



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВО(19) UA (11) 26625 (13) C1  
(51)6 A 61 K 9/52, 9/16, 9/10ОПИС ДО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІД

(54) ТВЕРДА ДОЗОВАНА ФОРМА ВІДКЛАДЕНОГО ВИДІЛЕННЯ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ ТА СУСПЕНЗІЯ, ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ ВВЕДЕННЯ ШЛЯХОМ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЇ ІН'ЄКЦІЇ

1

- (21) 93004630  
(22) 12.06.91  
(24) 11.10.99  
(31) 9007417  
(32) 14.06.90  
(33) MX  
(86) /EP91/01097 (12.06.91)  
(46) 11.10.99. Бюл. № 6  
(56) 1. Заявка WO № 88/07816, кл. А 01 N 37/18, 1988.  
2. Заявка FR № 2070153, кл. А 61 K 27/00, 1971.  
3. Заявка EP № 0257368, кл. А 61 K 37/00, 1988.  
(72) Анхелес Урібе Хуан (MX), Трипет Марк (MX), Гарца Флорес Жозе (MX)  
(73) Апликасьонес Фармацеутікас С.А. де С.В. (MX)  
(57) 1. Твердая дозированная форма отсроченного выделения, включающая, по меньшей мере, одно фармацевтически активное вещество и, по меньшей мере, одно фармацевтически неактивное вещество-носитель, которое естественно присутствует в организме млекопитающего, отличающаяся тем, что она выполнена в виде непористых микросфер, имеющих диаметр 5–300 мкм, пригодных для введения путем парентеральной инъекции, причем вещество-носитель выбрано из группы веществ, которые являются стабильными в твердом состоянии, по меньшей мере, до 60°C и растворяются медленнее в организме млекопитающего, чем фармацевтически активное вещество.  
2. Твердая дозированная форма по п.1, отличающаяся тем, что диаметр микросфер составляет от 10 до 100 мкм.  
3. Твердая дозированная форма по п.1 или 2, отличающаяся тем,

2

что она дополнительно содержит фармацевтически приемлемые добавки

4. Твердая дозированная форма по любому пп.1–3, отличающаяся тем, что указанный носитель выбран из веществ, которые являются стабильными в расплавленном состоянии, и фармацевтически активное вещество выбрано из веществ, химически стабильных в расплавленном веществе-носителе

5. Твердая дозированная форма по п.4, отличающаяся тем, что носитель в микросфере выбран из группы веществ, состоящей из копростерина, глицеролевой кислоты, холестерина и эфиров холестерина

6. Твердая дозированная форма по п.5, отличающаяся тем, что фармацевтически активное вещество в микросфере выбрано из группы веществ, которые действуют на центральную нервную систему, таких как транквилизаторы, средства против болезни Паркинсона, средства против конвульсий и наркотики.

7. Твердая дозированная форма по п.5, отличающаяся тем, что фармацевтически активное вещество в микросфере выбрано из группы веществ, которые действуют на вегетативную нервную систему, таких как противорвотные средства и гастрокинетические лекарства.

8. Твердая дозированная форма по п.5, отличающаяся тем, что фармацевтически активное вещество в микросфере выбрано из периферических сосудорасширяющих средств.

9. Твердая дозированная форма по п.5, отличающаяся тем, что фармацевтически активное вещество в микросфере выбрано из противогистаминных средств и антагонистов H<sub>2</sub>-рецепторов.

(19) UA (11) 26625 (13) C1

10. Твердая дозированная форма по п.5, отличающаяся тем, что фармацевтически активное вещество в микросфере выбрано из стероидов.

11. Твердая дозированная форма по п.5, отличающаяся тем, что фармацевтически активное вещество в микросфере выбрано из анальгетиков.

12. Способ получения дозированной формы отсроченного выделения, включающий расплавление фармацевтически неактивного вещества-носителя, диспергирование фармацевтически активного вещества в расплаве, распыление полученной дисперсии до мелких частиц и их замораживание, отличающийся тем, что при получении твердых непористых микросфер по п. 1 фармацевтически активное вещество диспергируют в расплавленном веществе-носителе в инертной атмосфере, дисперсию распыляют в виде тумана в замораживающей камере под давлением, в инертной атмосфере, при температуре от  $-15^{\circ}\text{C}$  до  $-50^{\circ}\text{C}$ , и полученные микросферы разделяют на фракции по размерам.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что микросферы разде-

ляют на фракции по размерам таким образом, что более 70% микросфер имеют диаметр от 70% до 130% от заданного значения диаметра.

14. Суспензия, предназначенная для введения путем парентеральной инъекции, состоящая из микросфер, распределенных в фармацевтически приемлемом жидком векторе, отличающаяся тем, что она содержит эффективное количество микросфер по любому из пп. 1-4, а фармацевтически активное вещество микросферы нерастворимо в указанной жидкой среде.

15. Суспензия по п. 14, отличающаяся тем, что указанная жидкая среда представляет собой водные растворы солей, например, физиологический раствор, или масла.

16. Суспензия по п. 14, отличающаяся тем, что она содержит фракцию калиброванных микросфер по п. 1, содержащих в качестве фармацевтически активного вещества 17- $\beta$ -эстрадиол, заключенный в структуре холестерина, причем полученная суспензия является контрацептивом и предназначена для ежемесячных парентеральных инъекций.

Данное изобретение относится к способу усовершенствования контроля фармакокинетических и фармакологических свойств фармацевтически активного вещества, которое можно вводить путем инъекции, в частности парентерально млекопитающим или возможно другим животным. Оно относится также как к твердым и непористым микросферам диаметром от 5 до 300 мкм, содержащим по меньшей мере такое фармакологически активное вещество, заключенное в сферической структуре, образуемой по меньшей мере фармакологически неактивным веществом-носителем, так и к применению такой микросферы в производстве лекарственного средства, предназначенного для парентерального введения путем инъекции.

Биологически активные вещества, слабо растворимые в физиологической среде, уже используют в виде суспензии и вводят путем внутримышечной инъекции для замедленного растворения и, следовательно, пролонгированного действия в

организме человека или животного. Например, смеси норетистерона и местранола в виде суспензии их кристаллического порошка в воде испытывали с целью получения вводимого внутримышечно контрацептива (J. Garza Flores et al. Contraception. - 1988, vol. 35, № 5, с. 471-481).

Возможно вследствие гранулометрической неоднородности и неправильной формы частиц, известные композиции обладают следующими общими недостатками: - острый пик на кривой выделения активных веществ непосредственно после инъекции с последующим медленным спадом, что приводит к увеличению общей дозы, необходимой для достижения достаточного продолжительного эффекта; - случайное образование в суспензии сгустков или корок; - необходимость использовать во избежание риска закупорки выходного отверстия шприца, иглы для подкожных инъекций большого диаметра.

В некоторых случаях непосредственный контакт активной частицы с окружаю-

щими живыми тканями (очень высокая местная концентрация) может вызвать воспалительные реакции или поражения. Нельзя вводить в таком виде вещества, обладающие высокой растворимостью в физиологической среде, когда желательно получить задерживающий эффект. Известно, что для замедления растворения таких веществ их заключают в оболочки или микрокапсулируют.

В Патенте EP № 257 368 (Amerikan suapamid Co.) описана композиция для парентерального применения, состоящая из микросфер из жира и/или воска, природного происхождения или синтетического, с низкой температурой плавления (от 40 до примерно 60°C), в которых заключены частицы полипептида, например, гормона роста. При введении таких композиций скоту в виде инъекции растворение гормона роста задерживается из-за воскового или жирового покрытия, так что его присутствие в организме животного продлевается, вызывая увеличение роста или лактации. При повышенной температуре окружающей среды, в частности, в тропических странах (40–60°C), такие микросферы проявляют тенденцию к размягчению и деформированию, слипанию или слиянию, что может вызвать сложности при хранении или применении.

