



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37236 (13) C2

(51) 7 A61K9/22, 9/36,
31/565, 31/57, 47/38МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПРЕСОВАНА ТАБЛЕТКА (ВАРІАНТИ)

(21) 96010195

(22) 16.01.1996

(24) 15.05.2001

(31) 08/373.667

(32) 17.01.1995

(33) US

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) БАРКОМ Реджінальд Джозеф (US)

(73) АМЕРІКАН ХОУМ ПРОДАКТС КОРПОРЕЙШН (US)

(56) Wyeth-Ayerst "Prem Phase"™ Conjugated Estrogens Tablets/Medroxyprogesteron Acetate (1995). US, A, 4 309 405.

WO, A, 94 18951, 09/1994.

(57) 1. Прессованная таблетка, включающая ядро таблетки, содержащее сопряженные эстрогены, и покрытие на основе сахара, отличающаяся тем, что покрытие на основе сахара включает гормональный стероид и микрокристаллическую целлюлозу в количестве, контролирующем скорость высвобождения стероида.

2. Таблетка по п.1, отличающаяся тем, что ядро таблетки содержит приблизительно от 0,1 до 5,0 мг сопряженных эстрогенов и покрытие на основе сахара содержит от 1,0 до 50 мг указанного гормонального стероида.

3. Таблетка по п.1, отличающаяся тем, что ядро таблетки содержит приблизительно от 0,3 до 2,5 мг сопряженных эстрогенов и покрытие на основе сахара содержит от 1,5 до 30 мг указанного гормонального стероида.

4. Прессованная таблетка, включающая ядро таблетки, содержащее сопряженные эстрогены, и покрытие на основе сахара, отличающаяся тем, что покрытие на основе сахара включает сахар, представляющий собой сахарозу, гормональный стероид, представляющий собой медроксипрогестеронацетат, и микрокристаллическую целлюлозу в количестве, контролирующем скорость высвобождения стероида.

5. Таблетка по п.4, отличающаяся тем, что ядро таблетки содержит приблизительно от 0,1 до 5,0 мг сопряженных эстрогенов и покрытие на основе сахара содержит от 1,0 до 50 мг медроксипрогестеронацетата.

6. Таблетка по п.4, отличающаяся тем, что ядро таблетки содержит приблизительно от 0,3 до 2,5 мг сопряженных эстрогенов и покрытие на основе сахара содержит от 1,5 до 30 мг медроксипрогестеронацетата.

В последние три десятилетия предприняты значительные усилия по разработке способов регулирования скорости высвобождения лекарства из фармацевтических таблеток. В ядро таблеток вводили наполнители для регулирования растворения и, следовательно, абсорбции лекарства. Плоские таблетки и сферические таблетки покрывали полимерами с целью обеспечения медленного, контролируемого диффузией высвобождения или сайт-специфичного высвобождения лекарственного средства.

Также получали плоские таблетки и капсулированные сферические дозированные формы, содержащие большое число лекарств или в смеси или в виде отдельных слоев плоской или сферической таблетки. Такие лекарства предназначены для обеспечения полифункционального действия или синергетического действия лекарственных препаратов. Подобные таблетки особенно по-

лезны в тех случаях, когда обычное лечение диктует использование нескольких лекарств, обладающих различной, но совместимой активностью. Например, диуретические агенты часто назначаются в сочетании с гипотензивными агентами, а средства, способствующие сохранению беременности – в сочетании с эстрогенами.

В соответствии с настоящим изобретением предлагается прессованная фармацевтическая таблетка с покрытием на основе сахара, которая содержит два или более фармакологически активных агента. Прессованная таблетка может содержать наполнители, чтобы обеспечить быстрое или медленное высвобождение агентов. Покрытие на основе сахара содержит терапевтическое количество гормонального стероида и микрокристаллическую целлюлозу в количестве, контролирующем высвобождение гормонального стероида. Лекарственные средства, присутствующие в ядре

таблетки, могут представлять собой любой агент, который обычно назначается в сочетании с гормональным стероидом. Таблетки с покрытием на основе сахара также могут иметь цветное покрытие и могут быть отполированы как обычные таблетки с покрытием.

Содержимое ядра таблеток совершенно не зависит от покрытия на основе сахара с той точки зрения, что покрытие на основе сахара и гормональный стероид, находящийся в покрытии, растворяются до расщепления таблетки и имеет место растворение компонентов лекарства. Следовательно, компоненты, используемые при рецептурировании ядра таблетки, могут включать фармацевтически приемлемые водорастворимые и/или водонерастворимые вещества, такие как лактоза, фосфат кальция, крахмал, карбонат кальция, декстроза, сорбит, маннит, микрокристаллическая целлюлоза, сахароза, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, натрий-кроскармеллоза, натрий-крахмал-гликолят, стеарат магия, стеариновая кислота, полиэтиленгликоль, лаурилсульфат натрия, измельченная двуокись кремния, тальк и др.

