



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103063** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61P 29/00
A61K 47/30 (2006.01)
B01F 3/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 09103	(72) Винахідник(и): Ветютнева Наталія Олександрівна (UA), Римар Максим Вікторович (UA)
(22) Дата подання заявки: 22.09.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.11.2015	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.11.2015, Бюл.№ 22	

(54) СПОСІБ МОДИФІКАЦІЇ РОЗЧИННОСТІ МЕЛОКСИКАМУ ШЛЯХОМ УТВОРЕННЯ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ З ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИМИ СПОЛУКАМИ

(57) Реферат:

Спосіб модифікації розчинності мелоксикаму шляхом утворення твердих дисперсних систем з високомолекулярними сполуками, що включає повне розчинення субстанції, носія та антиадгезивного агенту в органічних розчинниках, з наступним видаленням останнього. Проводять окреме розчинення субстанції та носія з подальшим змішуванням їх розчинів і отриманням осаду твердої дисперсної системи.

UA 103063 U

Корисна модель належить до фармації, а саме до способів модифікації розчинності практично не розчинних у воді фармацевтичних субстанцій за допомогою створення твердих дисперсних систем з високомолекулярними сполуками. Запропонована корисна модель належить до твердих дисперсних систем методом співосадження, в яких погано розчинні у воді субстанції для фармацевтичного застосування включаються у високомолекулярні носії. Більш конкретно, дана корисна модель належить до твердих дисперсних систем мелоксикаму, в яких β-циклодекстрин або розчинний у воді полімер вибраний з групи, що включає полівінілпіролідон та поліетиленгліколь, модифікує розчинність мелоксикаму. Винахід також стосується способу отримання зазначених твердих дисперсних систем.

Мелоксикам, 4-гідрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тіазоліл)-2H-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід 1,1-діоксид, є сучасним високоефективним малотоксичним нестероїдним протизапальним препаратом (селективним інгібітором циклооксигенази-2), що має протизапальну, болезаспокійливу, жарознижувальну дію, та характеризується незначною побічною дією на шлунково-кишковий тракт і хорошою переносимістю.

Фармацевтичні композиції з високою розчинністю і біодоступністю можуть бути створені на основі твердих дисперсних систем активних фармацевтичних інгредієнтів та високомолекулярних сполук і циклодекстринів. Переваги, заявлені для твердих дисперсних систем, включають в себе підвищення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів, можливості регульованого вивільнення субстанції (композиції пролонгованої дії), стабілізацію лікарської субстанції для унеможливлення поліморфних перетворень, захист деяких активних інгредієнтів лікарських засобів від розкладання під час введення. Тверді дисперсні системи активних фармацевтичних інгредієнтів можуть бути утворені з цілого ряду фармацевтично прийнятних носіїв. Тверда дисперсна система є дисперсією одного або декількох активних інгредієнтів в інертному носії або матриці в твердому стані, що отримується одним із зазначених способів: спосіб плавлення (сплавлення), спосіб з розчинником або комбінацією цих способів [1]. Дисперсія активного інгредієнта в твердому носії, або отримана за допомогою традиційного механічного змішування, не входить у визначення цього терміна.

В патенті Сполучених Штатів 6284269 описано способи отримання фармацевтичних композицій, які містять мелоксикам і характеризуються поліпшеною змочуваністю, розчинністю у воді. Такі композиції отримують шляхом модифікації кристалічної структури лікарського засобу через суху або вологу механічну гомогенізацію з додаткових компонентами, які вибирають з групи олігосахаридів і підлужнюючих агентів.

В патенті Канади 2586288 описано спосіб отримання суспензії мелоксикаму для перорального застосування. Суть способу полягає в приготуванні водного розчину додаткових речовин та розчину мелоксикаму в гліцерині, повільному додаванні водного розчину до гліцеринового з утворенням суспензії.

В патенті Китаю 101474177 описаний метод отримання твердої дисперсної системи німодипіну методом співосадження. Суть способу полягає в повному розчиненні німодипіну, носія та антиадгезивного агента у співвідношенні 1:0,2 до 10:0,2 до 10 в органічних розчинниках, таких як етанол, метанол, метиленхлорид, ацетон в співвідношенні з подальшим видаленням розчинника і отриманням твердої дисперсної системи.

