FR
(46) 25.02.2011, Бюл.№ 4, 2011 р.
(72) БЕРТУМ'Є ДІДЬЄ, FR, ДЮПИНЕ П'ЄР, FR, ТРАНУА ФІЛІПП, FR
(73) П'ЄР ФАБР МЕДІКАМАН, FR
(56) WO 01/15665 A, 08.03.2001
US 2002/034544 A1, 21.03.2002
US 2003/035837 A1, 20.02.2003
FR 2792527 A, 27.10.2000
(57) 1. Фармацевтична, нутрицевтична або ветеринарна композиція, яка містить щонайменше одну гранулу, покриту оболонкою, з пролонгованим вивільненням активної речовини, причому вказана гранула, покрита оболонкою, складається з частинки, яка містить вказану активну речовину, покриту щонайменше двома оболонками, які містять комбінацію ексципієнтів, що складається з:
щонайменше одного співполімеру (а) складних ефірів акрилової кислоти і метакрилової кислоти, в якому молярний вміст груп четвертинного амонію нижчий або дорівнює 8 %, в асоціації з другим співполімером (b) складних ефірів акрилової кислоти і метакрилової кислоти, в якому молярний вміст груп четвертинного амонію вище 8 %, в масовому співвідношенні (а)/(b), що становить від 60/40 до 80/20, і при цьому вміст (а) становить від 2,5 % до 5,0 % мас. в сухому стані від загальної маси композиції.
2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що активну речовину вибирають з групи, яка включає в себе антидепресанти, жарознижувальні, вітаміни, протизапальні засоби, мінерали та олігоелементи, що використовуються індивідуально або у вигляді суміші.
3. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що активна речовина є джерелом заліза II або III у вигляді солі або комплексу.

2

4. Композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що сіль заліза вибирають з групи, яка містить сульфат, фумарат, глюконат, аскорбат, оксалат, сукцинат, гліцерофосфат і ферредат.
5. Композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що комплекс заліза вибирають з групи, яка складається з комплексів залізо-декстран, залізо-полімальтоза і залізо-протеїн.
6. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що джерело активної речовини є сульфатом заліза.
7. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона не містить антиоксиданту.
8. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що молярний вміст груп четвертинного амонію в співполімері (а) становить від 2 % до 8 % і переважно 5 %.
9. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що співполімером (а) є Eudragit RS30D®.
10. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що молярний вміст груп четвертинного амонію в співполімері (b) становить від 8 % до 12 % і переважно 10 %.
11. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що співполімером (b) є Eudragit RL30D®.
12. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що масове співвідношення (а)/(b) в кінцевій композиції становить 70/30 і переважно 65/35.
13. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що масовий вміст співполімеру (а) становить приблизно від 3,5 % до 4,0 % мас. в сухому стані від загальної маси композиції.
14. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що комбінація ексципієнтів містить розріджувач, зв'язуюче, лубрикант, речовину, що перешкоджає грудкуванню, пластифікатор, що використовуються окремо або в суміші.
15. Композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що пластифікатор переважно вибирають з групи, яка утворена ацетилтрибутилцитратом, ацетилтриетилцитратом, гліцеридами ацетилованих жирних кислот, касторовою олією, діетилсебацинатом, дибутилсебацинатом, гліцерином, моностеаратом гліцерину, гліцерилтриацетатом, поліетиленгліколями, співполімерами поліоксєтилену/поліоксипропілену, пропіленгліколем,

(13) **C2**

(11) **93530**

(19) **UA**

трибутилцитратом, триетилцитратом, що використовуються окремо або в суміші, і переважно використовують триетилцитрат.

16. Композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що розріджувач вибирають з групи, яка утворена целюлозою і лактозою, і переважно використовують целюлозу.

17. Композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що зв'язуюче вибирають з групи, яка утворена мальтодекстринами і повідонами, переважно використовують мальтодекстрин.

18. Застосування композиції за будь-яким з пп. 1-17 для одержання фармацевтичного, нутрицевтичного або ветеринарного продукту з пролонгованим вивільненням активної речовини.

