



УКРАЇНА

(19) UA (11) 27321 (13) C2

(51) 6 A61K9/50, 31/495

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

(54) ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ЗАСІБ У ВИГЛЯДІ МІКРОКАПСУЛ ТА СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

(21) 93002969

(22) 17.06.1993

(24) 15.09.2000

(31) P 4200821.2

(32) 15.01.1992

(33) DE

(46) 15.09.2000, Бюл. № 4, 2000 р

(72) Пьоплінгер Норберт (DE), Міхаеліс Йоганнес (DE), Бенке Клаус (DE), Рупп Роланд (DE), Бюхелер Манфред (DE)

(73) БАЙЕР АГ (DE)

(56) EP 0273890 A1 (ASTRA LAKEMEDEL AKTIEBOLAG), 06 07 88, A 61 K 9/50.

(57) 1. Фармакологическое средство в виде микрокапсул, содержащее активное вещество с неприятными органолептическими свойствами, заключенное в оболочку, отличающееся тем, что средство содержит активное вещество в виде ангидрата основной формы, а оболочка микрокапсул представляет собой пленку из водонерастворимых нейтральных сложных метиловых и/или этиловых эфиров полиметакриловой кислоты, и/или четвертичных аммониевых соединений полиметакриловой кислоты, и/или этилцеллюлозы.

2. Фармакологическое средство по п.1, отличающееся тем, что оболочка микрокапсул дополнительно содержит водорастворимые полимеры, пластификаторы, смачиватели и другие обычные вспомогательные вещества.

3. Фармакологическое средство по п.1 или 2, отличающееся тем, что оболочка микрокапсул снабжена покрытием из полировального агента.

4. Фармакологическое средство по любому из пп 1-3, отличающееся тем, что оболочка микрокапсул представляет собой пленку, содержащую торговые продукты Ойдрагит Е 12,5 и/или Ойдрагит НЕ 30 Д, и/или Ойдрагит РЛ 30 Д, и/или Ойдрагит РС 30 Д, или этилцеллюлозу и триэтилцитрат.

5. Фармакологическое средство по п.4, отличающееся тем, что оболочка микрокапсул представляет собой пленку, дополнительно содержащую оксипропилметилцеллюлозу.

6. Фармакологическое средство по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что оболочка микрокапсул представляет собой пленку, содержащую смесь 100 вес. частей торгового про-

дукта Ойдрагит НЕ 30 Д и от 20 до 50 вес. частей оксипропилметилцеллюлозы.

7. Фармакологическое средство по п.6, отличающееся тем, что оболочка микрокапсул представляет собой пленку, дополнительно содержащую обычные вспомогательные вещества.

8. Фармакологическое средство по любому из пп.1-7, отличающееся тем, что микрокапсулы имеют размер от 10 до 800 мкм.

9. Фармакологическое средство по любому из пп 1-8, отличающееся тем, что активное вещество представляет собой противомикробное активное средство.

10. Фармакологическое средство по любому из пп.1-9, отличающееся тем, что активное вещество представляет собой ингибитор гиразы из группы нафтиридон- и хинолонкарбоновых кислот.

11. Фармакологическое средство по любому из пп.1-10, отличающееся тем, что активное вещество представляет собой ципрофлоксацин.

12. Фармакологическое средство по любому из пп 1-11, отличающееся тем, что оно выполнено в форме суспензии микрокапсул в масляной среде.

13. Фармакологическое средство по любому из пп.1-12, отличающееся тем, что оно выполнено в форме "саше".

14. Способ получения фармакологического средства путем заключения активного вещества с неприятными органолептическими свойствами в микрокапсулы с оболочкой, отличающийся тем, что активное вещество в виде ангидрата или гидрата основной формы подвергают мокрому гранулированию, на полученный таким образом микрогранулят наносят пленочное покрытие из водонерастворимых нейтральных сложных метиловых и/или этиловых эфиров полиметакриловой кислоты, и/или четвертичных аммониевых соединений полиметакриловой кислоты, и/или этилцеллюлозы.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что на микрогранулят наносят пленочное покрытие, дополнительно содержащее водорастворимые полимеры, пластификаторы, смачиватели и другие обычные вспомогательные вещества.

16. Способ по п.14 или 15, отличающийся тем, что перед нанесением пленочного покрытия влаж-

(19) UA (11) 27321 (13) C2

ность активного вещества доводят до значения не более 30 вес % путем сушки микрогранулята.

17. Способ по любому из пп 14-16, отличающийся тем, что после нанесения пленочного покрытия влажность активного вещества доводят до желаемой величины путем сушки.

18. Способ по любому из пп.14-17, отличающийся тем, что полученные микрокапсулы снабжают покрытием из полировального агента.

Изобретение относится к фармакологическим средствам, предназначенным для приема через рот, в частности к фармакологическому средству в виде микрокапсул и способу его получения.

Известно фармацевтическое средство в виде микрокапсул, содержащее активное вещество, имеющееся в свободном виде или в виде соли, обладающее крайне неприятными органолептическими свойствами и заключенное в оболочку, которая предпочтительно состоит из карнаубского воска, пчелиного воска и этилцеллюлозы или их смеси (см. заявку ЕР № 273 890, м. кл. А 61 К 9/50, 1988 г.). Известное средство принимают orally вместе с фармацевтически переносимой, неводной жидкостью.

Активными веществами с исключительно неприятным и длительным горьким вкусом являются, в частности, вещества с противомикробным действием, напр., ингибиторы пептидазы, в частности, вещества типа нафтиридон- и хинолон-карбоновых кислот, особенно ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин и энноксацин.