В связи с тем, что содержание активного полипептида в частице практически ограничено до 30–40%, инъекции этих частиц имеют также тот недостаток, что в организм вводится некоторое количество чужеродного вещества-носителя (пчелиный воск, растительный жир, минеральный или синтетический и т. п.) по меньшей мере в 1,5–3 раза больше по сравнению с активным веществом. Известны другие способы нанесения покрытия или микрокапсулирования, некоторые из них описаны, например, в Encyclopedia of Chemical Technology, 3d edition, volume 15, pages 470–493 (1981), John Wiley and Sons. Полученные таким образом микрокапсулы часто содержат "центральные" частицы очень различающихся размеров или не содержат их совсем.

В патенте EP № 210875 (Teragenix Corp.) описаны инъекции в тело радиоактивных стеклянных микрошариков, например, в печень, с целью местного лечения раковых опухолей. Присутствие таких шариков в организме после лечения оправдано только в серьезных случаях.

Выведение вещества-носителя с продуктами обмена может оказаться затруднительным; при лечении человека такое

вещество приемлемо для перорального введения (и выведения через желудочно-кишечный тракт) и гораздо в меньшей степени – для введения путем парентеральных инъекций.

Кроме того, стероидные гормоны как контрацептивы использовали в виде подкожных имплантатов. Такие имплантаты, длиной от 0,5–2 см, можно изготовить путем плавления и формирования в расплавленном состоянии гормона, а чистом виде или в смеси с липоидным носителем. Такие способы изготовления описаны, например, в WO-88/07816 (Endocon) или в патенте США 4244949 (Gupta). Продолжительность действия этих имплантатов может превышать один год, но система неудобна в тех случаях, когда желаемая продолжительность действия составляет только несколько недель. Указанную систему приходится вводить на место путем надреза или с помощью троакара и соответственно удалять путем иссечения.

Цель изобретения – создание лекарственного средства пролонгированного действия для введения человеку или другим млекопитающим путем парентеральной инъекции с помощью иглы, которое позволяет контролируемое выделение фармакологически активных веществ и лишено недостатков, которыми отличаются известные суспензии частиц или микрокапсул.

Эта цель достигается с помощью способа, который включает приготовление указанного вещества в виде твердых непористых микросфер диаметром от 5 до 300 мкм, содержащих по меньшей мере фармацевтически активное вещество, заключенное в сферическую структуру, которая образована, по меньшей мере фармакологически неактивным веществом-носителем, причем указанное вещество-носитель, образующее сферическую структуру, естественно присутствует в организме указанного млекопитающего и в твердом состоянии устойчиво при температуре, по меньшей мере 60°C и в физиологической среде указанного млекопитающего, притом, что кинетика растворения вещества-носителя в организме млекопитающего-реципиента медленнее, чем кинетика выделения активного вещества в этом же организме, и разделение указанных микросфер на калиброванные по диаметру фракции, и с помощью использования этих фракций для приготовления лекарственного средства, предназначенного для парентерального введения путем инъекции.

Под устойчивостью в твердом состоянии при 60°C следует понимать, не только

то, что микросферы не плавятся, но и то, что они также не размягчаются и не слипаются.

Под стабильностью в твердом состоянии, в контексте данного изобретения, не следует также понимать, например, бесконечную стабильность, которой обладают стеклянные микросферы, но что они должны быть в достаточной степени стабильны, так, чтобы порядок величины периода стабильности в этой среде (исчезновение микросфер происходит просто путем медленного растворения или в результате метаболического химического воздействия) был не меньше, чем желаемая продолжительность действия лекарственного средства: другими словами, кинетика растворения вещества-носителя в организме млекопитающего реципиента не должна быть медленнее, чем кинетика выделения активного вещества в том же организме.

Если при изготовлении микросфер используют способ распыления/замораживания, вещество-носитель должно быть химически стабильно при температуре плавления, а также в расплавленном состоянии в интервале температур по меньшей мере достаточном для проведения этой операции.

Скорость растворения микросферы в среде данного растворителя зависит от радиуса сферы (с учетом соотношения объема, поверхности и радиуса сферы). Согласно одному из аспектов данного изобретения, использование твердых непористых сфер позволяет получить точное значение отношения масса/площадь поверхности частиц и, таким образом, благодаря выбору размера сфер, т. е., радиуса или распределения величин радиусов, регулировать контрольный параметр скорости выделения вводимого действующего начала или начал.

Скорость растворения действующих начал также зависит от структуры микросферы и, в частности, от доступности ее содержимого действию растворителя. Неактивное вещество, в физиологической среде приобретающее, например, вид набухшего геля (например, фракция коллагена), не надолго задерживает выделение активных веществ, а вещество с компактной гидрофобной структурой обеспечивает максимальную задержку выделения. Согласно другому аспекту изобретения, выбор молекулы, определяющей и структурирующей микросферу, позволяет отсрочить выделение действующих начал от нескольких часов до нескольких недель.

Если фармакологически активное вещество находится в веществе-носителе в виде твердого раствора или в виде практически гомогенной суспензии диспергированных частиц (например, коллоиды), размер которых мал по сравнению с диаметром микросферы (10–300 мкм), то его растворение, в зависимости от соответствующей концентрации, замедляется.

Если активное вещество – более крупные частицы, на которые нанесен внешний слой гидрофобного вещества, то начало растворения задерживается. По технологическим причинам размер частиц с покрытием ограничен по отношению к диаметру микросфер: при изготовлении способом распыления/замораживания предпочтительно, чтобы размер частиц составлял не более 1/10 размера микросфер.

Регулирование этих разнообразных параметров позволяет согласно изобретению точно контролировать выделение активных начал. Такая точность контроля позволяет, за счет передозировок или необходимости их компенсации, снизить общее количество биологически активного вещества или веществ, вводимое при инъекции, до минимального, обеспечивающего желаемый терапевтический эффект, и уменьшить тем самым риск возникновения у пациента нежелательных побочных эффектов.

Можно считать приемлемой инъекционную дозу 200 мг микросфер на ампулу, содержащую 50 мг активного начала.

В комплексе некоторые добавки могут не только не проявлять непосредственно активность в организме-реципиенте по меньшей мере, при предусмотренном применении, но и не составлять основу сферической структуры. Комплекс может содержать различные фармацевтически приемлемые средства, повышающие стабильность или химическую целостность веществ или всей структуры, например, поверхностно активные вещества, антиоксиданты, антимикробное средство, буфер и т. п. В частности, в процессе изготовления микросфер (например, в случае плавления/замораживания) может оказаться полезным снижение температуры плавления или подавление реакции разложения.

По отношению к известным суспензиям чистых активных ингредиентов, содержащим частицы неправильной формы, преимущественно микросфер согласно изобретению проявляется в меньшей ск-

лонности к слипанию и большей текучести при прохождении через иглу для подкожных инъекций. С другой стороны, микросферы можно легче и более точно калибровать и разделять в соответствии с размерами, чем частицы неправильной формы.

Галенова форма согласно изобретению может быть в виде порошка из микросфер-ампул, готовая для приготовления суспензии, или в виде готовых суспензий, заключенный в ампулы для инъекций или непосредственно в шприцы, готовые для применения в медицине или в ветеринарии. В качестве суспендирующей среды можно использовать воду, физиологический раствор, масло, содержащее буферы, поверхностно-активные вещества, консерванты, обычно применяемые фармакологами в суспензиях для инъекций, или любое другое вещество или комбинацию веществ, присутствие которых не угрожает физической или химической целостности веществ в суспензии, и которые совместимы с организмом-реципиентом. Для исключения внезапного в начальный момент повышения содержания действующего начала во внутренней среде организма-реципиента, предпочтительно, в случае готовых для употребления суспензий, использовать жидкие векторы, в которых указанные действующие начала практически не растворяются. При использовании действующих начал, частично растворимых в теплом жидком векторе, но не растворимых на холоду, предпочтительно с фармакологической точки зрения, не допускать образования осадка (так называемый эффект "комкования") при использовании лекарственного средства отдельно в виде порошка из микросфер и жидкого вектора, смешивая их только при инъекции.

Для применения в области ветеринарии, где желаемая продолжительность действия может быть очень большой (например, период лактации у взрослой женской особи), можно использовать частицы диаметром несколько сотен микрон. Если для удобства пациента требуется ограничить диаметр инъекционных игл, диаметр микросфер следует ограничить до 300 мкм, более предпочтительно до 100 мкм. Однако, для получения очень кратковременного эффекта (например, циркадианы) диаметр микросфер может быть уменьшен до 5 мкм.