19. Застосування композиції за будь-яким з пп. 1-17 для одержання фармацевтичного, нутрицевтичного або ветеринарного продукту для лікування і/або профілактики дефіциту мінералів та олігоелементів.

20. Застосування за п. 18, яке **відрізняється** тим, що фармацевтичний, нутрицевтичний або ветеринарний препарат має форму для перорального введення.

21. Застосування за п. 20, яке **відрізняється** тим, що форму для перорального введення переважно вибирають з таблеток, желатинових капсул, капсул, смоктальних таблеток, порошків для приготування питних суспензій і сиропів.

22. Застосування композиції за будь-яким з пп. 3-17 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування і/або профілактики дефіциту заліза при анемії або за її відсутності.

23. Застосування композиції за будь-яким з пп. 3-17 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування і/або профілактики анемії, що виникає при нестачі заліза в їжі.

24. Застосування композиції за будь-яким з пп. 3-17 для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування і/або профілактики анемії, що виникає при нестачі заліза в їжі у вагітних жінок,

якщо надходження достатньої кількості заліза з їжею не може бути забезпечене.

25. Спосіб одержання фармацевтичної, нутрицевтичної або ветеринарної композиції за будь-яким з пп. 1-17, який **відрізняється** тим, що він включає в себе наступні стадії:

1) покриття активної речовини водною дисперсією двох співполімерів (а) та (б), масове співвідношення (а)/(б) яких становить від 60/40 до 80/20, і при цьому кількість (а) становить від 2,5 % до 5,0 % мас. в сухому стані від загальної маси композиції, в лопатевій мішалці;

2) розпушування гранул, одержаних на стадії 1);

3) сушіння гранул, одержаних на стадії 2),

4) нанесення оболонки на висушені гранули, одержані на стадії 3), в шарі псевдозрідженого повітря шляхом розпилення водної дисперсії двох співполімерів (а) та (б), масове співвідношення (а)/(б) яких становить від 60/40 до 80/20, і при цьому кількість (а) становить від 3,5 % до 5,0 % мас. в сухому стані від загальної маси композиції,

5) сушіння гранул, покритих оболонкою, одержаних на стадії 4).

26. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що в ньому не використовують органічні розчинники.

27. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що масове співвідношення (а)/(б) на стадіях 1) та 4) ідентичне.

28. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що одержаним гранулам відразу надають форму порошку для питних суспензій або сиропів.

29. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що він включає додаткову стадію нанесення мастильної речовини на гранули для одержання таблеток, желатинових капсул або смоктальних таблеток.

30. Спосіб за п. 29, який **відрізняється** тим, що він включає додаткову стадію компресії гранул для одержання таблеток і смоктальних таблеток.

31. Спосіб за п. 25, який **відрізняється** тим, що стадію 4) здійснюють послідовно декілька разів.

Даний винахід стосується фармацевтичної або нутрицевтичної композиції з пролонгованим вивільненням активної речовини, способу її одержання та її застосування в терапії. Переважно активну речовину вибирають з групи мінералів та олігоелементів і, більш конкретно, активною речовиною є сульфат заліза.

Залізо є одним з поживних речовин, задоволення потреби людського організму в яких являє собою практичну проблему, що вимагає вирішення. Дефіцит заліза є зумовленим харчуванням порушенням, дуже поширеним в світі і насамперед в індустріально-розвинених країнах, а також, але, звичайно, в меншій мірі, в індустріальних країнах. Незалежно від рівня розвитку деякі групи населення особливо схильні до ризику розвитку дефіциту заліза: головним чином, це жінки в дітородному віці і, більш конкретно, вагітні жінки, діти та підлітки.