Кроме полной маскировки вкуса ко многим активным веществам предъявляют требование обязательно быстрого и полного высвобождения с тем, чтобы была обеспечена для тела в соответствующей таблетке мере располагаться активным веществам. Это связано с проблемами потому, что для многих активных веществ имеется резорбционная зона в тонком кишечнике, а на задних участках кишечника резорбция сильно снижена (см. S. Harder, U. Fuhr, D. Beermann, A. H. Stalb, Br. J. Clin. Pharmacol. № 30, стр. 35, 1990 г.). Также необходимо учитывать возможность отклонения значения pH в желудке в сторону снижения кислотности, наблюдающееся часто у пожилых людей. Это означает, что и в слабо кислых условиях, примерно при pH, составляющем 4,5, должно быть обеспечено быстрое растворение активного вещества.

Известное фармацевтическое средство получают предпочтительно путем суспендирования активного вещества в свободном виде или в виде соли в расплавленном воске и его перевода в микрокапсулы путем отвердевания расплавлением с последующим добавлением к неводной жидкости в качестве носителя.

С известным фармацевтическим средством нельзя обеспечить возможность для тела быстро и полно располагаться активными веществами, имеющими очень неприятные органолептические свойства, ни при наличии активных веществ в свободном виде, ни при их наличии в виде соли.

19. Способ по любому из пп 14-18, отличающийся тем, что микрокапсулы переводят в оральную лекарственную форму.

20. Способ по любому из пп.14-19, отличающийся тем, что микрокапсулы переводят в форму "саше".

21. Способ по любому из пп 14-20, отличающийся тем, что микрокапсулы переводят в форму суспензии в масляной среде.

Задача изобретения заключается в обеспечении полной маскировки вкуса активных веществ, имеющих крайне неприятный вкус, при одновременном обеспечении возможности для тела быстро и полно располагаться активным веществам.

Поставленная задача решается в предлагаемом фармацевтическом средстве в виде микрокапсул, содержащем активное вещество с крайне неприятными органолептическими свойствами, заключенное в оболочку, за счет того, что вещество имеется в виде ангидрата своей основной формы, а оболочка состоит из лака из водонерастворимых нейтральных сложных метиловых и/или этиловых эфиров полиметакриловой кислоты и/или четвертичных аммониевых соединений полиметакриловой кислоты и/или этилцеллюлозы, который может содержать дополнительные водорастворимые полимеры, пластификаторы, смачиватели и другие обычные вспомогательные вещества.

Оболочка может быть снабжена покрытием из полировального агента.

Указанная задача решается также в способе получения лекарственного препарата путем заключения активного вещества с очень неприятными органолептическими свойствами в микрокапсулах, которые в случае необходимости переводят в предназначенную для дачи через рот формулу, за счет того, что имеющееся активное вещество в виде ангидрата или гидрата его основной формы подвергают гранулированию во влажном состоянии, затем в случае необходимости путем сушки влажность активного вещества доводят до 0 - 30 вес.%, получаемый таким образом микрогранулят снабжают оболочкой из лака на основе нейтральных сложных метиловых и/или этиловых эфиров и/или четвертичных аммониевых соединений полиметакриловой кислоты и этилцеллюлозы, который может содержать водорастворимые полимеры, пластификаторы, смачиватели и другие обычные вспомогательные вещества, затем, в случае необходимости, степень влажности активного вещества доводят до желаемой величины путем сушки, получаемые таким образом микрокапсулы и, в случае необходимости, переводят в саше или масляный сок.

В общем вещества, имеющие противомикробное действие, представляют собой структуры, содержащие кислые или основные функциональные группы или одновременно, напр., группы карбоновой кислоты и амины в одной молекуле (бетаины). Именно данные структуры согласно изобретению называются "основной формой активного вещества". Как исходное вещество ак-

тивное вещество можно использовать или в виде его гидрата или ангидрата, а готовые микрокапсулы содержат активное вещество в виде его ангидрата.

Согласно определению ангидраты активных веществ в их основной форме в предлагаемых микрокапсулах содержат менее 5 %, в частности, менее 3,0 % воды в виде кристаллизационной воды или других водных аддуктов.

Настоящее изобретение поясняется в нижеследующем на примере активного вещества ципрофлоксацин [= 1-циклопропил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолин-карбоновая кислота (см. заявку ЕР № 0 176 846, м.кл. С 07 С 101/34, 1986 г., 4-я колонка)].

Предлагаемые микрокапсулы получают следующим образом.

Активное вещество известным образом подвергают влажному гранулированию, причем в качестве вспомогательного вещества гранулирования можно использовать воду или смесь спирта с водой, напр., смесь этанола и воды. Для получения микрогранулята путём водного влажного гранулирования целесообразно использовать активное вещество в виде гидрата основной формы. В том случае, если для получения микрогранулята используют активное вещество в виде ангидрата основной формы, то влажное гранулирование предпочтительно осуществляют смесью спирта и воды. Влажный гранулят сушат и просеивают. Фракцию с желаемой величиной частиц используют для последующего процесса образования микрокапсул. Предпочтительно микрогрануляты получают путем распылительного гранулирования в кипящем слое описанным в заявках ЕР № 0 163836, DE № 3 806 116 и ЕР № 0 332 929 образом. При этом водную суспензию активного вещества, которая может содержать дополнительные вспомогательные вещества в растворённом или суспендированном виде, с помощью специального способа можно непосредственно переводить в весьма равномерный продукт из сферических агломератов активного вещества и вспомогательных веществ. Обязательно для получения данных микрогранулятов используют определённую выше основную форму активного вещества. При получении микрогранулята с ципрофлоксацином с помощью распылительного гранулирования в кипящем слое также предпочтительно используют микрогранулированный гидрат ципрофлоксацина для получения суспензии для распыления. Выяснилось, что использование активного вещества в указанной форме позволяет получить водные суспензии с чрезвычайно тонкими частицами без необходимости дополнительного мокрого помола.