Для большей части областей применения при лечении человека (продолжительность действия активного ингредиента

та - от циркадного до месячного цикла) предпочтительно использовать микросферы диаметром от 5 до 100 мкм, в зависимости от комбинации активные вещества/вещества-носители.

Разделение микросфер по диаметрам можно осуществить в процессе их изготовления с использованием известных способов: например, с помощью циклонных сепараторов, путем просеивания с воздушным отсосом при просеивании в водной среде. На практике достаточно, чтобы диаметр более 70% микросфер составлял от 70 до 130% установленной величины. При необходимости, можно добиться приближения к идеальной кривой, предписанного растворения путем смешивания частей различных соответствующих диаметров. Кроме того, частицы, не соответствующие техническим требованиям, могут быть использованы повторно.

Известны способы получения твердого продукта в виде микросфер путем механического истирания. Согласно другим способам получают, например, суспензию продукта при перемешивании в расплавленном состоянии, в виде микрокапель, в жидком векторе, с которым указанный продукт не смешивается, с последующим отверждением указанного продукта. Для получения микросфер согласно изобретению предпочтительно разработать способ, который заключается в том, что распыляют под давлением и/или с использованием горячего газа, возможно вибратора в расплавленном состоянии вещество-носитель, предназначенное для формирования микросфер, в котором находятся фармакологически активные вещества, либо в растворенном состоянии, либо в виде частиц размером 5 мкм, после чего быстро замораживают образовавшийся туман. Тем не менее, способом распыления/замораживания трудно получить микросферы диаметром менее 2 мкм, состоящие из твердых частиц и покрытия.

Получить стабильные микросферы (не размягчающиеся или слипающиеся) при низких или средних температурах окружающей среды, позволяют фармакодинамически неактивные вещества-носители согласно изобретению, температура плавления которых выше примерно 70°C и которые термостабильны или могут приобрести такое свойство при температуре выше точки плавления, так чтобы выдерживать условия процесса изготовления.

Следовательно, поскольку активный ингредиент в суспензии выдерживает высокие температуры без разложения, пред-

почтительно, с целью исключения риска изменения формы микросфер при случайном значительном повышении температуры (транспортировка, хранение), выбирать для формирования микросфер вещество-носитель с температурой плавления выше 90°C.

В качестве неактивных веществ, которые могут быть использованы для формирования микросфер, можно упомянуть следующие предпочтительные вещества-носители:

1. Копростерин, температура плавления 101°C, продукт метаболизма стероидов, которые участвует в образовании стероидов и желчных кислот.

2. Гликолевая кислота, температура плавления 130°C, входящая в состав желчных солей.

3. Холестерин, температура плавления 148-149°C, основной стерин млекопитающих, присутствующий практически во всех тканях человеческого организма, а также его эфиры.

Введение суспензии частиц холестерина человеку может показаться удивительным, если принять во внимание роль, которую, как полагают, это вещество играет в некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Однако, по сравнению с 8-10 граммами холестерина, которые естественно присутствуют в свободном состоянии в физиологической среде, 50-200 мг вводимые с инъекцией - это очень малое количество. Кроме того, относительно малая метаболическая скорость холестерина позволяет рассматривать это вещество при этих дозировках как фармакодинамически неактивное. С другой стороны, в смысле данного изобретения благодаря своим физическим свойствам - это отличное вещество-носитель.

Для такой галеновой системы особенно подходят фармакологически активные вещества: 1) которые растворимы (или реакционноспособны) в биологических жидкостях, 2) которые, хотя и склонны разлагаться при очень высоких температурах, близких или превышающих их температуру плавления, остаются химически и физически стабильными при температуре плавления неактивного структурирующего вещества.

В качестве примера можно упомянуть метоклопрамид, противорвотное средство, свободно растворимое в воде.

Еще одним примером является морфин, анальгетик наркотического типа, с температурой плавления 254-256°C, который становится физически и химически

нестабильным, когда температура приближается к 200°C. Морфин (в виде частиц порядка 1-5 мкм или менее) диспергируют в жидком холестерине ( $t_m$  148°C)

- 5 без риска разложения. Смесь распыляют, замораживают и получают микросферы. В таком виде морфин можно вводить, например, в больничных условиях в виде ежедневных инъекций по 50 мг морфина на 10 200 мг микросфер в ампуле (доза может сильно меняться в зависимости от индивидуальной реакции на морфин) для амбулаторных больных рекомендуется назначение (доза и структура сфер) инъекции каждые 2-3 дня или ежедневно.

15 Среди активных веществ, которые слишком хорошо растворимы в физиологической среде, чтобы их можно было вводить в свободном состоянии и получать при этом эффект отсроченного действия, и которые в достаточной степени стабильны при высокой температуре, так что их можно внедрить в холестерин, можно упомянуть, в частности, следующие:

- 25 а) вещества, действующие на центральную нервную систему (транквилизаторы, такие, как Lorazepam, Haloperidol, средства против болезни Паркинсона, такие, как Biperiden, Trihexyphenidyl HCl, средства против конвульсий, такие, как Clonazepam, наркотики, такие, как Morphine Base);

- 30 б) вещества, действующие на вегетативную нервную систему (противорвотные средства, такие, как Methoclopramide, Acepromazine Maleate, гастрокинетические лекарства, такие, как Domperidone);

- 35 в) периферические сосудорасширяющие средства, такие как Vincamine, Hyldrine HCl, Flunarizine, Pizotifene, Dihydroergotamine, или бронхальные лекарства, такие, как Bromohydrate, Fenoterol, Tolbuterol, Clenbuterol, Salbutamol;

- 40 г) противогистаминные средства (Astemizole, Chlorfenamine Maleate, Azatadine);

- 45 д) антагонист  $H_2$ -рецепторов, Famotidine;

- е) подходят также некоторые стероиды (Dexamethasone, Betamethasone).

- 50 Растворение в воде некоторых анальгетиков, даже тех, которые, подобно индометацину или напроксену, плохо или медленно растворяются в воде, можно еще более замедлить и отсрочить, внедряя эти вещества в структуру холестерина (это позволяет увеличить промежутки времени между инъекциями, настолько, насколько возрастает единичная доза).

Изобретение будет более подробно раскрыто с помощью чертежей и приме-

ров, их описывающих, которые однако его не ограничивают.

На фиг. 1 представлена схема изготовления холестериновых микросфер согласно изобретению; на фиг. 2 – микрофотография (электронный микроскоп) холестериновых микросфер; на фиг. 3 – распределение по размерам частиц фракции холестериновых микросфер (средний диаметр 15 мкм); на фиг. 4 – распределение по размерам частиц фракции холестериновых микросфер (средний диаметр 25 мкм); на фиг. 5 – экспериментальная установка для определения скорости растворения микросфер; на фиг. 6 и 7 – кривые растворения микросфер, содержащих 17-β-эстрадиол с холестерином в качестве носителя (фиг. 6), по сравнению с кривыми растворения 17-β-эстрадиола в виде кристаллов (фиг. 7); на фиг. 8 и 9 – кривые растворения микросфер, содержащих диазепам с холестерином в качестве носителя (фиг. 8), по сравнению с кривыми растворения кристаллов диазепама (фиг. 9); на фиг. 10 – уровни содержания диазепама в плазме кроликов, полученные после инъекции раствора (кривая 0) суспензии кристаллов (кривая 1) и микросфер (кривая 2) диазепама/холестерин; на фиг. 11, 12, 13 приведены уровни содержания 17-β-эстрадиола в плазме кроликов, полученные в результате, соответственно, инъекции раствора (кривая 0), доведенной до микронного размера смеси эстрадиол/холестерин (кривая 1) и микросфер эстрадиол/холестерин (кривая 2).

