

В последние три десятилетия существенные усилия направлены на идентификацию способов контроля скорости освобождения лекарственного средства из фармацевтических таблеток. Для контроля растворения, а, следовательно, абсорбции лекарственных средств, в ядра таблеток вводят наполнители. Таблетки и сфероиды покрывают полимерами для обеспечения медленного, диффузионно-контролируемого освобождения или освобождения в конкретном месте лекарственных средств.

Кроме того, были получены дозированные лекарственные формы в виде таблеток и капсулированных сфероидов, содержащие составные лекарственные средства либо в смеси, либо в виде отдельных слоев таблеток или сфероидов. Разработаны лекарственные средства, которые осуществляют сложные функции или обеспечивают синергизм. Такие таблетки особенно полезны в тех обстоятельствах, когда обычная терапия диктует использование более чем одного лекарственного средства, обладающего различными, но совместимыми активностями. Например, диуретические средства часто применяют вместе с гипотензивными средствами, а средства, способствующие сохранению беременности, в сочетании с эстрогенами.

Краткое описание изобретения

В соответствии с данным изобретением разработана фармацевтическая таблетка, содержащая внутреннее спрессованное ядро и наружное сахарное покрытие, где указанное спрессованное ядро обязательно содержит одно или более нестероидных фармакологически активных средств, которые обычно применяют в сочетании с гормональным стероидом, либо не содержит этих средств, и улучшение заключается во включении в указанное сахарное покрытие гормонального стероида и микрокристаллической целлюлозы в количестве, контролирующем скорость освобождения гормонального стероида.

Спрессованное ядро таблетки может быть лишено какого-либо лекарственного средства или оно может содержать фармацевтическое средство, другое, чем стероид, которое совместимо со стероидом и каким-либо другим терапевтическим средством в сахарном покрытии. Так, покрытые сахаром таблетки данного изобретения могут содержать одно или более фармакологически-активных средств, в тех случаях, когда улучшение покрытых сахаром таблеток предшествующего уровня техники состоит во включении некоторого количества микрокристаллической целлюлозы, контролирующего скорость освобождения гормонального стероида, в сочетании с гормональным стероидом в указанное сахарное покрытие. Покрытая сахаром таблетка может быть в завершение всего покрыта цветными покрытиями и полирована, как принято для покрытых таблеток.

Содержимое ядра таблеток совершенно не зависит от сахарного покрытия в том смысле, что сахарное покрытие и гормональный стероид, содержащийся в нем, растворяются до распада спрессованного ядра таблетки и растворения какого-либо лекарственного компонента, присутствующего в ядре. Компоненты-наполнители, используемые для приготовления ядра таблетки, могут включать фармацевтически приемлемые водо/растворимые и/или водонерастворимые вещества, такие, как лактоза, фосфат кальция, крахмал, карбонат кальция, декстроза, сорбит, маннит, микрокристаллическая целлюлоза, сахароза, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, карбокси-метилцеллюлоза, альгинаты, гидроксипропилцеллюлоза, гидро-ксипропилметил целлюлоза, этилцеллюлоза, натрий кроскармеллоза, натрий крахмал гликолят, стерат магния, стеариновая кислота, полиэтиленгликоль, натрий лаурилсульфат, дымообразный тонкодисперсный) диоксид кремния, тальк и т.п.

Сахарное покрытие, содержащее гормональный стероид, кроме того, содержит микрокристаллическую целлюлозу в количестве, контролирующем скорость высвобождения стероидами, при определенных обстоятельствах, поливинилпирролидон, чтобы способствовать в применении сахарного покрытия.

Ядро таблетки получают прессованием смеси, которую предпочтительно гранулируют, фармацевтически приемлемых наполнителей, и, при необходимости, терапевтического средства, совместимого со стероидом, который подлежит включению в сахарное покрытие с контролирующим скорость освобождения количеством микрокристаллической целлюлозы. Ядро таблетки может иметь непластифицированное или пластифицированное изолированное покрытие, предназначенное для модификации характеристик освобождения лекарственного средства, для любого лекарственного средства(в), содержащегося(ихся) внутри ядра, или для защиты их от влаги и/или кислорода. Несодержащие лекарственное средство ядра являются теми ядрами, которые обычно используют в качестве плацебо-таблеток в фармакологических исследованиях.