В качестве связывающего агента для повышения механической твёрдости микрогранулята можно использовать, напр., акациевую резину, альгиновую кислоту и альгинаты, карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, желатину, оксипропилцеллюлозу, оксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, ксантановую резину, пектин, трагант, микрокристаллическую целлюлозу, оксиэтилцеллюлозу, этилоксиэтилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоли, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиакрилево-кислоту, гуммиарабик, лактозу,

крахмал (пшеничный, кукурузный, картофельный, рисовый крахмал), сахарозу, глюкозу, маннит, сорбит, ксилит, стеариновую кислоту, гидрированное хлопковое масло, гидрированное касторовое масло, сополимеры винилпирролидона и винилацетата, фруктозу, метилоксиэтилцеллюлозу, агар, агар, каррагинан, резину типа карая гам, хитосан, гидролизаты крахмала и др. Особенно предпочтительно использование поливинилпирролидона 25 в концентрации, составляющей 1 — 10 % от микрогранулята.

Предлагаемые микрокапсулы получают путём снабжения ядер в пригодных аппаратах предлагаемым лаковым слоем, причём поверхность гранулята полностью покрывается лаком. При этом состав лака для образования микрокапсул необходимо выбирать так, что обеспечены достаточная проницаемость для водных сред и быстрое высвобождение активного вещества. Благодаря составу лака и его толщине обеспечено, что микрокапсулы растворяются лишь после прохождения мимо вкусовой зоны, однако, активное вещество должно выделяться своевременно перед достижением резорбционной зоны. Поэтому не пригодны лаки, приводящие к стойким к воздействию желудочного сока оболочкам, причём высвобождение активного вещества тогда начинается лишь в кишечном тракте, после прохода через желудок.

По соображениям охраны окружающей среды и безопасности работы предпочтительно использование водных лаковых суспензий.

В качестве плёнкообразователя для получения лакового слоя на микрогранулятах можно использовать лишь нейтральные сложные метиловые и/или этиловые эфиры полиметакриловой кислоты, напр., имеющийся в торговле Ойдрагит HE 30 Д фирмы Рем, г. Дармштадт, DE, и/или четвертичные аммониевые соединения полиметакриловой кислоты, напр., имеющиеся в торговле Ойдрагит РЛ 30 Д или Ойдрагит Р 530 Д фирмы Рем, г. Дармштадт, DE, этилцеллюлозу, напр., имеющийся в торговле Аквакоут фирмы ФМЦ Корпорейшн. Лаковый слой можно нанести посредством известного прибора, напр., с помощью прибора, работающего по методу Вурстера. По экологическим соображениям целесообразно выбирать концентрацию лаковых суспензий как можно более высокой.

Данные лаки, которые сами в принципе не водорастворимы, для повышения проницаемости можно использовать в сочетании с водорастворимыми полимерами, обеспечивающими образование пор в лаковой оболочке. В качестве водорастворимых соединений для образования пор можно называть, напр., оксипропилцеллюлозу, оксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, декстран, декстрины, циклодекстрины, полиэтиленгликоли, поливиниловые спирты, поливинилпирролидоны, крахмал и гидролизаты крахмала как, напр., модифицированные виды крахмала (желатинизированный крахмал, имеющийся в торговле СТА-РКС 1 500, Целутаб, мальтодекстрины), сахар и заменяющие сахар вещества как, напр., моно-, ди- и олигосахариды, сахарозу, лактозу, инвертный сахар, маннит, сорбит и ксилит, альгиновую кислоту и альгинаты, трагант, пектины, гуммиарабик и желатину.

В рамках настоящего изобретения предпочтительными образозащитными пор являются оксипропилцеллюлоза, оксипропилметилцеллюлоза и метилцеллюлоза.

Предпочтительными комбинациями водонерастворимых и водорастворимых компонентов для получения лака являются смеси Ойдрагита HE 30 Д с оксипропилметилцеллюлозой. В соответствующих опытах выяснилось, что пригодными смесями данных веществ, напр., в соотношении от 100/20 до 100/50, предпочтительно от 100/20 до 100/40, особенно предпочтительно 100/40, достигается оптимальная маскировка вкуса и быстрое и полное высвобождение активного вещества из микрокапсул в среде со значением pH, составляющим 1—4,5.

Кроме того, для плёнообразования может требоваться добавление пластификатора. Он представляет собой вещество, содействующее образованию плёнки и повышающее эластичность и механическую стабильность лака.

В качестве пластификатора можно использовать, напр., диэтилфталат, ацетилтрибутилцитрат, глицерол, диэтилсебацат, диметилфталат, дибутилфталат, трибутилцитрат, бутилстеарат, полиэтиленгликоли с разной длиной цепи, глицеролмоностеарат, триацетин, касторовое масло и другие естественные и синтетические масла, триэтилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, 1,2-пропиленгликоль, ацетилированные глицериды жирных кислот и сополимеры полиоксипропилена и полиоксипропилена.

Включение поверхностно-активных веществ в лаковую оболочку с одной стороны содействует распределению лаковой дисперсии на частицы твёрдого вещества при процессе образования микрокапсул, а с другой стороны приводит к улучшению смачиваемости микрокапсул. Кроме того, оно может влиять на проницаемость лака.