**Пример 1.** Изготовление холестериновых микросфер.

Обозначения соответствуют фиг. 1. Предварительно нагретый азот под давлением по входной трубке  $A_1$  в распылительное устройство, где он пересекает снабженную терморегулятором нагревательную зону В, где его температуру поддерживают в пределах 160–190°C, после чего он поступает в распылитель D. Распылитель D связан посредством трубки с нагреваемой камерой С, в которой в расплавленном состоянии находится холестерин ( $t_{пл} = 150^\circ\text{C}$ ) под давлением в атмосфере азота (ввод  $A_2$ ). Холестерин переносится током азота и смешивается с последним, так что на выходе из сопла распылителя он превращается в туман, который проникает в камеру F для распыления/замораживания. В резервуаре Е находится жидкий азот, который испаряется и проникает в виде ультрахолодного газа, через несколько трубок, с высокой ско-

ростью, в камеру распыления/замораживания F, где он встречается с холестериновым туманом. Капельки непосредственно после выхода из сопла распылителя попадают в окружение тока ледяного газа, в результате чего они кристаллизуются в микросферы и что предохраняет их от контакта с боковыми стенками до полного отверждения. Температура на выходе камеры распыления/замораживания колеблется от  $-15^\circ\text{C}$  до  $-50^\circ\text{C}$ . Все микросферы, образование которых происходит в камере F, отличаются совершенной сферической формой. На выходе камеры F расположены два циклонных сепаратора  $G_1$  и  $G_2$  (известной конструкции), соединенные последовательно. Отделение микросфер происходит в коллекторах  $H_1$  и  $H_2$ ; выходя из циклонов, газы проходят через очистительный фильтр 1, в котором поддерживается небольшое разрежение относительно давления, преобладающего в первом циклоне, с помощью насоса. На фиг. 2 показана микрофотография фракции выделенных холестериновых микросфер (электронный микроскоп).

**Пример 2.** Распределение частиц по размерам разделили на фракции холестериновые микросферы, изготовленные в указанных выше рабочих условиях.

На фиг. 3 и 4 показаны распределения частиц по размерам, соответственно, фракций 15 мкм и 25 мкм.

**Пример 3.** Изготовление микросфер 17-β-эстрадиол/холестерин.

Способ, описанный в примере 1, используется для смеси эстрадиол/холестерин, при весовом соотношении 1/9.

Рабочие условия:

Плавление:  $149^\circ\text{C}$  в атмосфере азота.

Разбрызгивание: с помощью клапана, при давлении воздуха 2,5 psi (200 г/см<sup>2</sup>).

Замораживание: в атмосфере воздуха при  $-20^\circ\text{C}$ , под давлением 4 кг/см<sup>2</sup>.

Отделение: с помощью циклонов.

Отбор: в водной среде и путем просеивания по размерам частиц.

**Пример 4.** Изготовление микросфер диазепам/холестерин.

Способ, описанный в примере 1, используется для смеси диазепам/холестерин при весовом соотношении компонентов 1/2.

Рабочие условия:

Плавление:  $138^\circ\text{C}$  в атмосфере азота.

Разбрызгивание: с помощью клапана, при давлении воздуха 1,5 psi (100 г/см<sup>2</sup>).

Замораживание: воздухом при  $-20^\circ\text{C}$ , под давлением 4 кг/см<sup>2</sup>.

Отделение: с помощью циклонов.



Отбор: в водной среде и просеиванием согласно размерам частиц.

Пример 5. Изготовление микросфер кофеин/холестерин.

Способ согласно описанию примера 1, используется для смеси кофеин/холестерин при весовом соотношении компонентов 1/2.

Рабочие условия:

Плавнение: 165°C в атмосфере азота.

Разбрызгивание: с помощью клапана, при давлении воздуха 2 psi (140 г/см²).

Замораживание: воздухом при -20°C, под давлением 4 кг/см².

Отделение: с помощью циклонов.

Отбор: в водной среде и путем просеивания по размерам частиц.

Сравнительный УФ- и ИК-спектрофотометрический анализ до и после образования микросфер.

Необходимо убедиться, что в ходе процесса распыления/замораживания не произошло химического повреждения веществ, которое могло бы привести к модификации их терапевтических свойств. Сравнивали, с помощью УФ- и ИК-спектрофотометрии исходные материалы (кристаллы) и микросферы, полученные способом распыления/замораживания. Всегда УФ-спектры должны быть совместимыми друг с другом, и ИК-спектры – соответствовать. При появлении различий в ИК-спектрах следует проверить, не обусловлены ли они явлением полиморфизма, с помощью установки для ВЭЖХ с набором диодов в качестве детектора. Используются также дифференциальный термический анализ, не только для проверки точек плавления, но также и для определения, не имеют ли место эндотермические или экзотермические переходы, или вследствие модификаций структуры, или вследствие полиморфизма, или в результате инициируемых теплом химических реакций.

Оборудование, используемое для ультрафиолетовой спектрографии: Hewlett Packard, модель 8452A, с фотодиодной установкой и кварцевой ячейкой, с пучком 0,1 см. Растворители: этанол для 17-бета-экстрадиола и холестерина; 0,1 н. HCl для диазепама. Результаты показывают отсутствие следов модифицирования.

Оборудование, используемое для инфракрасной фотометрии: Nicolet 205 FT-IR. Дисперсионная среда: бромид калия.

Хроматограф для ВЭЖХ с набором фотодиодов в качестве детектора, модель Waters 990, Nec powermate & Workstation.

Термический анализ: калориметр Shimadzu DSC-50 и workstation CR4A.

На дифференциальных термограммах не обнаружено признаков разложения 17-бета-экстрадиола, диазепама и кофеина.

На фиг. 5 показана экспериментальная установка для проведения *in vitro* испытаний на растворение. Инфузионная ячейка 1, в которой содержится проба, питается от резервуара (при перемешивании) с растворяющей средой 2; все это помещается на водяной бане 3. Оптическую плотность среды регистрируют с помощью спектрофотометра 4, после чего среда возвращается в резервуар. Пузырьковая ловушка 5 и перистальтический насос 6 замыкают схему.

Следующие примеры демонстрируют сравнительную воспроизводимость начальных участков кривых растворения кристаллов и микросфер сравнимого размера и одного и того же продукта. Используемое устройство показано на фиг. 5. Несколько (3–6) измерительных схем (ячейки растворения и трубки), в которых содержатся идентичные пробы, обрабатываются параллельно одним и тем же перистальтическим насосом и одновременно измеряются.

Пример 5. Растворение микросфер 17-бета-экстрадиол/холестерин (1/9).

Используется оборудование, изображенное на фиг.5.

Растворяющая среда: H<sub>2</sub>O чистоты ВЭЖХ с 0,01% Tween 80.

Проба: 50 мг.

Размер частиц: 50–100 мкм

Интервал отбора проб: 0, 3, 6, 9, 12, 24 ч.

Длина волны спектрофотометрии: 282 нм.

На фиг. 6 приведены кривые растворения микросфер, а на фиг. 7 – кристаллов.

Пример 6. Растворение микросфер диазепам/холестерин (1/2)

Растворяющая среда: H<sub>2</sub>O, качества ВЭЖХ с 0,01% Tween 80.

Проба: 50 мг.

Размер частиц: 50–100 мкм

Интервал отбора проб: 0, 1, 2, 4, 8 часов.

Длина волны спектрофотометрии. 286 нм.

Кривые растворения микросфер приведены на фиг. 8, а кривые растворения кристаллов показаны на фиг.9.

Пример 7. Рецепт

Рецепт № 1



Микросферы 17-бета-эстрадиол/холестерин\* 25 мг  
 Полиэтиленгликоль 800 20 мг  
 Карбоксиметилцеллюлоза натрия 1,66 мг  
 Полисорбат 80 2,0 мг  
 Пропил-4-гидроксibenзоат (propylparabene) 0,14 мг  
 NaCl 1,2 мг  
 H<sub>2</sub>O cbr 1 мл  
 \*эквивалентно 2,5 мг 17-бета-эстрадиола

Рецепт № 2  
 Микросферы  
 Диазепам/холестерин 33% 33,3 мг  
 Полиэтиленгликоль 4000 3,0 мг  
 NaCl 8,5 мг  
 Бензиловый спирт 9,0 мг  
 H<sub>2</sub>O cbr 1 мл  
 Гидроксид натрия или HCl: достаточно до pH 5-6  
 \*эквивалентно 10 мг диазепама.