Покрытие на основе сахара, содержащее гормональный стероид, также содержит микрокристаллическую целлюлозу в количестве, контролирующем скорость высвобождения стероида, а в некоторых случаях, поливинилпирролидон для облегчения нанесения покрытия на основе сахара.

Ядро таблетки получают путем прессования предпочтительно гранулированной смеси лекарства, совместимого со стероидом, и других фармацевтически приемлемых наполнителей. Ядро таблетки может иметь непластифицированное или пластифицированное герметичное покрытие, предназначенное для модификации характеристик высвобождения лекарства, находящегося внутри покрытия, или для его защиты от воздействия влаги и/или кислорода.

Настоящее изобретение предлагает улучшенную пресованную таблетку в которой, помимо обычного внутреннего ядра таблетки, содержащего один или несколько лекарственных средств, фармакологически совместимых со стероидом во внешнем покрытии на основе сахара, присутствует покрытие на основе сахара, которое содержит гормональный стероид в количестве приблизительно от 0,1 до 20% вес. от веса покрытия на основе сахара; поливинилпирролидон в количестве приблизительно от 0 до 5 % вес. от веса покрытия на основе сахара; и сахар. В аппаратной дозе в покрытии на основе сахара одна таблетка содержит приблизительно от 0,05 до 50 мг, предпочтительно приблизительно от 0,1 до 30 мг гормонального стероида. Если необходимо, то поверхность изолирующего покрытия до нанесения покрытия, содержащего стероид, может быть нанесено нижнее покрытие из сахара с инертными наполнителями. Нижнее покрытие на основе сахара, содержащее инертные наполнители, может быть изготовлено из сахарозы, содержащей приблизительно от 7,5 до 15% микрокристаллической целлюлозы. Внешнее покрытие на основе сахара может содержать такой красящий агент, как диоксид титана, или может иметь обычный для таблеток ос-

новной, вторичный или почти серый оттенок. Если желательно, то красящий агент может быть использован в качестве отдельного покрывающего покрытия поверх внешнего покрытия. Затем таблетка может быть отполирована.

Сахар, используемый при получении покрытия, которое упоминается в настоящем описании, представляет, например, сахарозу, полученную из свеклы или тростника, или при переработке крахмалов, сахаридов или полисахаридов, которые считаются приемлемыми для получения покрытия для таблеток.

Установлено, что высвобождение гормонального стероида из покрытия на основе сахара может контролироваться путем ограничения количества микрокристаллической целлюлозы в интервале приблизительно от 0,1 до 3 % вес. из расчета на вес покрытия на основе сахара. Использование небольшого количества микрокристаллической целлюлозы в покрытии на основе сахара отличается от использования наполнителя в качестве добавки, способствующей прессованию или содействующей диспергированию ядра таблетки. В последнем случае концентрация микрокристаллической целлюлозы может подниматься до 15–30% вес.

Примерами гормональных стероидов, которые вводятся в рецептуры для покрытия на основе сахара в соответствии с настоящим изобретением, являются медроксипрогестеронацетат, левоноргестрел, гестоден, медрогестон, эстрадиол, эстриол, этиниленстрадиол, местранол, эстрон, дизнестрол, гексестрол, диэтилстилбестрол, прогестерон, дезогестрел, норгестимат, гидроксипрогестерон, норэтиндрон, ацетат норэтиндона, норгестрел, мегестролацетат, метилтестостерон, этилэстренол, метандиенон, оксандролон, тримегестон и др.

Для того, чтобы проиллюстрировать контролирование скорости растворения стероида *in vitro* в зависимости от наличия или отсутствия микрокристаллической целлюлозы, представлены следующие примеры, которые, однако, не ограничивают настоящее изобретение.

Пример 1

Покрытие на основе сахара, содержащее следующие твердые компоненты, наносится на ядро таблетки с использованием перфорированной или неперфорированной кюветы для нанесения покрытия:

Сахароза, NF	87%
Поливинилпирролидон	3%
Медроксипрогестеронацетат	10%

Скорость растворения стероида определяют в соответствии с методикой <711> USP XX, p. 959 (1980), используя прибор Apparatus 2, работающий при 50 об/мин, путем растворения в 0,54%-ном растворе лаурилсульфата натрия в воде при 37°C (6 опытов) (Методика А). КВ означает коэффициент вариаций между проведенными опытами, выраженный в процентах.

Время (мин)	Процент высвобождения 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 с тем же покрытием и нанесенным аналогичным способом, что и в примере 1, растворяют в 0,13%-ном растворе лаурилсульфата натрия в 0,1 н. HCl при 37°C, используя прибор VSP Apparatus 1 при 100 об/мин (6 опытов) (Метод В).