В організмі залізо присутнє у дуже малій кількості (50 мг/кг у чоловіків і 35 мг/кг у жінок). Частина цього заліза використовується щодня для задоволення потреб організму, які змінюються протягом життя. Для підтримки адекватного вмісту заліза втрати потрібно компенсувати за рахунок харчування. В іншому випадку виникає дисбаланс, наслідками якого залежновід помірного ступеня або пізньої стадії залізодефіциту, є втрата енергії, зниження фізичних та розумових здібностей, підвищена сприйнятливості до інфекцій, ускладнення під час вагітності тощо. Цей баланс може бути порушений появою дефіциту, зумовленою різними причинами: нестача надходження або погіршення всмоктування, збільшення втрат, підвищення потреб. Одним з клінічних наслідків нестачі заліза є анемія при дефіциті заліза (або залізодефіцитна анемія) з добре відомими небезпечними для життя наслідками. Таким чином необхідно забезпечувати

надходження заліза, достатнє та адаптоване для кожного індивіда, з їжею, а також у вигляді нутрицевтичних домішок та лікарських засобів.

Однак залізо погано всмоктується в організмі (слабка кишкова резорбція від 10 до 20%). Отже, з тим, щоб подолати таку слабку резорбцію, профіль його вивільнення повинен бути збільшений.

Використовувані в цей час і відомі фахівцями методи є, головним чином, методами вміщення активної речовини в полімерну, желатинову капсулу, в оболонку з крохмалю..., методами розчинення активної речовини в полімерній матриці або поєднання цих двох методів. Зустрічаються також біоадгезивні форми, які дозволяють блокувати форму на сайті її резорбції. Продовження контакту дозволяє підвищити локальні концентрації і, отже, проникаючі кількості. Природа полімерів може бути дуже різноманітна (похідні целюлози, метакрилові смоли...) і залежить від необхідного профілю вивільнення. Патент US6402997 стосується методу одержання мікрокапсул на основі розчинного заліза шляхом використання складного ефіру жирної кислоти (полігліцерину моностеарату), ці мікрокапсули використовують в галузі нутрицевтичних домішок.

Заявка на патент WO 03/055475 стосується фармацевтичного препарату з вивільненням, що контролюється, який містить венлафаксин: цей препарат має форму ядра, що містить венлафаксин і різні целюлозні полімери, при цьому вказане ядро покрите полімерною оболонкою, що складається щонайменше з двох полімерів. Ця композиція містить декілька (щонайменше, чотири) різних полімерів у визначених пропорціях, не однакових в ядрі та оболонці, що робить спосіб одержання тривалим і трудомістким.

У цей час лікарський засіб TARDYFERON®, що випускається лабораторіями Pierre Fabre Medicaments, призначений для лікування дефіциту заліза. Перевагами цього продукту на основі сульфату заліза є: хороша переносимість, тривала стійкість (відсутність феномена окиснення дво-валентного заліза) і пролонговане вивільнення в організмі. Однак одним з ексципієнтів, що застосовуються, є мукопротеоза тваринного походження. І саме ця мукопротеоза забезпечує вказаний профіль вивільнення і перешкоджає окисненню дво-валентного заліза. Але використання тваринної речовини пов'язане з неминучими недоліками, такими як проблеми мікробіологічної безпеки, вірусної безпеки і можливі складності з постачанням.

Таким чином виникла необхідність в одержанні нового препарату з пролонгованим вивільненням активної речовини з тим, щоб вирішити проблеми, пов'язані із застосуванням тваринної речовини в фармацевтичній або нутрицевтичній композиції і, більш конкретно, у випадку, коли активною речовиною є джерело заліза.

З цією метою даний винахід стосується фармацевтичної або нутрицевтичної композиції на основі активної речовини, асоційованої з комбінацією ексципієнтів, замість мукопротеози, що дозволяє забезпечувати пролонговане вивільнення вказаної активної речовини.

Даний винахід стосується також способу її одержання та її застосування для одержання фармацевтичного або нутрицевтичного продукту з пролонгованим вивільненням активної речовини.

Фармацевтична або нутрицевтична композиція з пролонгованим вивільненням активної речовини за даним винаходом містить щонайменше одну гранулу, покриту оболонкою, причому вказана гранула, покрита оболонкою, складається з частинки, яка містить вказану активну речовину, покриту щонайменше двома оболонками, які відрізняються тим, що вони містять комбінацію ексципієнтів, яка складається з:

щонайменше, одного співполімеру (а) складних ефірів акрилової кислоти і метакрилової кислоти, в якому молярний вміст груп четвертинного амонію нижче або дорівнює 8%,

в комбінації з другим співполімером (b) складних ефірів акрилової кислоти і метакрилової кислоти, в якому молярний вміст груп четвертинного амонію вище 8%,

в масовому співвідношенні (а)/(b), яке становить від 60/40 до 80/20,

і при цьому вміст (а) становить від 2,5% до 5,0% мас. в сухому стані від загальної маси композиції.