Детальное описание изобретения

Данное изобретение обеспечивает улучшенную спрессованную таблетку, в которой, помимо обычного внутреннего ядра таблетки, обязательно содержащего лекарственное средство или произвольно содержащего одно или более лекарственных средств, которые фармакологически совместимы со стероидом в наружном сахарном покрытии, присутствует сахарное покрытие, которое включает гормональный стероид в количестве от около 0,1 до около 20 процентов по массе сахарного покрытия, микрокристаллическую целлюлозу в количестве от около 0,1 до около 3 процентов по массе сахарного покрытия, поливинилпирролидон в количестве от около 0 до около 5 процентов по массе сахарного покрытия и сахар. Исходя из стандартной дозы, таблетка содержит от около 0,01 до около 50 миллиграмм, предпочтительно от около 0,015 до около 40 миллиграмм, и более предпочтительно от около 0,02 до около 30 миллиграмм, суммарной загрузки гормонального стероида в нагруженном слое сахарного покрытия. При необходимости, можно использовать нижнее покрытие из инертно наполненного сахара поверх изолированного покрытия до нагруженного стероидом слоя сахарного покрытия. Нижний слой сахарного покрытия, содержащий инертный наполнитель, может быть изготовлен с сахарозой, содержащей от около 7,5 до около 15 процентов микрокристаллической целлюлозы. Наружное сахарное покрытие может содержать окрашивающий агент, такой, как диоксид титана или первичный, вторичный или серый отбеливатель, как принято в области таблетирования. При необходимости, окрашивающее средство может быть применено в виде отдельного слоя покрытия поверх наружного сахарного слоя. Для окончательного завершения таблетки можно использовать финишную полировку.

Сахар, используемый при получении сахарных покрытий, упоминаемых на протяжении данного описания, представляет сахарный продукт, такой, как сахароза, полученная из свеклы или тростника или крахмала, источники конвертированного сахара или полисахарида, которые считаются подходящими для целей покрытия таблеток. Общепринятым предпочтительным сахаром является сахароза.

Обнаружено, что освобождение гормонального стероида из сахарного покрытия можно контролировать путем ограничения количества микрокристаллической целлюлозы от около 0,1 до около 3 процентов массы сахарного покрытия. Такое использование небольшого количества микрокристаллической целлюлозы в сахарном покрытии отличается от использования этого наполнителя в качестве вспомогательной добавки для прессования или для того, чтобы способствовать распаду ядра таблетки. В последнем случае концентрацию микрокристаллической целлюлозы можно повысить вплоть до от 15 до 30 процентов по массе.

Примеры гормональных стероидов, подходящих для включения в композиции сахарных покрытий данного изобретения включают, например, один или более из следующих стероидов: медроксипрогестерон ацетат, левоноргестрел, гестоден, медрогестон, эстрадиол, эстриол, этинилэстрадиол, местранол, эстрон, диенестрол, гексэстрол, диэтилэтилбэстрол, прогестерон, дезогестрел, норгестимат, гидроксипрогестерон, норэфиндрон, норэфиндрон ацетат, норгестрел, мегестрола ацетат, метилтестостерон, этилэстренол, метандиенон, оксан-дролон, тримегестон, дионегест и т.п.

Кроме того, тканевые селективные прогестероны и/или антагонисты прогестерона, которые могут иметь или могут не иметь типичной стероидной функциональности, могут быть введены в композицию при этой технологии. К ним относятся, но не ограничивают: RV-486, онапристон, ZK-137316, ORG-31730 и HRP-2000. При необходимости, в сахарных покрытиях могут быть использованы в комбинации эстрогенные стероиды и прогестогенные стероиды.

С целью иллюстрировать *in vitro* контроль скорости растворения стероида в отсутствие и в присутствии микрокристаллической целлюлозы, представлены следующие неограничивающие иллюстративные примеры:

Пример 1

Используя либо неперфорированную, либо перфорированную ванну для покрытия 7 на ядро таблетки наносят сахарное покрытие, состоящее из следующих твердых веществ:

Сахароза, NF	87%
Поливинилпирролидон	3%
Медроксипрогестерон ацетат, VSP	10%

Скорость растворения стероида определяют в соответствии с <711>, Фармакопея США (VSP) XX, p.959 (1980), используя Аппарат 2, при скорости вращения 50об/мин, при растворении в 0,54% натрий лаурилсульфате в воде при 37, повторяя испытания 6 раз (Способ А), КВ представляет коэффициент вариации между этими испытаниями, выраженный в процентах.

Время (мин)	Процент освобожденного стероида (КВ%)
5	93 (5,2)
10	94 (5,3)
30	95 (5,3)
60	95 (5,4)
120	95 (5,4)

Пример 2

Таблетки, покрытые тем же самым способом, тем же самым сахарным покрытием, как и выше, растворяют в 0,13% натрий лаурилсульфате в 0,1N HCl при 37°C, используя VSP Аппарат 1, при скорости вращения 100об/мин, повторяя испытания 6 раз (Способ В).