Запропонована корисна модель дозволяє отримати тверді дисперсні системи мелоксикаму, що містять лише полімер або β-циклодекстрин без використання спеціального обладнання, крім того використовуються мінімальні об'єми розчинника для даної групи методів.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення способу отримання твердих дисперсних систем методом співосадження, головним чином для отримання твердих дисперсних систем мелоксикаму, шляхом підбору співвідношення субстанції і носія та системи розчинників, що складається з води (для носія) та органічного розчинника (для субстанції).

Поставлена задача вирішується тим, що в способі модифікації розчинності мелоксикаму шляхом утворення твердих дисперсних систем з високомолекулярними сполуками, що включає повне розчинення субстанції, носія та антиадгезуючого агента в органічних розчинниках, з наступним видаленням останнього, згідно з корисною моделлю, проводять окреме розчинення субстанції та носія з подальшим змішуванням їх розчинів і отриманням осаду твердої дисперсної системи.

Відмінністю запропонованого способу отримання твердих дисперсних систем мелоксикаму є те, що для мелоксикаму та носія підбирають різні розчинники, а саме диметилформамід для мелоксикаму і воду для носія, та готують їх насиченні розчини. При змішуванні насичених розчинів субстанції та носія відбувається випадання осаду твердої дисперсної системи, який відокремлюють фільтруванням і сушать при 60 °C 7-8 год.

В порівнянні з іншими відомими способами отримання твердих дисперсних систем фармацевтичних субстанцій, розроблений і запропонований спосіб співосадження дозволяє отримувати тверді дисперсні системи мелоксикаму без використання додаткових компонентів, таких як антидгезивні агенти. Тверді дисперсні системи за рахунок співосадження мають високу дисперсність, а використання в способі насичених розчинів дозволяє застосовувати низькі об'єми розчинників.

Фіг. 1 показує ІЧ-спектри мелоксикаму, поліетиленгліколю 6000 та їх твердої дисперсної системи. ІЧ-спектри: а - мелоксикаму, b - поліетиленгліколю 6000, с - твердої дисперсної системи мелоксикам-поліетиленгліколю 6000.

Фіг. 2 показує ІЧ-спектри мелоксикаму, Колідону 25 та їх твердої дисперсної системи. ІЧ-спектри: а - мелоксикаму, d - Колідону 25, е - твердої дисперсної системи мелоксикам-Колідон 25.

Фіг. 3 показує ІЧ-спектри мелоксикаму, β-циклодекстрину та їх твердої дисперсної системи. ІЧ-спектри: а - мелоксикаму, f - β-циклодекстрину, g - твердої дисперсної системи мелоксикам-β-циклодекстрин.

Фіг. 4 показує структуру, розмір та форму частинок мелоксикаму, отриманих за допомогою скануючої електронної мікроскопії.

Фіг. 5 показує структуру, розмір та форму частинок твердої дисперсної системи мелоксикаму з поліетиленгліколю 6000, отриманих за допомогою скануючої електронної мікроскопії.

Фіг. 6 показує структуру, розмір та форму частинок твердої дисперсної системи мелоксикаму з Колідон 25, отриманих за допомогою скануючої електронної мікроскопії.

Фіг. 7 показує структуру, розмір та форму частинок твердої дисперсної системи мелоксикаму з β-циклодекстрином, отриманих за допомогою скануючої електронної мікроскопії.

В одному випадку запропонована корисна модель забезпечує спосіб приготування водорозчинної твердої дисперсної системи мелоксикаму та Колідону 25 або поліетиленгліколю 6000, який передбачає:

(а) утворення водного розчину полімерного носія;

(b) розчинення субстанції мелоксикаму в диметилформаміді, масове співвідношення водорозчинного полімерного носія і мелоксикаму 2:1;

(с) змішування розчинів полімерного носія та мелоксикаму, з утворенням твердої дисперсної системи у вигляді осаду;

(d) відокремлення осаду шляхом фільтрування та його висушування.

В іншому випадку запропонована корисна модель забезпечує спосіб приготування водорозчинної твердої дисперсної системи мелоксикаму та β-циклодекстрину, який передбачає:

(а) утворення водного розчину β-циклодекстрину;

(b) розчинення субстанції мелоксикаму в диметилформаміді, молярне співвідношення β-циклодекстрину і мелоксикаму 2:1;

(с) змішування розчинів β-циклодекстрину та мелоксикаму, з утворенням твердої дисперсної системи у вигляді осаду;

(d) відокремлення осаду шляхом фільтрування та його висушування. Термін "фармацевтично прийнятний носій" застосовується до Колідону 25, поліетиленгліколю 6000, β-циклодекстрину. Термін "полімерний носій" застосовується до Колідону 25 та поліетиленгліколю 6000.