Пример 8. Исследование уровня содержания 16-бета-эстрадиола/холестерина в плазме кроликов

Исследования включают сравнительную оценку эффекта, который оказывает на уровень содержания в плазме кроликов парентеральное введение эстрадиола в виде масляного раствора (фиг. 11), в виде суспензии частиц эстрадиол/холестерин (фиг. 12) в воде и в виде суспензии микросфер эстрадиол/холестерин в воде (фиг. 13), в соответствии с рецептом 1.

Десяти взрослым самцам кроликов новозеландской породы, среднего веса 3,5 кг, вводили в виде единичной внутримышечной дозы 5 мг эстрадиола.

Пробы собирали через 1, 2, 4 и 24 часа в течение 20 дней, а затем каждые три дня до истечения 30 дней.

Пробы по 2 мл брали из вены, центрифугировали и хранили при 20°C до иммунологического радиоанализа.

Пример 9. Сравнительное изменение уровня содержания в плазме диазепама в виде масляного раствора, в виде суспензии кристаллов и в виде суспензии микросфер.

Подопытные животные: кролики новозеландской породы в возрасте около 5 мес и массой в среднем 3,7 кг.

Контрольная проба представляла собой 5 мл крови, взятой путем сердечной пункции, после чего вводили внутримышечно в заднюю правую ногу 2 мл испытуемого состава (рецепт 2).

"Кристаллы", использованные для сравнения, состояли из смеси 1:2 диазе-

пама с холестерином, которые были расплавлены, заморожены и измельчены.

Пробы для анализа отбирали через 30 мин в течение 2 ч и через 60 мин – до истечения 6 ч. В некоторых случаях, в зависимости от кинетических характеристик медицинского продукта, отбирали дополнительные пробы.

Пробы для анализа объемом 2 мл, полученные также сердечной пункцией, помещали в Vacutainer, добавляли гепарин, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин, отделяли плазму и замораживали ее к криотубам при -20°C до проведения анализа.

Условия хроматографического анализа:

УФ – детектор на 220 нм.

Колонка 10 мкм Novapack C<sub>18</sub>.

Подвижная фаза: фосфатный буфер с pH 3,5/ацетонитрил в объемном отношении: 59:41.

Скорость потока: 1,6 мл/мин.

Внутренний стандарт: ибупрофен.

На фиг. 10 показано изменение уровня содержания в плазме в течение 30 ч после инъекции, соответственно, масляного раствора (кривая 0), суспензии микросфер по рецепту № 2 примера 8 (кривая 2) и аналогичной суспензии кристаллов, (кривая 1). Можно видеть, что использование микросфер позволяет исключить резкий пик уровня в плазме в начальный момент после инъекции.

В заключении можно сказать следующее: вышеописанные результаты показывают, что в начале процесса растворения фармацевтически активные вещества характеризуются гораздо более воспроизводимыми численными величинами и более правильными кривыми растворения, если вводить их в виде калиброванных микросфер, а не в виде частиц неправильной формы. Это позволяет более точно вычислить фармацевтически эффективную дозу. Кроме того, исчезновение первоначального пика растворения/или по меньшей мере, его резкое уменьшение по сравнению с кристаллами или частицами любой формы, а также пролонгированное и очень сильно растянутое во времени растворение позволяет вычислить единичную дозу, предназначенную для введения через большие промежутки времени.

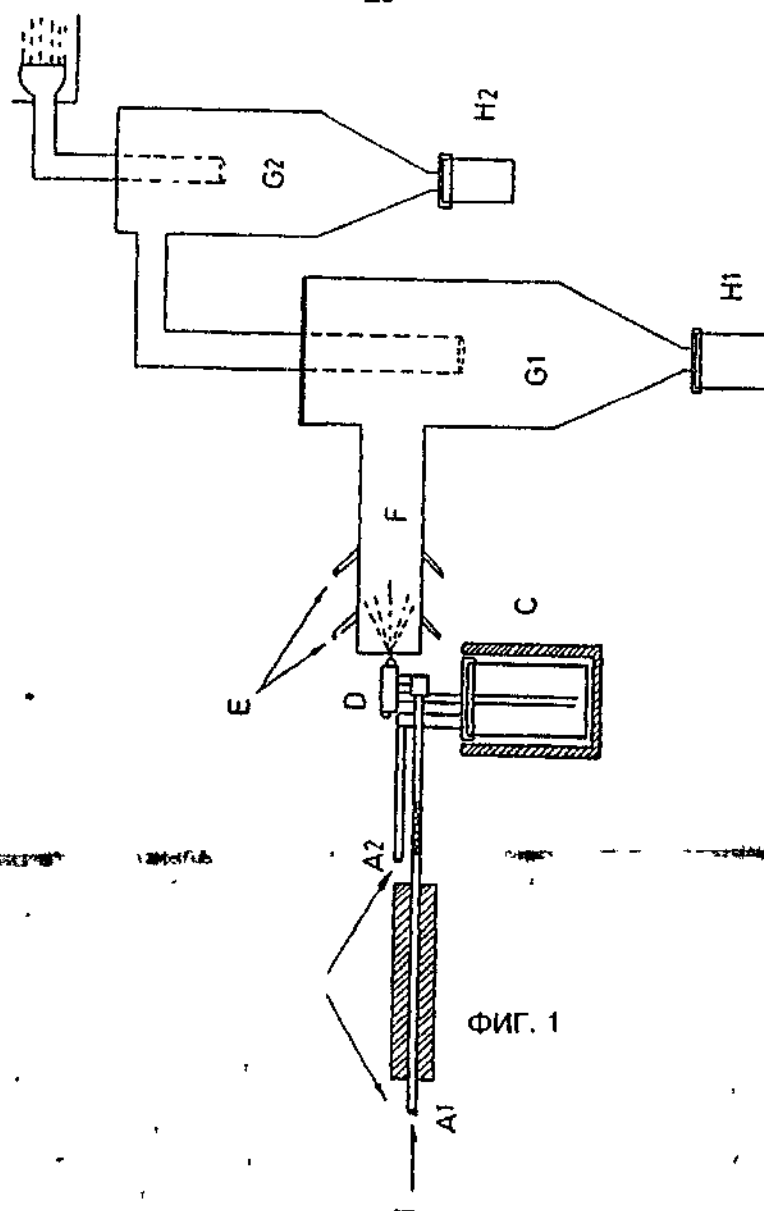
Далее, вышеописанные результаты показывают, что структуру такого типа можно использовать также для изготовления лекарств с относительно коротким временем действия, а именно, от нескольких

часов до нескольких дней (как, например, у анальгетиков), а также для веществ, предполагаемое время действия которых продолжается несколько недель. Среди последних можно упомянуть, в частности, применение половых гормонов (типа прогестерона или 17- $\beta$ -эстрадиола) для изготовления контрацептива, предназначенного для ежемесячных парентеральных инъекций, или для изготовления послеродового контрацептива, или для изготовления медицинского продукта пролонгированного действия, предназначенного для инъекций, при предотвращении остеопороза у женщин в менопаузе

Описанные выше способ изготовления, полученные сферические структуры и рецептуры, а также их применение парентеральным путем в виде инъекций не огра-