В качестве пластификатора можно использовать, напр., лаурилсульфат натрия, полисорбат (20, 40, 60, 80, 65, 61, 85, 21), полксамеры (блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида) с разным гидрофильно-липофильным соотношением, лецитины, олеиновую кислоту и её соли, сложные сорбитановые эфиры (щела 20, 40, 60, 80, 85), пропиленгликольмоностеарат и —монолаурат, глицеролмоностеарат и —моноолеат, простые полиэтиленгликолевые эфиры спирта жирного ряда с разным гидрофильно-липофильным соотношением (напр., простой полиэтиленгликолевый 10-цетилэфир, простой полиэтиленгликолевый 20-олеилэфир и т.д.), сложные полиэтиленгликолевые эфиры жирной кислоты с разным гидрофильно-липофильным соотношением (напр., полиэтиленгликоль-40-моностеарат, полиэтиленгликоль-100-моностеарат и др.), додецилсульфат натрия, сульфосукцинат диоктилнатрия этоксилированные моно- и диглицериды с разным гидрофильно-липофильным соотношением, сложные сахарозные эфиры жирной кислоты, соли жирной кислоты (натриевые, калиевые, кальциевые, магниевые, алюминиевые и другие соли), этоксилированные триглицериды (полиоксипропилированное касторовое масло (40), полиоксипропилированное гидрированное касторовое масло (40 и 80, соответственно), полиоксипропилиро-

ванные растительные масла), стеролы (холестерол, спирты шерстяного воска) в концентрациях от 0,001 до 20 %, предпочтительно 0,1 до 2 %.

Для уменьшения или предотвращения адгезии и спекания частиц при процессе образования микрокапсул необходимо добавлять противoadгезионные агенты. Пригодными для этого веществами являются, напр., стеарат магния или кальция, бегенат кальция, тальк, коллоидальная кремневая кислота, стеариновая кислота, преципол (смесь сложных моно-, ди- и триэфиров пальмитиновой и стеариновой кислот с глицерином), гидрированное хлопковое масло, гидрированное касторовое масло и полиэтиленгликоль с разным молекулярным весом.

Предпочтительно противoadгезионный агент используют в количестве от 0,1 до 90 %, особенно предпочтительно от 5 до 40 %.

Кроме того, лаковая оболочка может содержать красители.

Микрокапсулы можно снабжать полировальным слоем. Последний служит не только для более красивого вида, но имеет и важную функцию в рамках предлагаемых микрокапсул, и именно, благодаря нанесению верхнего слоя на самом лаковом слое предотвращается непосредственное взаимодействие, напр., между масляным соком и перекрывающим вкус лаком. В частности водорастворимый или, по меньшей мере, гидрофильный полировальный слой позволяет предотвращать непосредственный контакт масляного сока в качестве носителя с лаковой оболочкой микрокапсул и замедление высвобождения вследствие взаимодействия между маслом и лаком. Кроме того, тенденция микрокапсул к спеканию при подаче в водную жидкость уменьшается.

Пригодными полировальными средствами являются, напр., полиэтиленгликоли с разным молекулярным весом или их смесь, тальк, поверхностно-активные вещества (простые полиэтиленгликолевые эфиры спирта жирного ряда, сложные полиэтиленгликолевые эфиры жирной кислоты, глицеролмоностеарат, полксамеры), спирты жирного ряда (стеариловый, цетиловый, лауриловый и миристиловый спирт и их смеси). Предпочтительно используют полиэтиленгликоли с молекулярным весом от 3000 до 20000.

Полировальный слой наносят после нанесения лака на микрогранулят. Полировальные агенты можно использовать или в твёрдом, или в растворённом виде.

Величина микрокапсул имеет большое значение для приятного приятия получаемого из них жидкого лекарственного препарата, предназначенного для дачи через рот. Если микрокапсулы слишком большие, то во рту они могут вызвать ощущение "песка". Кроме того, слишком большая величина зерен может приводить к усиленному осаждению микрокапсул в дисперсионной среде. По этой причине величина микрокапсул должна составлять 10—1000 мкм, предпочтительно 10—800 мкм, а особенно предпочтительно —100—500 мкм.

Описываемые предлагаемые микрокапсулы обеспечивают, с одной стороны, отличную маскировку вкуса, а с другой стороны — весьма быстрое высвобождение активного вещества, тре-

буемое по фармакокинетическим причинам В течение 15 — 30 минут могут растворяться, по меньшей мере, 70 — 80 % заключённого в капсулах активного вещества В проведённых *in vitro* опытах это достигалось и в сильно кислой ($\text{pH} = 1$) и в менее кислой ($\text{pH} = 4,5$) среде. Данный результат подтверждает, что предлагаемым средством отлично обеспечивается возможность для тела располагаться активным веществам.

Скорость высвобождения можно также регулировать через влажность микрокапсул.

Путём настраивания водосодержания, напр., содержащих ципрофлоксацин микрокапсул, на ангидрат основной формы активного вещества можно достичь значительного ускорения высвобождения, благодаря чему становится излишним обычно требуемое использование гремучего агента, которое отрицательно влияет на экономность процесса (в случае использования гремучего агента необходимо нанести значительно большее количество лака с тем, чтобы вообще обеспечивать образование микрокапсул с маскировкой вкуса. Это приводит к большей длительности процесса образования микрокапсул и к повышению расходов).

Влажность микрокапсул можно регулировать разными методами. Напр., микрогранулы можно перед процессом лакирования настраивать на желаемую влажность, а после лакирования его можно подвергать дополнительной сушке до ангидрата.

Микрогранулы, которые лакируют без специальной предварительной сушки и которые могут иметь исходное содержание воды, составляющее максимум 30 вес %, можно доводить до желаемой влажности (степени ангидрата основной формы активного вещества) путём сушки после образования микрокапсул.

Микрокапсулы, получаемые с помощью предлагаемого способа, могут иметься в рамках препаратов, предназначенных для дачи через рот. Такие препараты могут иметься, напр., в форме сока или саше.

При этом необходимо учитывать следующее

1 Сок на масляной основе (для принятия в нескольких дозах)

Изготовление водного готового сока не возможно, т.к. в водной среде лаковая оболочка микрокапсул после некоторого времени становится проницаемой. Поэтому целесообразно выбрать для диспергирования микрокапсул неводную среду.