Запропоновану корисну модель описано більш детально з посиланням на наведені нижче приклади. Ці приклади слугують для ілюстрації корисної моделі і не призначені для обмеження його обсягу.

Приклад 1

Приготування твердої дисперсної системи мелоксикам-поліетиленгліколю 6000, метод співосадження, масове співвідношення 1:2.

Розчиняють 20 г поліетиленгліколю 6000 в 33 мл води очищеної, отриманої методом дистиляції, перемішують приблизно 5 хв. до повного розчинення при кімнатній температурі. Розчиняють 10 г субстанції мелоксикаму в 35 мл диметилформаміду, перемішують приблизно 2 хв. до повного розчинення при кімнатній температурі. До розчину мелоксикаму повільно додають розчин поліетиленгліколю 6000 одночасно перемішуючи рідину до утворення осаду. Суміш осаду та розчинників 1 год. періодично перемішують при кімнатній температурі. Далі осад відокремлюють шляхом фільтрування використовуючи беззольний паперовий фільтр (червона смужка). Осад сушать до постійної маси при температурі 60 °C протягом 7-8 год.

Приклад 2

Приготування твердої дисперсної системи мелоксикам-Колідон 25, метод співосадження, масове співвідношення 1:2.

Розчиняють 20 г Колідону 25 в 200 мл води очищеної, отриманої методом дистиляції, перемішують приблизно 5 хв. до повного розчинення при кімнатній температурі. Розчиняють 10 г субстанції мелоксикаму в 35 мл диметилформаміду, перемішують приблизно 2 хв. до повного розчинення при кімнатній температурі. До розчину Колідону 25 повільно додають розчин мелоксикаму одночасно перемішуючи рідину до утворення осаду. Суміш осаду та розчинників 1 год. періодично перемішують при кімнатній температурі. Далі осад відокремлюють шляхом фільтрування використовуючи беззольний паперовий фільтр (червона смужка). Осад сушать до постійної маси при температурі 60 °C протягом 7-8 год.

Приклад 3

Приготування твердої дисперсної системи мелоксикам- β -циклодекстрин, метод співосадження, молярне співвідношення 1:2.

При нагріванні розчиняють 6,66 г β -циклодекстрину в 350 мл води очищеної, отриманої методом дистиляції, перемішують приблизно 5 хв. до повного розчинення. Розчиняють 1 г субстанції мелоксикаму в 3,5 мл диметилформаміду, перемішують приблизно 2 хв. до повного розчинення при кімнатній температурі. До розчину β -циклодекстрину повільно додають розчин мелоксикаму одночасно перемішуючи рідину до утворення осаду. Суміш осаду та розчинників 1 год. періодично перемішують при кімнатній температурі. Далі осад відокремлюють шляхом фільтрування використовуючи беззольний паперовий фільтр (червона смужка). Осад сушать до постійної маси при температурі 60 °C протягом 7-8 год.

Дослідження утворення супрамолекулярних комплексів мелоксикаму за допомогою абсорбційної спектрофотометрії в ІЧ-області.

ІЧ-спектри досліджуваних зразків були отримані за допомогою 14-спектрофотометра Specord-75 (Німеччина). Зразки були приготовані у вигляді таблеток КВг.

В ІЧ-спектрі твердої дисперсної системи мелоксикам поліетиленгліколь 6000 (Фіг.1) спостерігається значне зниження інтенсивності смуг поглинання, які відповідають коливанням NH (3286 см^{-1} і 1620 см^{-1}).

В ІЧ-спектрі твердої дисперсної системи мелоксикам-Колідон 25 (Фіг. 2) спостерігається зниження інтенсивності смуг поглинання при 3288 см^{-1} та 1608 см^{-1} , що відповідають аміногрупам мелоксикаму, крім того значно знижена інтенсивність смуг поглинання при 1672 см^{-1} , 2896 см^{-1} та 3480 см^{-1} , що свідчить про утворення міжмолекулярних водневих зв'язків між субстанцією та носієм

В ІЧ-спектрі твердої дисперсної системи мелоксикам- β -циклодекстрин (Фіг. 3) спостерігається зниження інтенсивності смуг поглинання при 3288 см^{-1} та при 1608 см^{-1} , причому при 1608 см^{-1} спостерігається значне зниження інтенсивності поглинання, внаслідок чого вона злилась із смугою поглинання при 1536 см^{-1} .