Групи четвертинного амонію, що містяться в співполімерах (а) та (b), присутні в різних кількостях, що надає оболонкам, одержаним з цих полімерів, різну проникність. Співполімер (а) утворює оболонки з низькою проникністю, тоді як співполімер (b) утворює оболонки з високою проникністю.

Було виявлено, що вибір ексципієнтів і особливо двох полімерів (а) та (b) у визначеному співвідношенні, дозволяє одержувати композицію, яка має профіль тривалого вивільнення активної речовини для використання в терапевтичному лікуванні з фармацевтичним або нутрицевтичним призначенням, і, більш конкретно, для використання в лікуванні і/або профілактиці дефіциту активної речовини, якщо активною речовиною є джерело заліза. Крім того було несподівано виявлено, що вказана композиція має також високу стійкість і забезпечує захист активної речовини від окиснення.

Переважаю масове співвідношення (а)/(b) двох полімерів за даним винаходом становить порядку 70/30 і більш переважно порядку 65/35. Переважаю масовий вміст співполімеру (а) становить приблизно від 3,5% до 4,0% мас. в сухому стані від загальної маси композиції і переважно дорівнює приблизно 3,9% мас. в сухому стані від загальної маси композиції.

Молярний вміст груп четвертинного амонію в співполімері (а) за даним винаходом переважно становить приблизно від 2% до 8%, більш переважно приблизно від 4% до 6%, і ще більш переважно дорівнює приблизно 5%. Переважаю співполімер (а) вибирають з групи, яка містить співполімери складного ефіру акрилової кислоти і метакрилової кислоти, і більш переважно він являє собою, наприклад, Eudragit RS30D®.

Молярний вміст груп четвертинного амонію в співполімері (b) за даним винаходом переважно становить приблизно від 8% до 12%, більш пере-

важно приблизно від 9% до 11%, і ще більш переважно дорівнює приблизно 10%.

Переважно співполімер (b) вибирають з групи, яка містить співполімери складних ефірів акрилової кислоти і метакрилової кислоти, і більш переважно він являє собою, наприклад, Eudragit RL30D®.

Винахід буде більш зрозумілий, а його цілі, переваги і характеристики більш зрозумілі з нижче наведеного опису, який ілюструють прикладні фігури, на яких зображені приклади здійснення винаходу, що не обмежують його, на яких:

На фіг. 1 зображене розчинення сульфату заліза у відсотках залежно від часу (точки вимірювання були вибрані в 1, 2, 3 і 6 годин по двох серіях G93 (Δ) та G94 (▲), одержаних в прикладі 1 даного винаходу, і двох серіях G6406 (●) та G6372 (○) TARDYFERON®, що містить мукротеозу. Зображені також мінімальні і максимальні специфікації (x), що стосуються лікарського засобу TARDYFERON®. Було зазначено, що профілі розчинення двовалентного заліза в композиціях за даним винаходом дуже схожі з профілями серії TARDYFERON®. З цього виходить, що композиція за даним винаходом дозволяє одержувати необхідний профіль вивільнення.

Композиція, така як описана в даному винаході, дозволяє також абсолютно несподівано зберігати параметри захисту активної речовини від окиснення. Дійсно, абсолютно чудовою особливістю винаходу є те, що для забезпечення стійкості активної речовини не потрібно ніякого антиоксиданту.

На фіг.2 та 3 схематично зображені результати, одержані протягом 36 місяців по обох серіях, одержаних в прикладі 1 даного винаходу: фіг.2 та 3 стосуються дозування тривалентного заліза і загального дозування заліза відповідно.