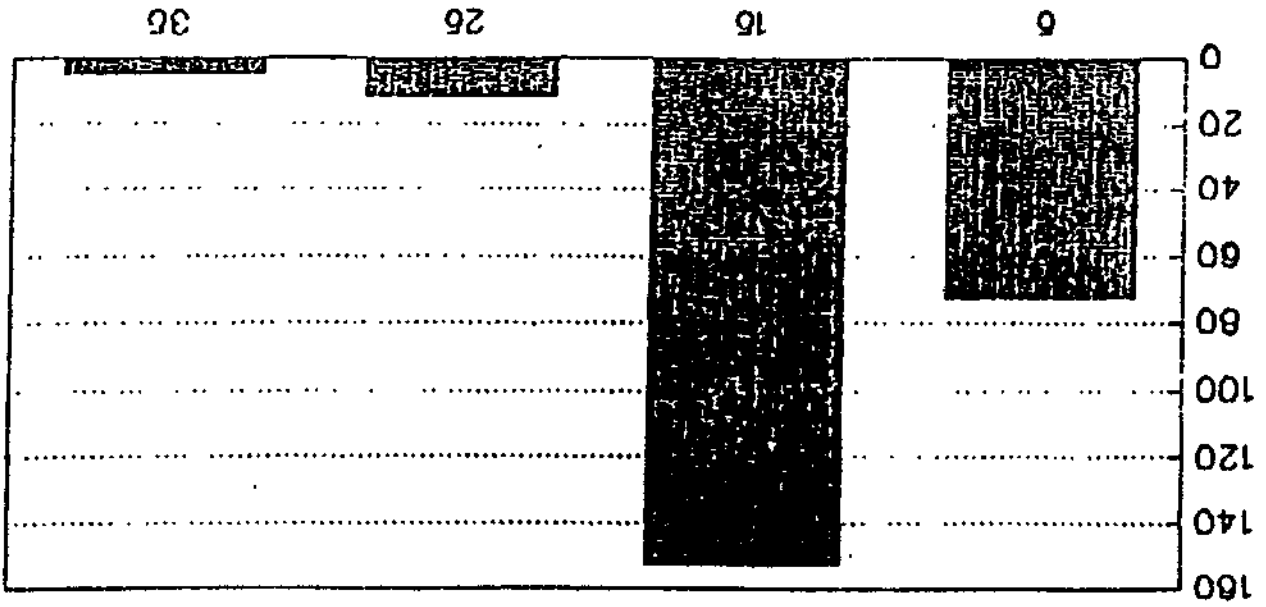
ничиваются веществами, которые выше были приведены в примерах, а могут быть использованы со всеми фармацевтически активными веществами, химически стабильными в процессе доведения до размеров порядка микрометра, при условии, что фармакокинетические модификации обеспечивают микросферам преимущество в смысле терапевтического действия или в смысле удобства (кратковременное или длительное действие в зависимости от диаметра, регулирование уровня содержания в плазме) и что вводимые дозы не превышают разумного объема. В зависимости от предполагаемого применения можно выбрать способ введения: гиподермальная инъекция, подкожная инъекция, внутримышечная инъекция, внутрисуставная инъекция, интраспинальная инъекция.