За допомогою абсорбційної спектрофотометрії в ІЧ-області встановлено утворення водневих зв'язків між мелоксикамом та полімерами в твердих дисперсних системах, що свідчить про формування супрамолекулярних комплексів.

Вивчення частинок твердої дисперсної системи за допомогою скануючої електронної мікроскопії.

Скануючу електронну мікроскопію проводили з використанням скануючого електронного мікроскопа JSM 6060 LA, Jeol, Японія. Зразки субстанції, носіїв і твердих дисперсних систем фіксувались на алюмінієвих столиках за допомогою двосторонньої клейкої стрічки, покривались тонким шаром золота (20 нм). Дослідження проводились з використанням параметрів - напруга 30 кВ, робоча відстань 12-14 мм.

На Фіг. 5 відбувається утворення твердого розчину мелоксикаму з ПЕГ 6000, а в ТДС з Колідон-25 та β -циклодекстрином (Фіг. 6 та 7) утворюються частинки, які за формою та розмірами значно відрізняються від чистої субстанції та носіїв. Характерні зміни на СЕМ свідчать про взаємодію між компонентами системи та підвищення розчинності субстанції мелоксикаму.

Література

1. P.Luger, K.Daneck, W.Engel, G.Trummilitz, K.Wagner. - J. Pharm. Sci. -№4, 1996. -P. 175.
2. W. L. Chiou et al. - J. Pharm. Sci. - № 60, 1971.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб модифікації розчинності мелоксикаму шляхом утворення твердих дисперсних систем з високомолекулярними сполуками, що включає повне розчинення субстанції, носія та антиадгезивного агента в органічних розчинниках, з наступним видаленням останнього, який

відрізняється тим, що проводять окреме розчинення субстанції та носія з подальшим змішуванням їх розчинів і отриманням осаду твердої дисперсної системи.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що в ролі високомолекулярних сполук використовують носії з групи поліетиленгліколь 6000, Колідон 25, β -циклодекстрин.

5 3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як неводний розчинник використовують диметилформамід.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що масове співвідношення мелоксикаму і поліетиленгліколю 6000 та Колідону 25 - 1:2.

10 5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що використовують молярне співвідношення мелоксикаму і β -циклодекстрину 1:2.