На фіг.2 наведене дозування тривалентного заліза (продукт, одержаний внаслідок окиснення двовалентного заліза) у часі: вимірювання двовалентного заліза в мг на таблетку були зроблені в 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 та 36 місяців в таблетках з тих самих серій G93 (□) та G94 (■), що і раніше. Було також зазначено, що всі одержані результати нижче максимальної межі 3,0 мг/таблетку, передбаченої специфікацією до лікарського засобу TARDYFERON®, і тому істотного переходу двовалентного заліза в тривалентне залізо в композиціях за винаходом не сталося. Цей результат виявляє несподівану захисну дію композиції, що використовується проти окиснення.

І, нарешті, на фіг.3 показана хороша стійкість у часі тих самих двох серій G93 (□) та G94 (■). Дійсно, загальне залізо, виражене в мг на таблетку, що міститься в цих таблетках, було дозоване в різні часи T (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 та 36 місяці). У специфікаціях до лікарського засобу TARDYFERON®, вказано, що кількість заліза в таблетці повинна становити від 76 до 84 мг. Було зазначено, що сукупність дозування входить у вказані межі. З цього зроблений висновок, що істотної втрати загального заліза в композиціях за винаходом не було.

Крім того, що стосується використання мукротеози тваринного походження, ексципієнтна формула за даним винаходом має наступні переваги:

підвищення безпеки продукту, зокрема, захисту від вірусів;

полегшення промислового виробництва в зв'язку з більшою доступністю сировини;

підвищення безпеки промислового способу, так як екстрагування з сировини тваринного походження для одержання мукротеози більше не потрібне.

Інша перевага композиції за винаходом полягає в тому, що вказана композиція вимагає менше ексципієнтів в кількісному та якісному відношенні, ніж лікарський засіб TARDYFERON®, що в цьому випадку виражається в зниженні собівартості.

Попередні фігури ілюструють результати, одержані за композицією за даним винаходом на основі сульфату заліза як єдине джерело активної речовини. Проте можна не без підстави вважати, що переваги даного винаходу можна поширити на будь-яку композицію, яка містить активну речовину, лікарську, нутрицевтичну, косметичну або ветеринарну, якій потрібно повідомити профіль тривалого вивільнення. Можна, наприклад, назвати антидепресанти, жарознижувальні, вітаміни і протизапальні засоби. Переважно активну речовину вибирають з групи, яка містить мінерали та олігоелементи, що використовуються окремо або в суміші.

Переважно мінерал є джерелом заліза II або III у вигляді солі або комплексу. Більш переважно сіль заліза вибирають з групи, яка містить сульфат, фумарат, глюконат, аскорбат, оксалат, сукцинат, гліцерофосфат та ферредат.

Ще більш переважно активною речовиною є сульфат заліза.

Більш переважно комплекс заліза вибирають з групи, яка складається з комплексів залізо-декстран, залізо-полімальтоза і залізо-протеїн.

Переважно композиція містить одну або декілька фармацевтичних або нутрицевтичних речовин, вибраних з розріджувачів, зв'язуючих, мастильних, речовин, що перешкоджають грудкуванню, пластифікаторів, що використовуються окремо або в суміші.

У цьому випадку пластифікатор переважно вибирають з групи, яка утворена ацетилтрибутилцитратом, ацетилтриетилцитратом, гліцеридами ацетилованих жирних кислот, касторовою олією, діетилсебацінатом, дибутилсебацінатом, гліцерином, моностеаратом гліцерину, гліцерилтриацетатом, поліетиленгліколями, співполімерами поліоксиетилену/поліоксипропілену, пропіленгліколем, трибутилцитратом, триетилцитратом, що використовуються окремо або в суміші, і переважно використовують триетилцитрат.

Переважно розріджувач вибирають з групи, яка утворюється целюлозою і лактозою, переважно використовують целюлозу.

Переважно зв'язуюче вибирають з мальтодекстринів і повідонів, переважно використовують мальтодекстрин.

Даний винахід стосується також застосування композиції за даним винаходом в фармацевтичному або нутрицевтичному препараті з пролонгованим вивільненням активної речовини. Більш конкретно, даний винахід стосується застосування такого препарату для лікування і/або профілактики дефіциту активної речовини і, більш конкретно, мінералів та олігоелементів.