Пригодными масляными дисперсионными средами являются, напр., миндальное масло, арахисовое масло, оливковое масло, маковое масло, масло земляного ореха, хлопковое масло, соевое масло, кукурузное масло, этилолеат, олеилолеат, изопропилмиристат и изопропилпальмитат. Благодаря нейтральному вкусу и выгодной вязкости особенно предпочтительными являются триглицериды со средней длиной цепи.

Жидкими вспомогательными веществами, пригодными для сочетания с указанными масляными носителями, являются, напр., этанол, глицерол, пропиленгликоль, полиэтил-

енгликоль, 1,3-бутанол, бензиловый спирт, диэтиленгликоль, триэтиленгликоль и др.

Дальнейшими добавками, которые целесообразно использовать, являются смачиватели. Препараты в виде масляного сока чувствительны к воздействию влажности. Уже небольшое количество воды приводит к значительному увеличению вязкости, которое может затруднять контролируемое выпливание первоначально жидкого лекарственного препарата или даже делать его невозможным. Эмульгаторы с одной стороны снижают чувствительность к воздействию воды, и с другой стороны они повышают смачиваемость микрокапсул при их подаче в масляный носитель. Кроме того, они снижают вязкость масляных суспензий. В качестве смачивателей можно использовать вышеуказанные вещества. Особенно предпочтительно используют лецитин в концентрации от 0,01 до 20 %, особенно предпочтительно от 0,1 до 10 %, в частности, от 0,5 до 5 % препарата в виде сока.

Кроме того, в особенной степени пригодными для снижения чувствительности масляных соков, содержащих кроме микрокапсул с активным веществом ещё большее количество сахара или заменяющего сахар вещества, к воздействию воды являются смеси лецитина и эмульгаторов воды в масле как, напр., сложных эфиров сорбитовой жирной кислоты, спиртов жирного ряда и сложных глицеролмоно- и диэфиров жирной кислоты.

В качестве увеличивающих плотность добавок, стабилизирующих суспензию, предпочтительно используют сахарозу, маннит, сорбит, ксилит, фруктозу, глюкозу, лактозу и другие сахара и заменяющие сахар вещества. Концентрация в масляном соке составляет от 5 до 70 %, предпочтительно от 15 до 60 %, особенно предпочтительно от 20 до 40 %. Данные вещества должны иметься в масляном соке в виде чрезвычайно тонких частиц, причём величина частиц составляет примерно от 1 до 50 мкм, особенно предпочтительно от 3 до 20 мкм. Этого достигают или путём использования вещества в измельчённом виде, или путём гомогенизации исходной масляной суспензии путём мокрого помола.

Неожиданно выяснилось, что использование сахарозы приводит к наилучшей физической стабильности масляных соков-суспензий.

В качестве антиокислителей для защиты масляных носителей можно использовать, напр., α -, β -, γ - и δ -токоферол, аскорбилпальмитат, аскорбилстеарат, L-цистеин, тиодипропионовую кислоту, тиомолочную кислоту, тиогликолевую кислоту, монотиглицерол, пропилгаллат, бутилксианизол, бутилксианолат и др.

В качестве антимикробных вспомогательных агентов пригодны, напр., фенол, крезол (*o*-, *p*-, *m*-крезол), *p*-хлор-*m*-крезол, бензиловый спирт, фенилэтиловый спирт, феноксипропиловый спирт, хлорбутанол, сложный метиловый, этиловый, пропиловый или бутиловый эфир *p*-оксибензойной кислоты, хлорид бензалкония и другие четвертичные аммониевые соединения, диацетат и диглуконат хлоргексидина, фенилртутные соединения, тиомерзал, бензойную кислоту и её соли, сорбиновую кислоту и её соли, этанол, 1,2-

пропиленгликоль, глицерин, 2-бром-2-нитропропан-1,3-диол, цетримид и простой 2,4,4'-трихлор-2'-оксифениловый эфир в пригодной концентрации.

Для уменьшения склонности к осаждению можно использовать также повышающие вязкость вещества как, напр., коллоидальную кремневую кислоту, бентонит и др.

Кроме того, можно добавлять ароматические вещества, сладкие вещества и красители.

Ёмкости, в которые разливают суспензии, могут состоять, напр., из стекла или из пластмассы. При этом материал, из которого выполнены ёмкости, может содержать вещества, предоставляющие особую защиту для содержания, напр., защиту от воздействия света.

Состав микрокапсул, используемых для получения препарата из масляного сока, в частности, качество активного вещества и его гидрата, а также состав плёнки и количество нанесённого лака, имеют решающее значение для качества самого препарата. Неожиданно выяснилось, что требуемое быстрое высвобождение активного вещества можно обеспечить тогда, если основная форма активного вещества, содержащегося в микрокапсулах, суспендированных в масляном соке, имеется в виде ангидрата. Соответствующие средства, имеющие более высокое содержание воды, соответствующее, напр., дигидрату, показывают неприемлемо медленное высвобождение активного вещества.

Далее выяснилось, что, напр., в случае масляных соков с ципрофлоксацином особенно пригодны микрокапсулы, содержащие торговые продукты Ойдрагит 12.5, Ойдрагит РЛ 30, Ойдрагит РС 30 Д и/или этилцеллюлозы и, напр., оксипропилметилцеллюлозы, или же стеарат магния или тальк как компоненты лака. Особенно предпочтительными, однако, являются микрокапсулы, лак которых содержит смесь торгового продукта Ойдрагит НЕ 30 Д и оксипропилметилцеллюлозы, и стеарат магния. С таким составом лака можно получать стабильный в отношении маскировки вкуса препарат с масляным соком. В высшей степени предпочтительны лаки относительно маскировки вкуса и высвобождения состоят из торгового продукта Ойдрагит НЕ 30 Д и оксипропилметилцеллюлозы в соотношении от 100 : 20 до 100 : 50 вес. частей с добавлением стеарата магния и твина 20. Особенно предпочтительно соотношение, составляющее 100 : 40 вес. частей.