20

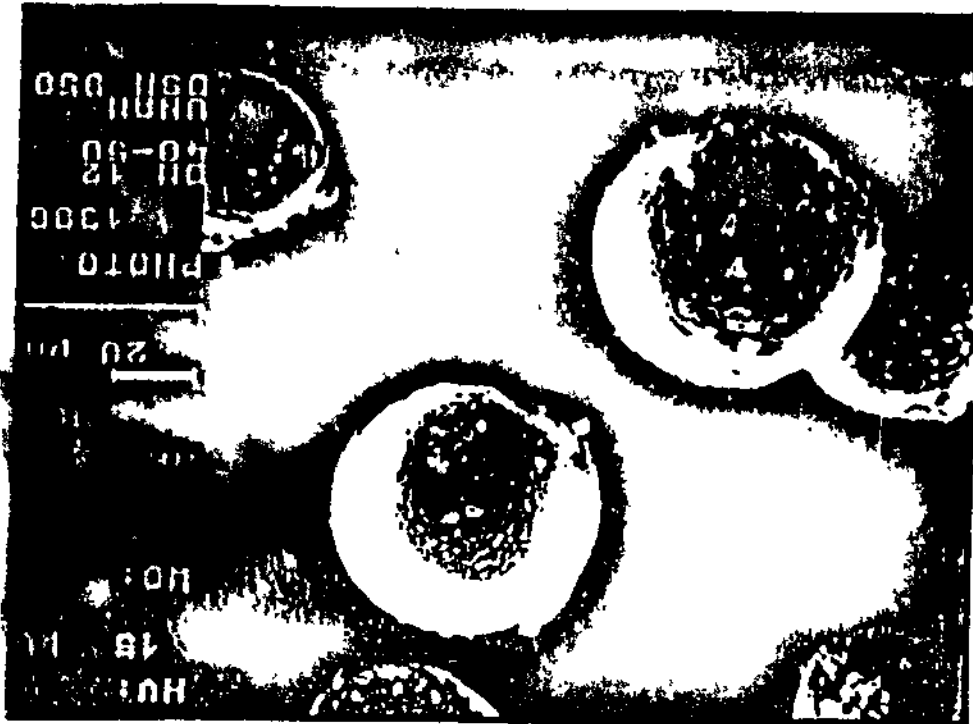


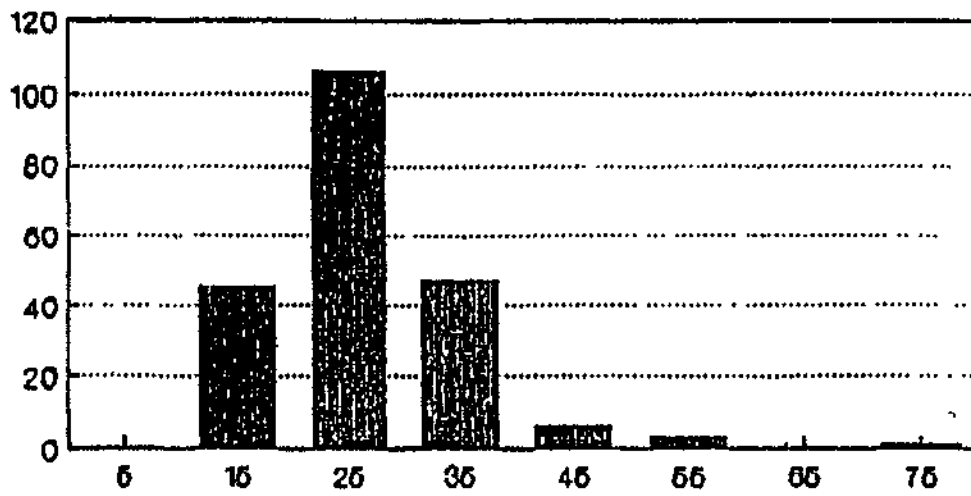
ФИГ. 1

ΦNL. 3

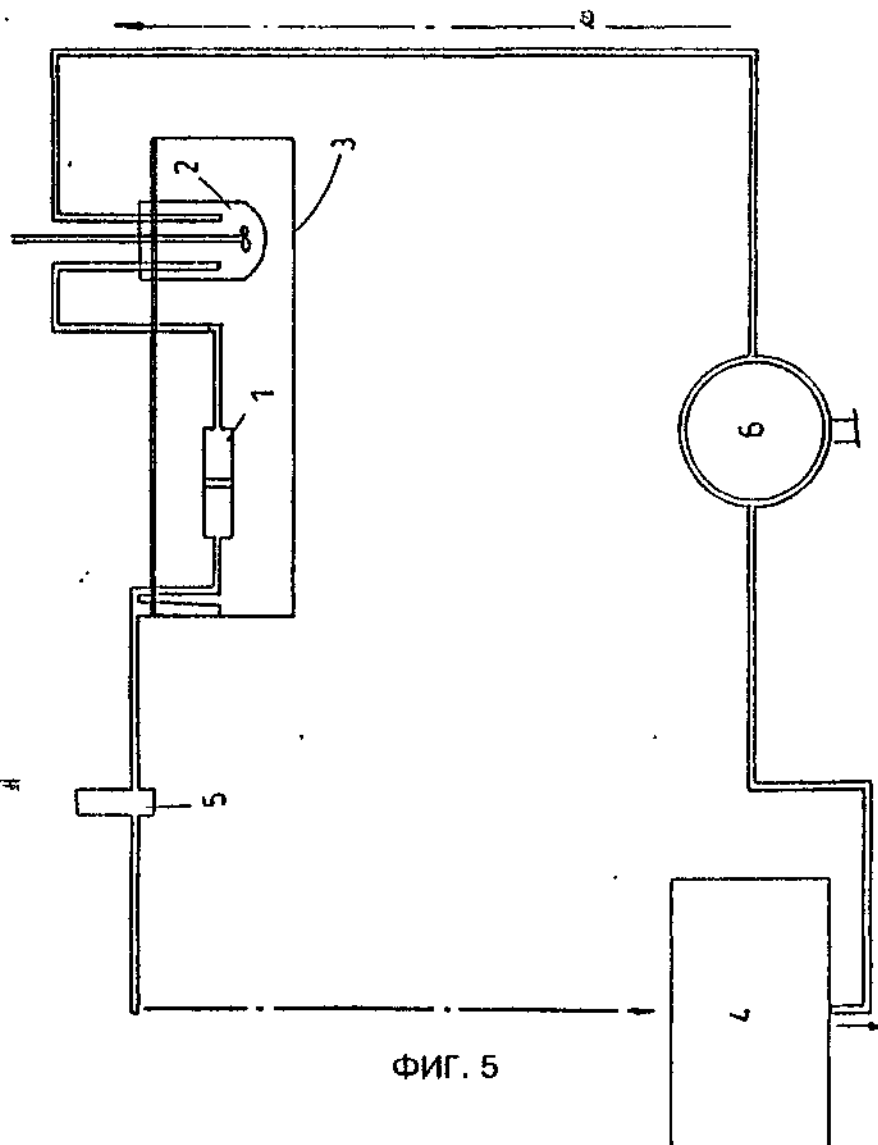


ΦNL. 2

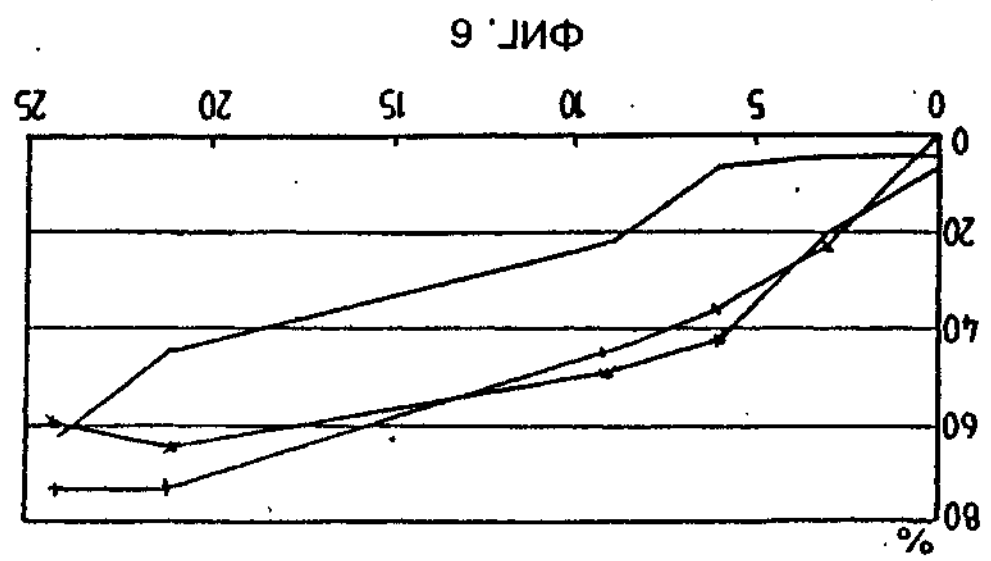
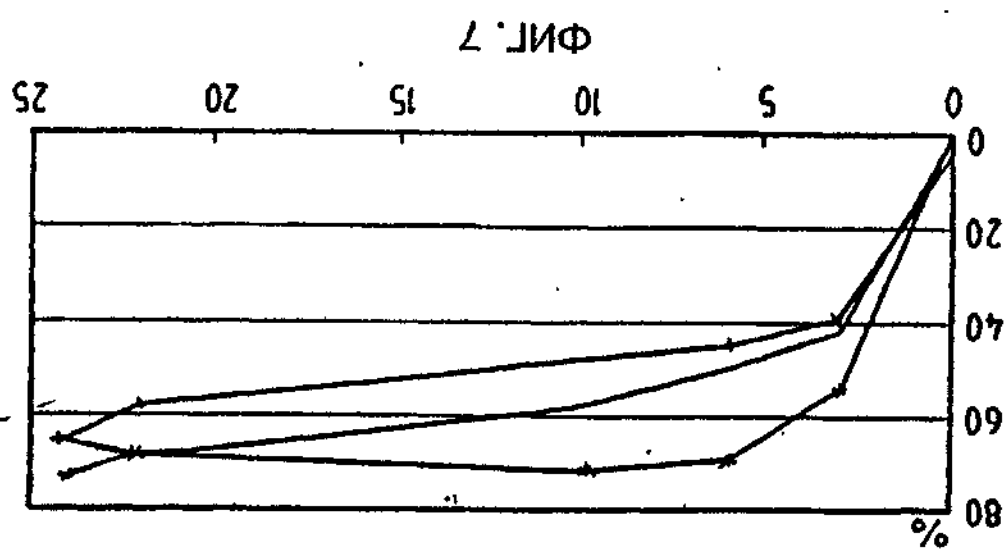
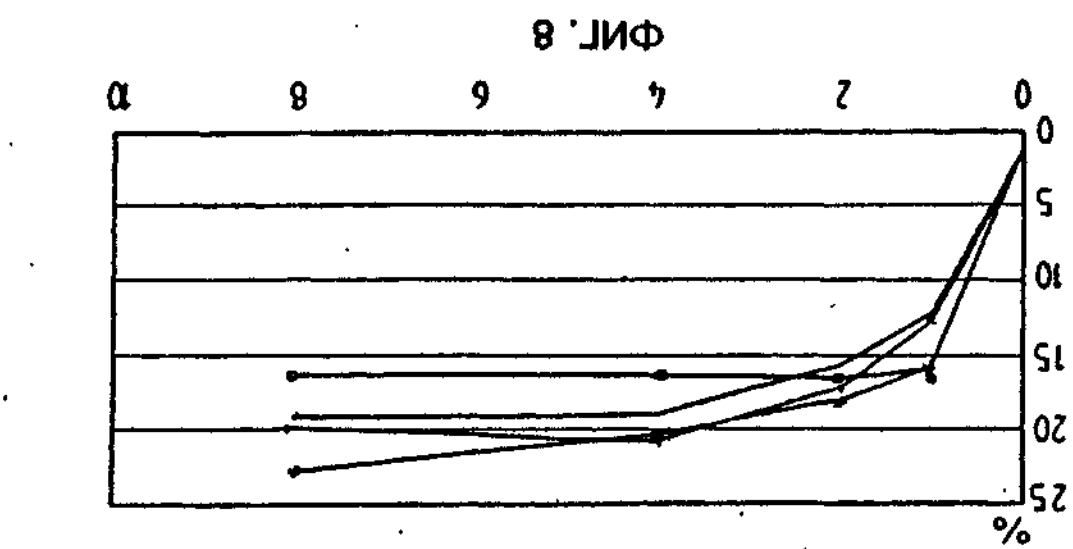