У даному винаході термін "фармацевтичний" означає препарати для одержання лікарських засобів, призначених для лікування або профілактики в медицині і ветеринарії.

Більш конкретно, у випадку, коли активною речовиною є джерело заліза, композиція за даним винаходом застосовується для одержання лікарського засобу, призначеного для лікування і/або попередження дефіциту заліза при анемії або за її відсутності.

Більш конкретно, дефіцит заліза - це анемія, що виникає при нестачі заліза в їжі. І ще більш конкретно, анемія, що виникає при нестачі заліза в їжі, зустрічається у вагітних жінок; також таке застосування потрібне, коли надходження достатньої кількості заліза з їжею не може бути забезпечене.

Переважно композиція за винаходом відрізняється тим, що вона має форму для перорального введення.

Форму для перорального введення переважно вибирають з таблеток, желатинових капсул, капсул, смоктальних таблеток, порошків для приготування питних суспензій і сиропів.

Нарешті, даний винахід стосується способу одержання гранул, покритих оболонкою, для фармацевтичного або нутрицевтичного препарату за даним винаходом, який відрізняється тим, що він включає в себе наступні стадії:

1) покриття активної речовини водною дисперсією двох співполімерів (а) та (b), масове співвідношення (а)/(b) яких становить від 60/40 до 80/20, і при цьому кількість (а) становить від 2,5% до 5,0% мас. в сухому стані від загальної маси композиції, в лопатевій мішалці;

2) розпушування гранул, одержаних на стадії 1);

3) сушіння гранул, одержаних на стадії 2), до досягнення залишкової вологості, нижче або рівної 3,5%;

4) нанесення покриття на висушені гранули, одержані на стадії 3), в шарі псевдозрідженого повітря шляхом розпилення водної дисперсії двох співполімерів (а) та (b), масове співвідношення (а)/(b) яких становить від 60/40 до 80/20, і при цьому кількість (а) становить від 2,5% до 5,0% мас. в сухому стані від загальної маси композиції,

5) сушіння гранул, покритих оболонкою, одержаних на стадії 4), до досягнення залишкової вологості, нижче або рівної 3,5%;

6) сортування за крупністю і вирівнювання висушених гранул.

Основна характеристика способу за даним винаходом полягає в тому, що як розчинник в ньому використовують тільки воду. Це полегшує здійснення вказаного способу та оберігає операторів в процесі виробництва від потенційної небезпеки,

пов'язаної з використанням органічних розчинників.

Спосіб за даним винаходом таким чином включає в себе дві основні стадії 1) та 4). Це покриття частинок активної речовини подвійною оболонкою обумовлює профіль вивільнення вказаної активної речовини.

Під "покриттям оболонкою" в даному винаході розуміють нанесення плівкотвірного шару на частинку, яка містить зокрема, активну речовину.

Стадії 1)-3) дозволяють одержувати перші гранули, які відрізняються тим, що залишкова вологість суміші після закінчення стадії 3) нижче або дорівнює приблизно 3,5% і переважно становить приблизно від 2,5% до 3,5%. Переважно змішувач, що використовується на стадії 1), є змішувачем типу FIELDE® або аналогічним змішувачем, відомим фахівцям. У частинному способі здійснення винаходу стадію 2) розпушування здійснюють за допомогою коливної дробарки, забезпеченої сіткою, розмір отворів якої визначають залежно від цільових лікарських засобів. Наступна стадія сушіння може здійснюватися різними методами, відомими фахівцям: більш конкретно, сушіння здійснюють в шарі псевдозрідженого повітря.

Стадії 4) та 5) дозволяють одержувати другі гранули, які відрізняються тим, що залишкова вологість суміші після закінчення стадії 5) нижче або дорівнює приблизно 3,5% і переважно становить приблизно від 2,5% до 3,5%.

Переважно сортування за крупністю на стадії 6) здійснюють за допомогою коливної дробарки, забезпеченої сіткою, розмір отворів якої визначають залежно від цільових лікарських засобів.