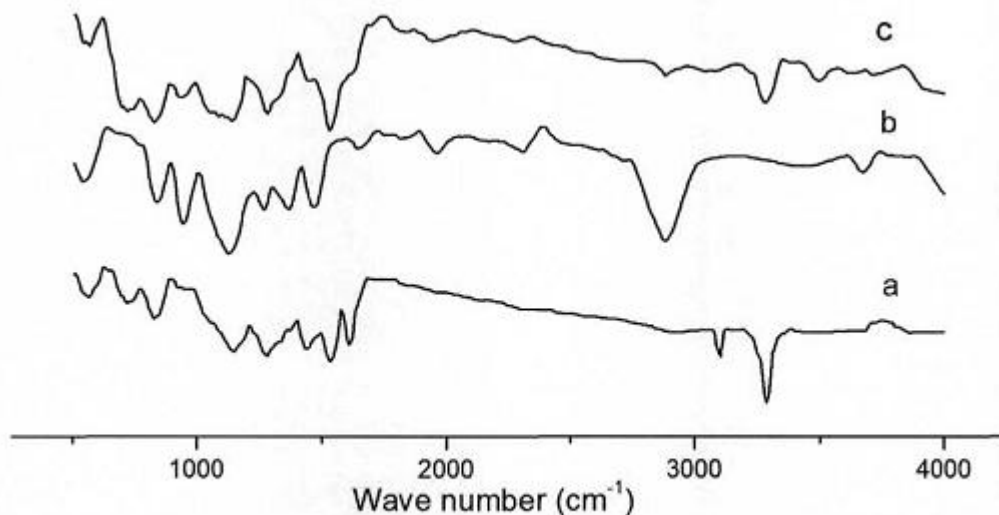


Fig. 1

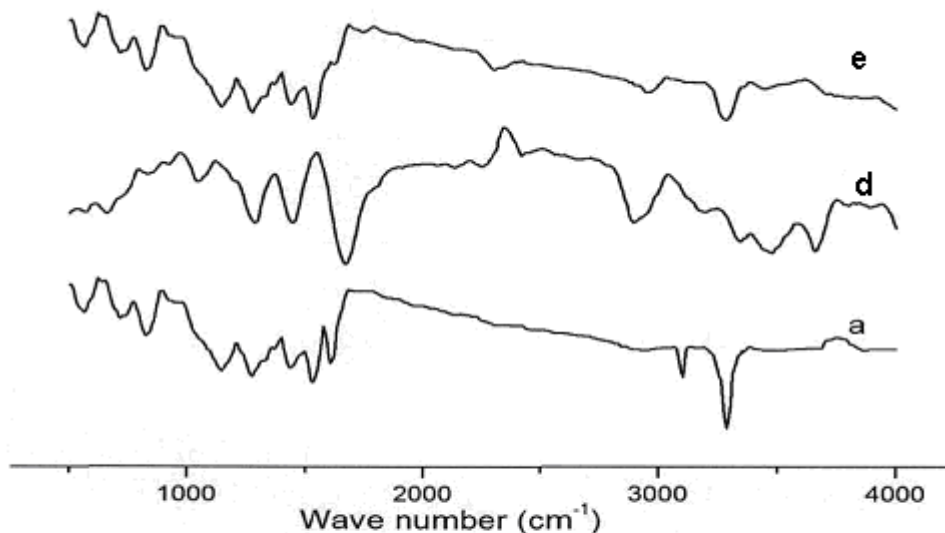


Fig. 2

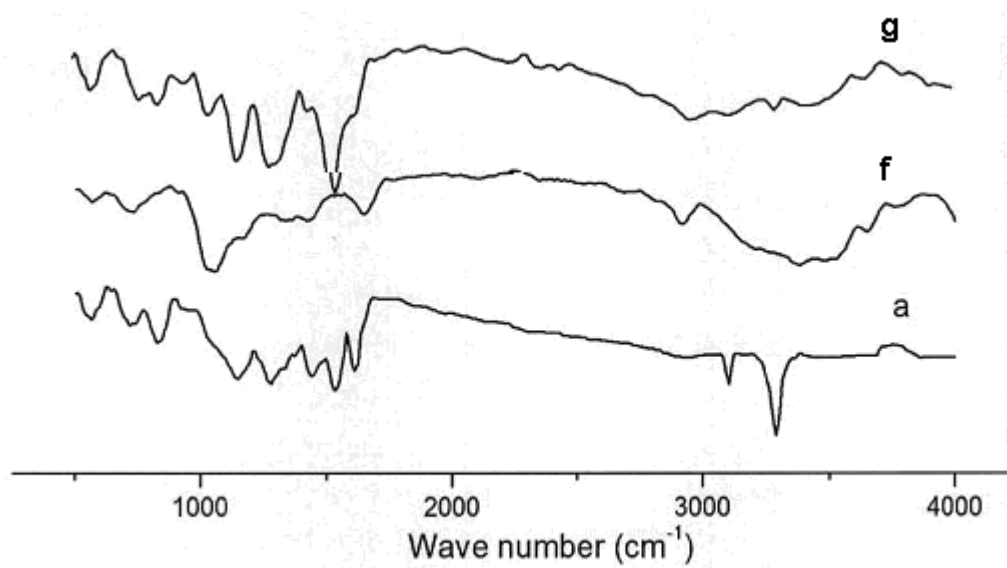


Fig. 3

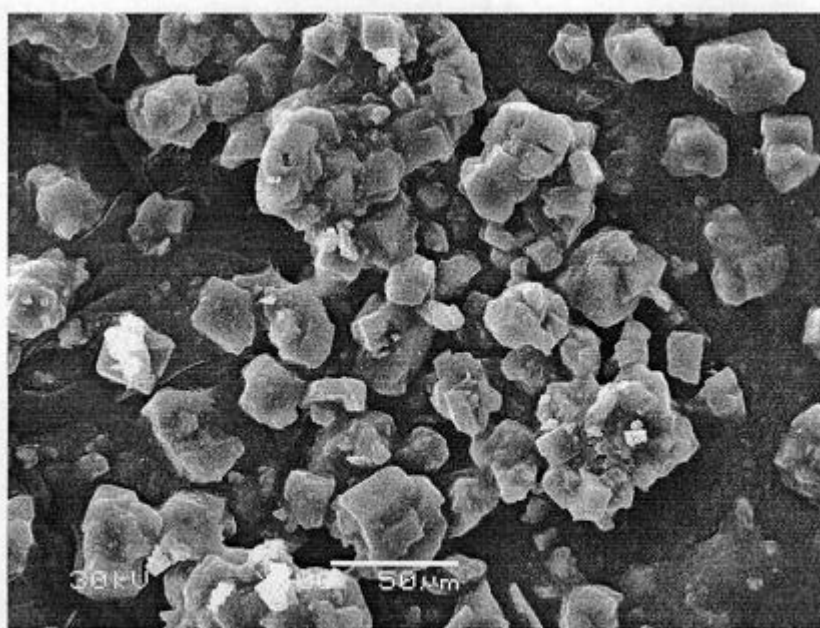


Fig. 4