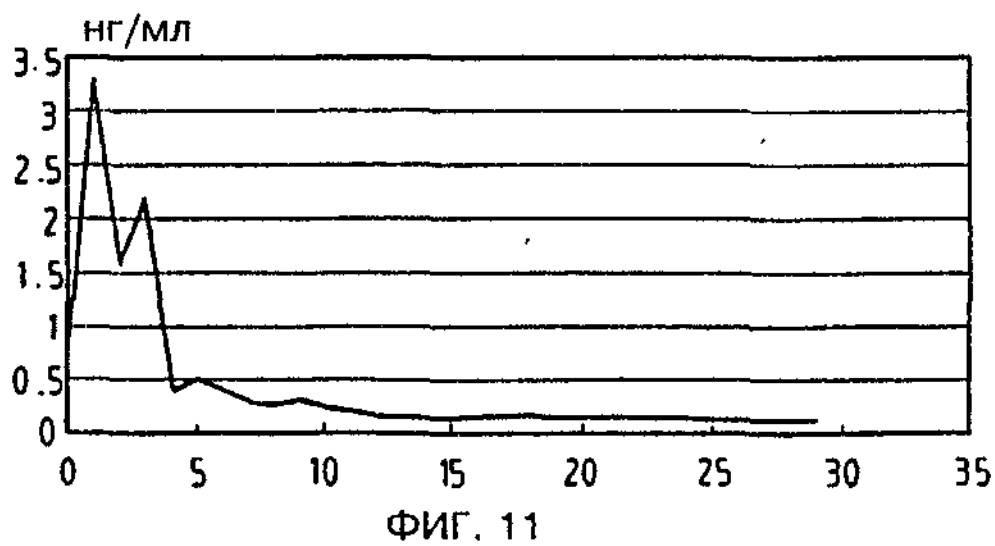
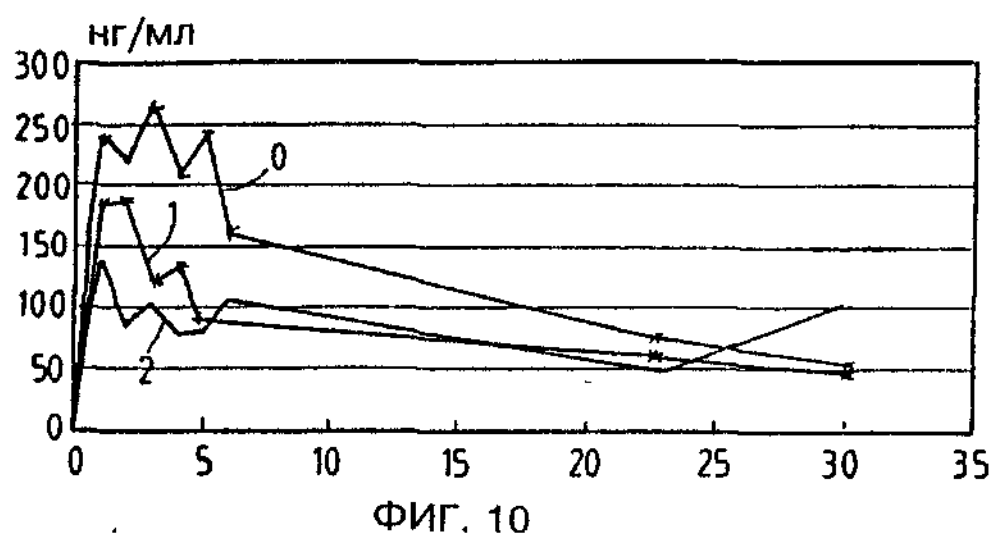
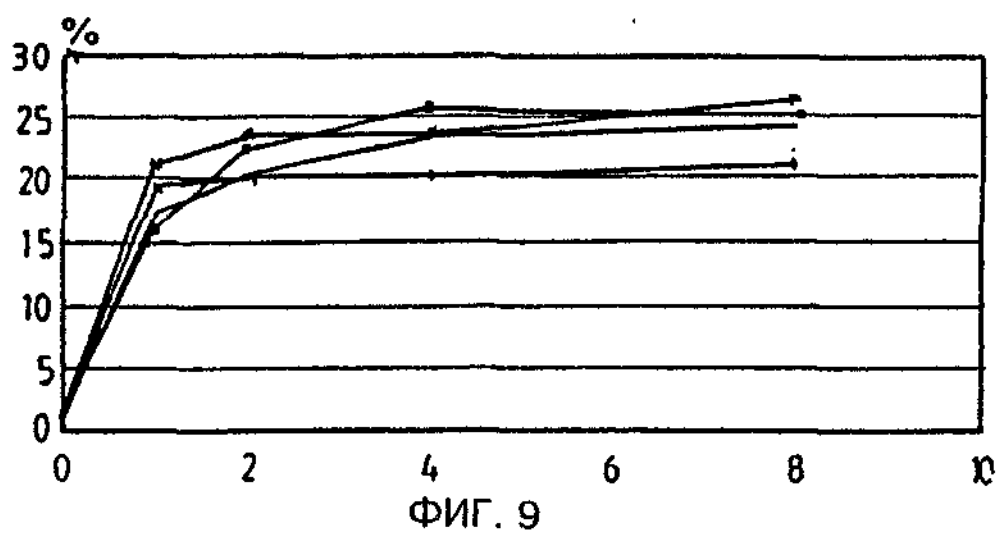
ФИГ. 4

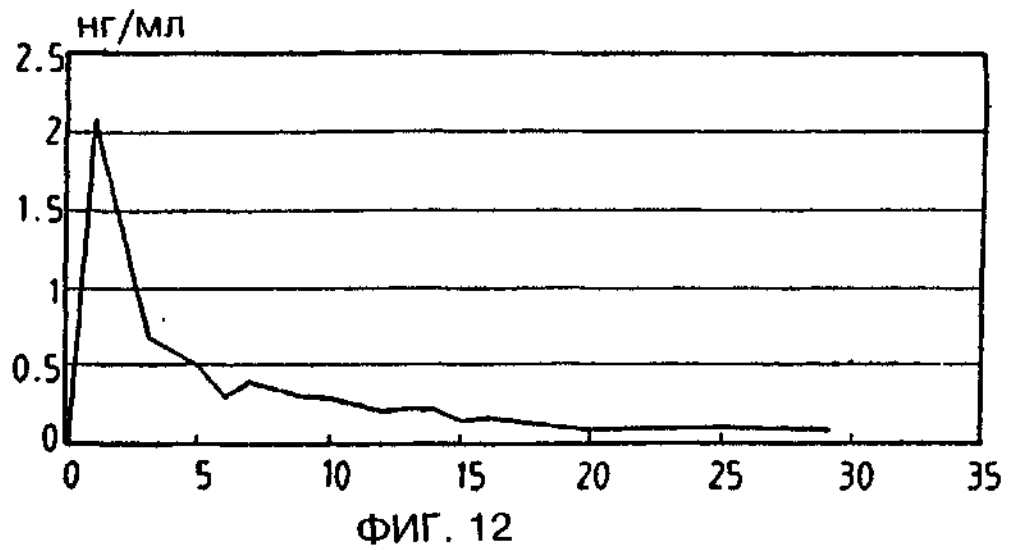


ФИГ. 5

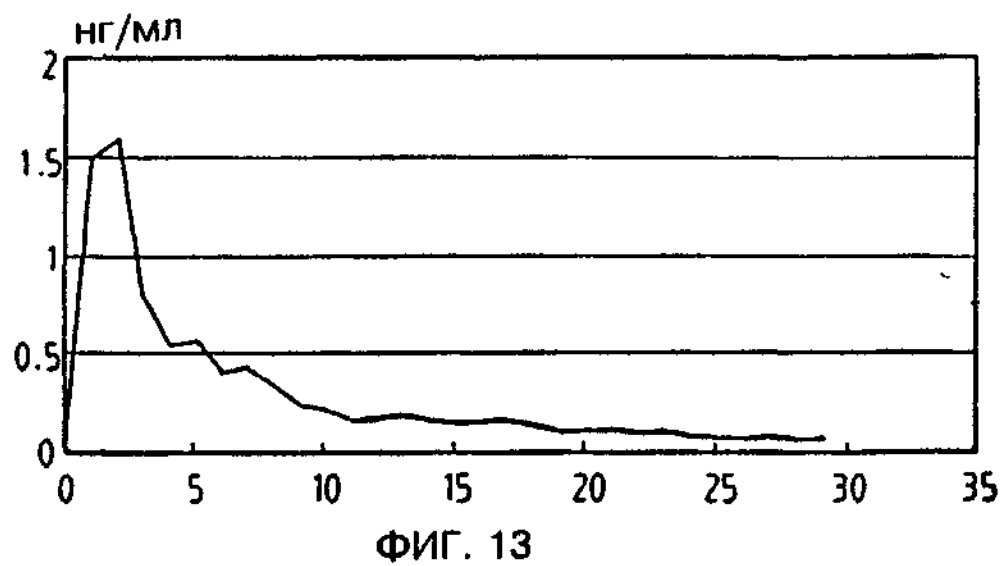


26625





ФІГ. 12



ФІГ. 13

Упорядник	Техред М. Келемеш	Коректор О. Обручар
-----------	-------------------	---------------------

Замовлення 519	Тираж	Підписне
----------------	-------	----------

Державне патентне відомство України,  
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101



1

1. *U. ruber* (L.)

1.



1

3. —

9

1

3

• • • • •

1

74

247

2

1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 2678, 2679, 26

—

1

→

1

-

•

**Abstract**

**FRANKLIN**

1990

— — — — —

吉 中 國 郵 政 特 准 掛 號 認 爲 新 聞 紙 類

?

43

1 2

44

•

1