Результаты этого исследования были следующими:

Время (мин)	Процент освобожденного стероида (КВ%)
5	83 (6,0)
10	85 (5,8)
30	85 (6,2)
60	85 (6,1)
120	85 (6,2)

Пример 3

Дополнительные таблетки, покрытые тем же самым способом, той же самой сахарной композицией, подвергают процедуре теста на растворение в потоке (flow-through) в 0,12% натрий лаурилсульфате в 0,1N HCl при 37°C, используя SOTAX Dissotest Аппарат, при скорости потока 5,7мл/мин (Способ С). Результаты трехотдельных испытаний были следующими:

Время (мин)	Процент освобождения стероида (КВ%)
30	90,9 (2,9)
60	94,2 (3,0)
90	95,3 (2,9)
120	96,0 (3,0)
210	97,4 (3,0)
300	98,9 (3,6)

Из этих *in vitro* исследований ясно, что медрокси-прогестеронацетат, используемый здесь как типичный гормональный стероид, освобождается из сахарного покрытия чрезвычайно быстро.

Пример 4

Для целей сравнения и для иллюстрации неожиданных свойств сахарных покрытий данного изобретения, сахарное покрытие, состоящее из следующих твердых веществ, наносят на ядро таблетки:

Сахароза, NF	86,5%
Микрокристаллическая целлюлоза	0,5%
ПВП (PVP)	3,0%
Медроксипрогестерона ацетат, VSP	10,0%

Используя таблетки, покрытые сахаром, содержащим микрокристаллическую целлюлозу, и следуя Способу А, получают следующие *in vitro* данные по растворению из трех испытаний:

Время (мин.)	Процент освобожденного стероида (KB%)
5	19,5 (49,5)
10	29,9 (32,8)
30	50,0 (23,0)
60	61,6 (19,5)
120	74,2 (19,2)

Пример 5

В случае других таблеток, покрытых сахаром, содержащим микрокристаллическую целлюлозу, полученных тем же самым способом, как описано выше, следуя Способу В, в шести испытаниях получают следующие данные:

Время (мин.)	Процент освобожденного стероида (KB%)
5	2,3 (34,4)
10	8,2 (27,0)
30	17,9 (16,1)
60	26,5 (13,6)
120	32,7 (16,6)

Пример 6

Следуя Способу С, в случае таблеток, содержащих микрокристаллическую целлюлозу в сахарном покрытии, в трех испытаниях получают следующие данные:

Время (мин.)	Процент освобожденного стероида (KB%)
30	2,8 (34,4)
60	4,1 (24,8)
90	5,1 (22,3)
120	6,4 (22,3)
210	11,0 (19,4)
300	14,3 (11,0)

Из этих данных очевидно, что небольшое количество микрокристаллической целлюлозы в сахарном покрытии (в этом случае 0,5% по массе твердых веществ сахарного покрытия) заметно тормозит скорость освобождения гормонального стероида.

Пример 7

Получают покрытые сахаром таблетки, в которых сахарное покрытие содержит 0,0%, 0,5% или 2% микрокристаллической целлюлозы в комбинации с 3,0% поливинилпирролидона, 10,0% медроксигестеронаацетата и сахарозу. Четверем коротконогим гончим собакам, в условиях голодания, вводят эти таблетки и определяют уровни стероида в плазме крови через 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 5; 8; 12; 16 и 24 часа. Полученные данные наносят на график, и рассчитывают площадь под кривой (ППК) на протяжении двадцати четырех часового периода времени, и определяют время, при котором достигается максимальная концентрация в плазме, которое было следующим:

Микрокристаллическая целлюлоза %	ППК (0-24час), нг. х час/мл	t _{макс} (час)	C _{макс} (нг/мл)
0,0	345	0,6	37,8
0,5	294	1,0	36,9
2,0	294	1,1	24,6

Из этих *in vitro* данных на собаках очевидно, что заметное изменение в биодоступности гормонального стероида происходит, когда концентрация микрокристаллической целлюлозы в сахарном покрытии увеличивается от 0,0 до концентрации, составляющей 0,5-2,0% микрокристаллической целлюлозы. Таким образом, скорость освобождения гормонального стероида, включенного в сахарное покрытие, можно контролировать включением очень малых количеств микрокристаллической целлюлозы в сахарное покрытие.