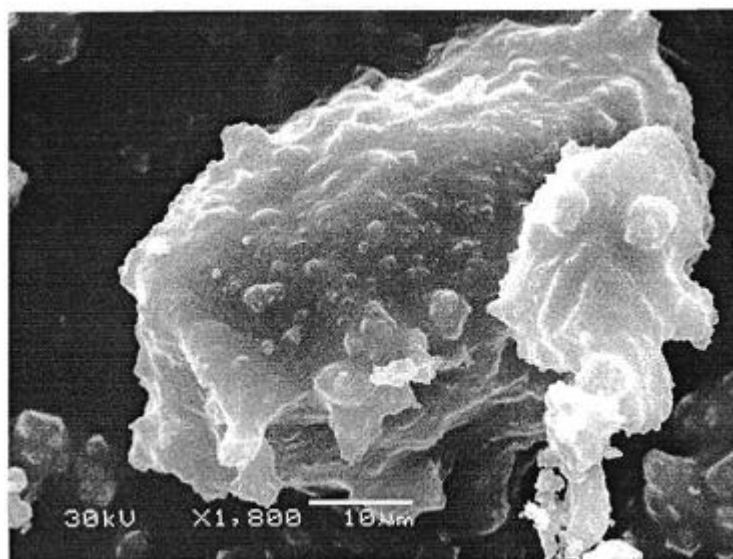


Fig. 5

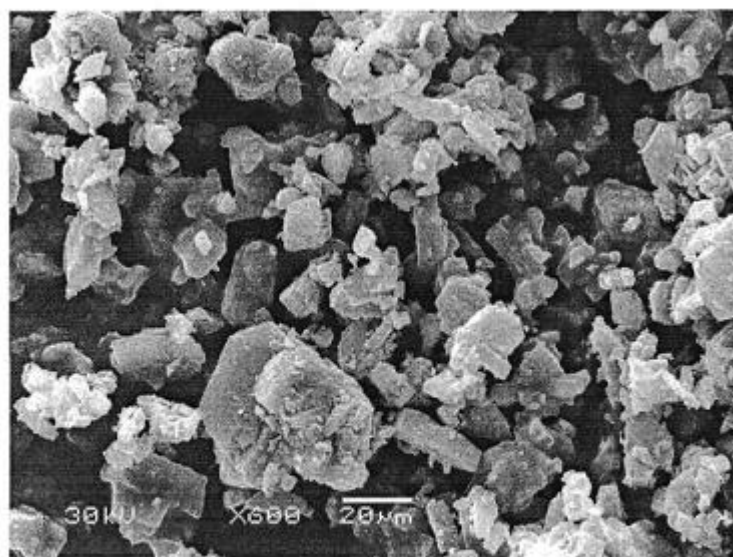


Fig. 6

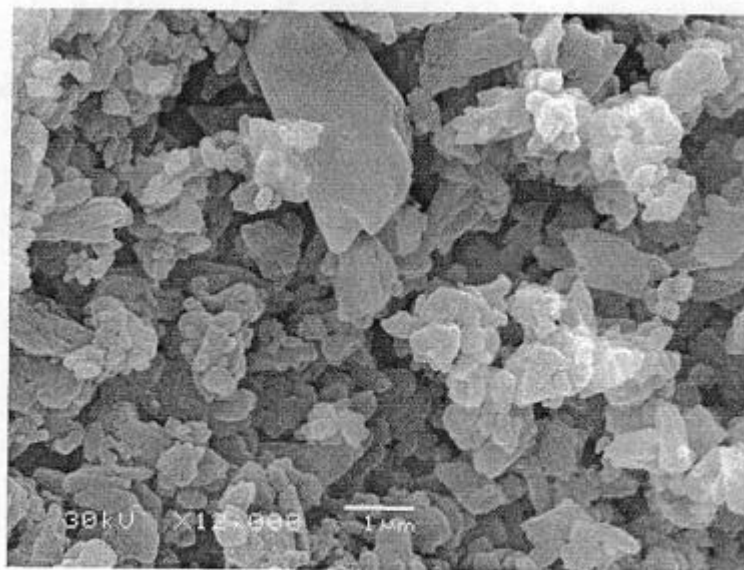


Fig. 7

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601