Гранулам, одержаним після закінчення стадії 6), можна відразу надати форму порошку для питної суспензії або сиропу, наприклад.

У частинному способі здійснення винаходу на гранули, одержані після закінчення стадії 6), наносять мастильну речовину. Таким чином після сортування за крупністю в коливний гранулятор вводять щонайменше одну мастильну речовину, вибрану з мастильних речовин, що звичайно використовуються в фармацевтичній або нутрицевтичній галузі, більш конкретно, мастильною речовиною є суміш тальку і дибегенату гліцерину.

Вказані вище гранули можна формувати у вигляді таблеток, желатинових капсул або смоктальних таблеток, наприклад. У цьому випадку додаткова стадія компресії цих самих гранул є необхідною для одержання таблеток або смоктальних таблеток.

Відповідно до частинного варіанту здійснення винаходу масове співвідношення (а)/(b) співполімерів (а) та (b) є однаковим на стадіях 1) та 4) способу за даним винаходом.

Можна також здійснювати стадію 4) способу за даним винаходом послідовно декілька разів та одержувати таким чином «багатошарову» систему, тобто таку, що складається з гранул активної речовини, одержаних на стадіях 1)-3), потім послідовність шарів, одержаних на стадії 4). Цю систему використовують залежно від цільового профілю вивільнення активної речовини.

Нижченаведені приклади наведені для відомості і не мають обмежувачого характеру.

Приклад 1: Фармацевтична композиція за даним винаходом на основі сульфату заліза

Сировина	Одиничний склад: для однієї таблетки
Сульфат заліза	Кількість, достатня до 80 мг елементарного заліза
Мальтодекстрин	25,00 мг
Мікрокристалічна целюлоза	Кількість, достатня до таблетки 350 мг
Eudragit RS 30 D® (30% водна суспензія сухої речовини)	45,67 мг
Eudragit RL 30 D® (30% водна суспензія сухої речовини)	19,50 мг
Тальк	7,80 мг
Дибегенат гліцерину	8,00 мг
Триетилцитрат	3,90 мг
Очищена вода	Достатня кількість
P.U.T	350 мг в сухому стані

Приклад 2: Методика здійснення способу за даним винаходом для одержання таблеток, композиція яких наведена в прикладі 1

A) Змішування в сухому стані

У мішалку FIELDE® вводять:

- сульфат заліза
- мальтодекстрин
- мікрокристалічну целюлозу.

Перемішують протягом 10 хвилин з низькою швидкістю до одержання однорідної суміші.

B) Одержання суспензії для оболонки

У місткість достатнього об'єму вводять:

- 64% суміші Eudragit® в масовому співвідношенні Eudragit RS 30 D®/Eudragit RL 30 D®, що становить приблизно 65/35; заздалегідь відфільтрованої через сітку з розміром отворів 0,4 мм
- триетилцитрат (20% від кількості суміші Eudragit® в сухому стані на таблетку).

Змішують за допомогою лопатей з помірною швидкістю протягом 10 хвилин.

C) Покриття оболонкою

На суміш A) наносять оболонку за допомогою суспензії B).

- час нанесення оболонки на внутрішню фазу = приблизно 20 хвилинам.

У разі необхідності при нанесенні оболонки додають очищену воду до одержання маси, яка придатна для гранулювання.

D) Розпушування

Вологу масу розпушують за допомогою коливного гранулятора, забезпеченого сіткою з отворами розміром 3,15 мм.

E) Сушіння

Розпушені гранули сушать на шарі псевдозріженого повітря до одержання залишкової вологості висушених гранул від 2,5% до 3,5%.

F) Сорткування за крупністю

Гранули після сушіння на стадії E) сортують за крупністю за допомогою коливного гранулятора, забезпеченого сіткою з отворами розміром 1,5 мм.

G) Одержання суспензії для нанесення оболонки в шарі псевдозріженого повітря

У місткість достатнього об'єму вводять:

- 36% суміші Eudragit® в масовому співвідношенні Eudragit RS 30 D®/Eudragit RL 30 D®, що становить приблизно 65/35; заздалегідь відфільтрованої через сітку з розміром отворів 0,4 мм.