Сок на масляной основе можно изготавливать в разных формах, а именно, в качестве готового сока или же в качестве т.н. "масляного сухого сока".

Готовый масляный сок состоит из указанных выше компонентов и суспендированного в нём активного вещества, заключённого в микрокапсулы. Способность к хранению препарата должна составлять несколько лет; в частности, высвобождение активного вещества не должно заметно изменяться даже при хранении в течение нескольких лет.

Под "масляным сухим соком" понимают препарат, состоящий из масляного сока без активного вещества и отдельно упакованных микрокапсул. Перед использованием пациент подготов-

ляет готовый к принятию препарат путём подачи упакованных отдельно микрокапсул в масляный сок.

В данном случае должны быть обеспечены стабильности и сока без активного вещества, и отдельно упакованных микрокапсул. Кроме того, должна быть обеспечена стабильность получаемого из них масляного сока с микрокапсулами в течение использования, напр., в течение от 5 до 15 дней. Состав приготовленного "масляного сухого сока" в общем идентичен с составом готового сока.

Для упаковки микрокапсул можно использовать, напр., стеклянные бутылки или мешочки из пригодной пластмассы или металлической фольги. Материал мешочков должен быть непроницаемым для воды и водяного пара, с тем, чтобы была обеспечена стабильность заключённого в микрокапсулы ангидрата активного вещества.

2. Саше (в виде отдельной дозы)

Другую форму лекарственного препарата, содержащего микрокапсулы с активным веществом, представляют собой порошки или гранулы.

Микрокапсулы с активным веществом вместе с пригодными вспомогательными веществами упаковываются в мешочки (саше), пациентом подаются в соответствующее количество жидкости, предварительно воды, а затем пациент пьёт жидкость с лекарством.

При этом должно быть обеспечено, чтобы не состоялось нежелательного высвобождения активного вещества уже в дисперсионной среде и не появлялся горький вкус растворённого активного вещества. Данное требование можно выполнять выбором пригодного состава микрокапсул.

Предпочтительно в качестве плёнокообразователей используют нейтральные сложные метиловые и этиловые эфиры полиметакриловой кислоты (напр., торговый продукт Ойдрагит НЕ 30 Д фирмы Рем, г. Дармштадт, DE), вместе с оксипропилметилцеллюлозой, стеаратом магния и твином 20, а также четвертичные аммониевые соединения полиметакриловой кислоты (напр., торговые продукты Ойдрагит РЛ 30 Д и Ойдрагит РС 30 Д фирмы Рем, г. Дармштадт, DE) в сочетании с триэтилцитратом и тальком, этилцеллюлозу и оксипропилметилцеллюлозу с триацетином. Предпочтительные комбинации лака содержат смеси 100 вес.% торгового продукта Ойдрагит РЛ 30 Д и/или Ойдрагит РС 30 Д и от 5 до 30 вес.% триэтилцитрата. Особенно предпочтительно микрокапсулы содержат смесь Ойдрагит НЕ 30 Д и оксипропилметилцеллюлозы, напр., в соотношении от 100 : 20 до 100 : 50, предпочтительно от 100 : 20 до 100 : 40, особенно предпочтительно 100 : 40 в сочетании со стеаратом магния и твином 20.

Т.к. микрокапсулы суспендируются в водной среде, требуется физическая стабилизация суспензии. По этой причине к каждому саше добавляют 1 — 5 г повышающего плотность вещества как, напр., сахарозу, маннит, сорбит, ксилит, фруктозу, глюкозу и другие обычные сахара и замещающих сахар веществ.

В качестве повышающих вязкость и замедляющих осаждение веществ можно использовать акациевую резину, агар-агар, агарозу, альгиновую

кислоту и альгинаты, оксипропилцеллюлозу, оксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, натриевую карбоксиметилцеллюлозу, декстран, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, крахмал и резину марки Ксантан Гум. Полимеры используют в концентрации от 0,01 до 1,0 г, предпочтительно от 0,1 до 0,8 г на саше, общий вес которого составляет 5 — 6 г. Очень важно, чтобы повышающее вязкость вещество быстро растворилось в холодной воде и не привело к спеканию.

Для облегчения беспрепятственного смешивания пациентом саше с водой добавляют смачиватели в концентрации от 0,0001 до 0,1 г на саше. Пригодные для этого вещества упомянуты выше. Особенно пригодны — полисорбаты.

Для оптимизации внешнего вида суспензии саше в воде можно добавлять нерастворимые вещества, напр., микрокристаллическую целлюлозу, двуокись титана и красители.

Ароматизацию осуществляют путём добавления ароматов и сладких веществ как, напр., цикламата натрия, сахарина или аспартама. Т.к. добавление ароматических веществ может приводить к изменению значения pH водной суспензии до кислой среды и, тем самым, может происходить нежелательное высвобождение активного вещества, требуется добавление буфера для обеспечения значения pH, составляющего 7—8. Для этого можно использовать фосфатные буферы по Соренсену, буферы с лимонной кислотой и фосфатом по МакИльвайну, буферы по Бриттону и Робинзону, тетраэтилендиаминные буферы, трисмаеатные буферы, буферы с диметиламинолейцилглицином и гидроокисью натрия, буферы с триэтанолламином и хлористым водородом, буферы с N-диметиламинолейцилглицином и гидроокисью натрия, трис-буферы с хлористым водородом и др.

Саше можно получать или путём простого физического смешивания содержащих активное вещество капсул с требуемыми вспомогательными веществами, или путём гранулирования, напр., гранулирования в кипящем слое.