Пример 8

Получают покрытые сахаром таблетки, в которых сахарное покрытие содержит 0,25%, 0,5% или 0,8% микрокристаллической целлюлозы в комбинации с 0,5% поливинилпирролидона, 5,0% медроксипрогестеронаацетата и сахарозой. Эти таблетки подвергают *in vitro* тесту на растворение, применяя VSP Аппарат для дезинтеграции (VSP XX, <201> р.958) (1980) со средой растворения с 0,54% натрия лаурил-сульфатом при 37°C. Получают следующие данные испытаний:

Время (мин)	Процент растворенного медроксипрогестеронаацетата (KB%)		
	0,25%	0,5%	0,8%
	Микрокристаллическая целлюлоза	Микрокристаллическая целлюлоза	Микрокристаллическая целлюлоза
15	97,8 (5,2)	72,6 (9,5)	32,4 (15,2)
30	98,8 (5,3)	89,9 (6,3)	62,8 (8,2)
45	99,3 (5,2)	95,2 (5,6)	76,6 (6,9)
60	99,1 (5,2)	98,3 (5,7)	84,8 (6,6)
90	99,9 (5,3)	100,9 (6,0)	94,4 (6,9)

120 100,3 (5,6) 102,4 (5,3) 98,0 (7,1)

Эти лекарственные формы также оценивают в исследовании на биодоступность для человека. Эти лекарственные формы вводят по перекрестной схеме двенадцати здоровым субъектам женского пола. Образцы крови отбирают, через 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4,5; 6; 8 и 12 часов, и плазму анализируют на медроксипрогестеронсх ацетат. Получают следующие данные:

Микrokристаллическая целлюлоза	ППК (0-24ч)	t _{макс} (час)	C _{макс} (нг/мл)
0,25%	26,0±14,3 ^x	2,9±1,3	4,24±3,0
0,5%	25,8±10,5	3,21,2	3,88±1,87
0,8%	13,2±4,0	3,9±1,6	1,99±0,73

^x Среднее значение ±1 Стандартное отклонение

Из данных по in vitro растворению и in vitro биодоступности для человека очевидно, что характеристики освобождения лекарственного средства и биодоступность гормонального стероида контролируются концентрацией микrokристаллической целлюлозы в сахарном покрытии.

Пример 9

Сахарное покрытие, содержащее 5 мг медрогестона в матрице сахарозы с 0,4% микrokристаллической целлюлозы и 0,5% поливинилпирролидона, наносят на изолированное и покрытое сахаром ядро таблетки. in vitro профиль растворения этой дозированной лекарственной формы сравнивают с профилем растворения быстро-распадающейся спрессованной таблетки, содержащей 5 мг медрогестона, используя тест растворения, описанный в <711> VSP XX, p.959 (1980), применяя Аппарат 2, работающий при 50об/мин, с 900мл 0,54% натрия лаурилсульфатом при 37°C. Получают следующие данные:

Средний процент освобождаемого медрогестона (КВ%)

Время (мин)	Обычная быстрораспадающаяся таблетка	Покрытая сахаром таблетка, содержащая медрогестон в сахарном покрытии
15	95 (2,0)	6 (11,2)
30	95 (2,9)	11 (6,9)
45	97 (1,6)	15 (6,4)
60	97 (1,9)	18 (6,6)
120	98 (1,9)	25 (6,2)

Драматическое действие понижения растворения медрогестона ясно демонстрируется, когда гормон включен в сахарное покрытие, содержащее 0,4% микrokристаллической целлюлозы.

Один предпочтительный вариант воплощения данного изобретения представляет спрессованную таблетку, в которой ядро таблетки содержит стандартную дозу эстрогенного соединения или его смеси в количестве от около 0,1 до около 5,0 миллиграмм, или более предпочтительно от около 0,3 до около 2,5 миллиграмм, в комбинации со стандартными вспомогательными добавками для прессования и наполнителями. Наиболее желательно, чтобы конъюгированные эстрогены, находящиеся в ядре таблетки, включали встречающийся в природе конъюгированный эстрогенный продукт, известный как Pream arin®. Сверху сахарного покрытия на спрессованной таблетке наносят дополнительное сахарное покрытие, содержащее от около 1 до около 50 миллиграмм- и предпочтительно от около 1,5 до около 30 миллиграмм медроксипрогестерон ацетата, цветное покрытие, и, наконец, полированное покрытие. Для других применений, предпочтительно применять несодержащее медикаментыядро с сахарным покрытием, содержащим стероид, такой как тримегестон, и более предпочтительно, сахарное покрытие, содержащее смесь стероидов, таких как тримегестон и конъюгированный эстроген.