Суспендують Eudragit® при перемішуванні, потім вводять:

- тальк
- триетилцитрат (20% від кількості суміші Eudragit® в сухому стані на таблетку).

Перемішують до повної однорідності.

H) Покриття оболонкою гранул у шарі псевдозріженого повітря.

У резервуар, який містить шар псевдозріженого повітря, вводять висушені і відсортовані за крупністю гранули, одержані на стадії F).

Суспензію для нанесення оболонки, одержану на стадії G), напілюють (при перемішуванні протягом всього процесу нанесення оболонки) на гранули в наступних умовах:

- температура повітря при введенні: 40°C
- тиск розпилення: 2 бара
- витрата розпилення: 30 гр/хв.
- діаметр розпилювального сопла: 1,2 мм.

Гранули, покриті оболонкою, нанесеною вище в шарі псевдозріженого повітря, сушать до одержання залишкової вологості гранул від 2,5% до 3,5%.

I) Сорткування за крупністю

Гранули, покриті оболонкою, сортують за крупністю за допомогою коливного гранулятора, забезпеченого сіткою з отворами розміром 1,5 мм.

J) Змачення

Після закінчення сорткування за крупністю в коливний гранулятор, забезпечений сіткою з отворами розміром 1,5 мм, вводять

- тальк
- дибегенат гліцерину.

Перемішують протягом 25 хвилин.

Одержують наступну гранулометричну шкалу:

- 100% гранул < 1,5 мм
 - 30% гранул > 0,71 мм
 - 50% гранул < 0,355 мм,
- при цьому середній діаметр становить від 0,25 м до 0,355 мм.

K) Компресія

Гранули, покриті мастильною речовиною, піддають стисненню на ротаційному пресі, забезпеченому пробійником D9 R9.

Фармакотехнічні параметри:

- середня твердість (вимірювання проводили за допомогою Pharmatest® типу PTB 301): 63 N (максимально: 71N, мінімально: 52N)

- ламкість при 100 оборотах (0,14%) (тест на ламкість таблеток відповідно до монографії 2.9.7 Європейської фармакопеї, діюче видання).

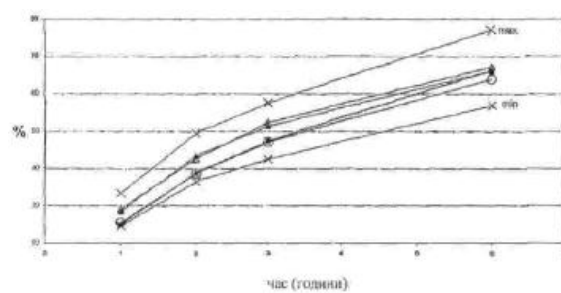


Fig. 1

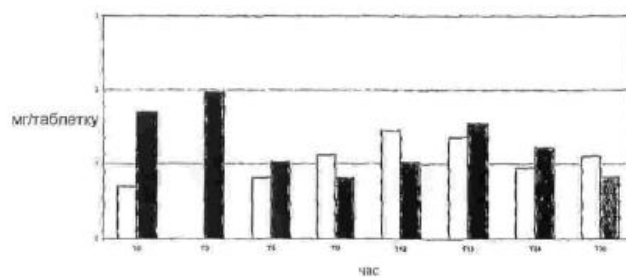


Fig. 2

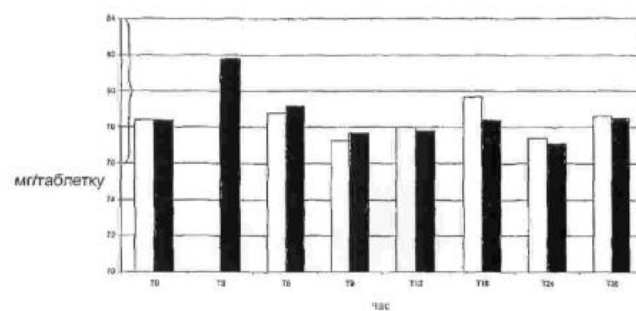


Fig. 3