В качестве первичного средства для упаковки саше, представляющие собой отдельные дозы, предпочтительно используют стеклянные бутылочки или мешочки из пригодной пластмассовой или металлической фольги. Материал мешочков должен быть непроницаемым для воды и водяного пара, с тем, чтобы обеспечить стабильность содержащегося в микрокапсулах ангидрата активного вещества.

Нижеследующие примеры поясняют изобретение и достигаемый им положительный эффект.

Пример 1

10 мг ципрофлоксацина и 0,7 мг поливинилпирролидона 25 посредством мокрого гранулирования переводят в микрогрануляты, на которые наносят лак, содержащий 1,517 мг торгового продукта Ойдрагит HE 30 Д (в виде сухого вещества), 0,304 мг оксипропилметилцеллюлозы 3 сп, 0,304 мг стеарата магния и 0,015 мг твина 20. При этом соотношение между торговым продуктом Ойдрагит HE 30 Д и оксипропилметилцеллюлозой составляет 100 : 20, а количество наносимого лака (теоретически) 20 %. Получаемые микрокапсулы,

в которых ципрофлоксацин имеется в виде ангидрата своей исходной формы, имеет следующую характеристику высвобождения (согласно фармацевтическому стандарту США в следующих условиях: 900 мл, 75 оборотов в минуту, 37°C).

pH 1 (0,1 N соляной кислоты):

85 % по истечении 5 минут

100 % по истечении 10 минут

pH 4,5 (0,05 M ацетатного буфера):

30% по истечении 5 минут

45% по истечении 10 минут

58% по истечении 15 минут

80% по истечении 30 минут

90% по истечении 45 минут

100% по истечении 60 минут.

Сравнительный пример А

Повторяют пример 1 с той разницей, что изготавливают микрокапсулы, в которых имеется ципрофлоксацин в виде гидрата своей основной формы. При этом получают следующую характеристику высвобождения:

pH 1. 52 % по истечении 5 минут

79 % по истечении 10 минут

90 % по истечении 15 минут

99 % по истечении 30 минут

pH 4,5: 19 % по истечении 10 минут

47 % по истечении 30 минут

70 % по истечении 45 минут

80 % по истечении 60 минут.

Примеры 2—5

Повторяют пример 1 с той разницей, что используют лак, содержащий торговый продукт Ойдрагит HE 30 Д (в виде сухого вещества), оксипропилметилцеллюлозу 3 сп, стеарат магния и твин 20 в следующих количествах (мкг): 1,138, 0,228, 0,228 и 0,012 (пример 2); 1,660, 0,167, 0,298 и 0,015 (пример 3); 1,440, 0,432, 0,252 и 0,015 (пример 4); 1,897, 0,380, 0,380 и 0,019 (пример 5). При этом соотношение торгового продукта Ойдрагит HE 30 Д к оксипропилметилцеллюлозе составляет 100 : 20, 100 : 10, 100 : 30 и 100 : 20, соответственно, при теоретическом количестве нанесенного лака, составляющего 15 %, 20 %, 20 % и 25 %, соответственно.

Характеристика высвобождения активного вещества из микрокапсул согласно примерам 2—5 похожа на характеристику микрокапсул согласно примеру 1.

Пример 6

10 мг ципрофлоксацина и 0,7 мг поливинилпирролидона 25 посредством мокрого гранулирования переводят в микрогрануляты, на которые наносят лак, содержащий 2,324 мг торгового продукта Ойдрагит HE 30 Д (в виде сухого вещества), 0,929 мг оксипропилметилцеллюлозы 3 сп, 0,464 мг стеарата магния и 0,026 мг твина 20. При этом соотношение между торговым продуктом Ойдрагит HE 30 Д и оксипропилметилцеллюлозой составляет 100 : 40, а количество наносимого лака (теоретически) 35 %. Получаемые микрокапсулы, в которых ципрофлоксацин имеется в виде ангидрата своей исходной формы, имеет следующую характеристику высвобождения (согласно фармацевтическому стандарту США в следующих условиях: 900 мл, 75 оборотов в минуту, 37°C).

pH 4,5 (0,05 M ацетатного буфера):

40 % по истечении 5 минут

70 %	по истечении	10 минут
85 %	по истечении	15 минут
100 %	по истечении	20 минут.

Примеры 7 и 8

Повторяют пример 6 с той разницей, что используют лак, содержащий торговый продукт Ойдрагит HE 30 Д (в виде сухого вещества), оксипропилметилцеллюлозу 3 сп, стеарат магния и твин 20 в следующих количествах (мкг): 1,328, 0,531, 0,265 и 0,015 (пример 7) и 2,656, 1,062, 0,530 и 0,030 (пример 8), соответственно. При этом соотношение торгового продукта Ойдрагит HE 30 Д к оксипропилметилцеллюлозе составляет 100 : 20 и 100 : 40, соответственно, при теоретическом количестве нанесённого лака, составляющего 20 % и 40 %, соответственно.

Характеристика высвобождения активного вещества из микрокапсул согласно примерам 7 и 8 похожа на характеристику микрокапсул согласно примеру 6.

Пример 9

10 мг ципрофлоксацина и 0,7 мг поливинилпирролидона 25 посредством мокрого гранулирования переводят в микрогрануляты, на которые наносят лак, содержащий 3,984 мг торгового продукта Ойдрагит HE 30 Д (в виде сухого вещества), 1,593 мг оксипропилметилцеллюлозы 3 сп, 0,795 мг стеарата магния и 0,045 мг твина 20. При этом соотношение между торговым продуктом Ойдрагит HE 30 Д и оксипропилметилцеллюлозой составляет 100 : 40, а количество наносимого лака (теоретически) 60 %. Получаемые микрокапсулы, в которых ципрофлоксацин имеется в виде ангидрата своей исходной формы, имеют следующую характеристику высвобождения (согласно фармацевтическому стандарту США в следующих условиях: 900 мл, 75 оборотов в минуту, 37°C).

pH 1 (0,1 N соляной кислоты):		
50 %	по истечении	5 минут
98 %	по истечении	15 минут
pH 4,5 (0,05 M ацетатного буфера):		
50 %	по истечении	5 минут
100 %	по истечении	15 минут.

Пример 10

Повторяют пример 9 с той разницей, что используют лак, содержащий торговый продукт Ойдрагит HE 30 Д (в виде сухого вещества), оксипропилметилцеллюлозу 3 сп, стеарат магния и твин 20 в следующих количествах (мкг): 3,320, 1,328, 0,662 и 0,030, причём соотношение торгового продукта Ойдрагит HE 30 Д к оксипропилметилцеллюлозе составляет 100 : 40 при теоретическом количестве нанесённого лака, составляющего 50 %.

Характеристика высвобождения активного вещества из микрокапсул согласно примеру 10 похожа на характеристику микрокапсул согласно примеру 9.

Пример 11

Повторяют пример 1 с той разницей, что используют лак, содержащий торговый продукт

Ойдрагит HE 30 Д (в виде сухого вещества), оксипропилметилцеллюлозу 3 сп, стеарат магния и твин 20 в следующих количествах (мкг): 1,328, 0,531, 0,265 и 0,015, причём соотношение торгового продукта Ойдрагит HE 30 Д к оксипропилметилцеллюлозе составляет 100 : 40 при теоретическом количестве нанесённого лака, составляющего 20 %.

Кроме того, на микрокапсулы наносят полимеризационный слой из 0,642 мг полиэтиленгликоля.

Характеристика высвобождения активного вещества из микрокапсул согласно примеру 11 похожа на характеристику микрокапсул согласно примеру 1.

Пример 12

10 мг ципрофлоксацина и 0,7 мг поливинилпирролидона посредством мокрого гранулирования переводят в микрогрануляты, на которые наносят лак, содержащий 2,638 мг торгового продукта Ойдрагит HE 30 Д (в виде сухого вещества), 2,188 мг просеянного талька и 0,525 мг триэтилцитрата. При этом соотношение между торговым продуктом Ойдрагит HE 30 Д и триэтилцитратом составляет 100 : 20, а количество наносимого лака (теоретически) 50%. Получаемые микрокапсулы, в которых ципрофлоксацин имеется в виде ангидрата своей исходной формы, имеют характеристику высвобождения активного вещества, подобную микрокапсулам согласно примерам 1—11.

Пример 13

Повторяют пример 12 с той разницей, что используют лак, содержащий торговый продукт Ойдрагит HE 30 Д (в виде сухого вещества), просеянный тальк и триэтилцитрат в следующих количествах (мкг): 3,320, 2,760 и 0,340, причём соотношение торгового продукта Ойдрагит HE 30 Д к триэтилцитрату составляет 100: 10 при теоретическом количестве нанесённого лака, составляющего 60 %.

Характеристика высвобождения активного вещества из микрокапсул согласно примеру 13 похожа на характеристику микрокапсул согласно примерам 1—11.

Сравнительный пример Б (согласно прототипу)

Согласно указаниям прототипа в расплавленном карнаубском воске суспендируют ципрофлоксацин в соотношении 85 : 15, и полученную суспензию подвергают расплывательному затвердеванию. Получаемые при этом микрокапсулы имеют следующую характеристику высвобождения активного вещества (определена согласно примеру 1):

pH 1 (0,1 N соляной кислоты):		
4 %	по истечении	18 минут
6 %	по истечении	45 минут
8 %	по истечении	60 минут.
pH 4,5 (0,05 M ацетатного буфера):		
4 %	по истечении	18 минут
6 %	по истечении	45 минут
8 %	по истечении	60 минут

Примеры 14 и 15

Саше весом 500 мг с ципрофлоксацином

Пример № 14

Пример № 15

Ципрофлоксацин	500,000	500,000
Поливинилпирролидон 25	35,000	35,000
Торговый продукт Ойдрагит НЕ 30 Д	161,200	166,000
Оксипропилметилцеллюлоза 3 сп	65,000	66,400
Стеарат магния	32,500	33,200
Твин 20	1,300	1,900
Маннит	4050,000	4000,000
Авицел рН 101	400,000	400,000
Диоксид титана	40,000	40,000
Оксипропилцеллюлоза микротонкая	50,000	100,000
Моногидрат лимонной кислоты	5,000	5,000
Дигидрат бифосфата натрия	80,000	80,000
Поливинилпирролидон 25	200,000	200,000
Твин 20	5,000	5,000
Апельсиновое ароматическое вещество	275,000	275,000
	5900,000	5907,500

Соотношение торгового продукта Ойдрагит НЕ 30 Д к оксипропилметилцеллюлозе составляет 100 :

40

Нанесение лака в количестве	48,6 %	50 %
-----------------------------	--------	------

Пример 16

Микрокапсулы с ципрофлоксацином в препарате на основе масляного сока (данные для изготовления 140 мл сока с 5 % ципрофлоксацина)

Ципрофлоксацин	7,000
Поливинилпирролидон 25	0,490
Торговый продукт Ойдрагит НЕ 30 Д	2,257
Оксипропилметилцеллюлоза 3 сп	0,910
Стеарат магния	0,455
Твин 20	0,018

Миглиол 812	98,214
Сахароза микротонкая	39,025
Липонд С 75	1,405
Клубничное ароматическое вещество	0,156

Микрокапсулы:

Соотношение торгового продукта Ойдрагит НЕ 30 Д к оксипропилметилцеллюлозе составляет 100 : 40

Нанесение лака в количестве 48,6 %.

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