Полученные результаты представлены ниже:

Время (мин)	Процент высвобождения стероида (КВ %)
5	83 (6,0)
10	84 (5,8)
30	85 (6,2)
60	85 (6,1)
120	85 (6,2)

Пример 3

Дополнительные таблетки, покрытые таким же способом и такой же композицией на основе сахара, подвергают испытанию по методике растворения в потоке в 0,12%-ном растворе лаурилсульфата натрия в 0,1 н. HCl при 37°C с использованием прибора SOTAX Dissotest Apparatus. Скорость потока 5,7 мл/мин (Метод С). Результаты, полученные в трех отдельных опытах, представлены ниже:

Время (мин)	Процент высвобождения 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)

Эти испытания *in vitro* показывают, что медроксипрогестеронацетат, используемый в качестве типичного гормонального стероида, высвобождается из покрытия на основе сахара крайне быстро.

Пример 4

В целях сравнения и для иллюстрации неожиданных свойств покрытий на основе сахара в соответствии с настоящим изобретением на ядро таблетки нанесено покрытие, содержащее следующие твердые компоненты:)

Сахароза, NF	86,5%
Микрокристаллическая целлюлоза	0,5%
Поливинилпирролидон	3,0%
Медроксипрогестеронацетат, USP	10,0%

При испытаниях таблеток с покрытием, содержащим микрокристаллическую целлюлозу и сахар, по методике метода А получены следующие результаты (по 3 опытам):

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

Пример 5

Другие таблетки с дополнительным покрытием, содержащим микрокристаллическую целлюлозу и сахар, испытаны по методике метода В (шесть опытов). Полученные результаты представлены ниже:

Время (мин)	Процент высвобождения стероида (КВ %)
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

Таблетки с покрытием, содержащим микрокристаллическую целлюлозу и сахар, испытаны по методике метода С (3 опыта). Полученные результаты представлены ниже:

Время (мин)	Процент высвобождения стероида (КВ %)
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	14,4 (11,0)

Из представленных данных видно, что небольшое количество микрокристаллической целлюлозы в покрытие на основе сахара (в данном случае 0,5% вес. из расчета от веса твердых компонентов покрытия) значительно замедляет скорость высвобождения гормонального стероида.

Пример 7

Готовят таблетки с покрытием на основе сахара и это покрытие содержит 0,0 %, 0,5% или 2% микрокристаллической целлюлозы в сочетании с 3,0% поливинилпирролидона, 10,0% медроксипрогестеронацетата и сахарозу. Указанные таблетки дают некормленным собакам породы бигль и определяют содержание стероида в кровяной плазме через 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 5; 8; 12; 16 и 24 часа. На основе полученных данных строят график, рассчитывают площадь под кривой (AUC) для 12-часового периода и определяют время, при котором достигается максимальная концентрация стероида в плазме:

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

Из данных, полученных *in vivo* на собаках, очевидно, что наблюдается значительное изменение в биодоступности гормонального стероида по мере увеличения концентрации микрокристаллической целлюлозы в покрытии на основе сахара от 0,0 до 0,5 и 2,0%. Таким образом, скорость высвобождения гормонального стероида, введенного в покрытие на основе сахара, можно регулировать за счет добавления очень небольших количеств микрокристаллической целлюлозы в покрытие из сахара.

Пример 8

Готовят таблетки с покрытием на основе сахара, в которых такое покрытие содержит 0,25%, 0,5 или 0,8% микрокристаллической целлюлозы в сочетании с 0,5% поливинилпирролидона, 5,0% медроксипрогестеронацетата, а также сахарозу. Эти таблетки изучают в опытах на растворение *in vitro* с использованием прибора USP Disintegration Apparatus (USP, XX, <201>, р. 958) (1980) с 0,54%-ным раствором лаурилсульфата натрия при 37°C в качестве среды для растворения. Полученные данные представлены ниже:

Процент растворенного медроксипрогестеронацетата (КВ %)			
Время (мин)	0,25%	0,5%	0,8%
	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 дозированные формы также изучены на человеке в опытах на биодоступность. Рассматриваемые таблетки в перекрестном опыте назначаются двенадцати здоровым женщинам. Образ-

цы крови отбирают через 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3 4,5; 6; 8 и 12 часов и оценивают плазму на содержание медроксипрогестеронацетата. Полученные данные представлены ниже:

Микрокристаллическая целлюлоза	AUC (0–12 ч)	t _{max} (ч)	C _{max} (нг/мл)
0,25%	26,0±14,3*	2,9±1,3	4,24±3,0
0,5%	25,8±10,5	3,2±1,2	3,88±1,87
0,0%	13,2±4,0	3,9±1,6	1,99±0,73

* Среднее значение + стандартное отклонение.

Из результатов, полученных в опытах in vitro на растворение и in vivo на биодоступность для человека видно, что характеристики высвобождения лекарства и биодоступность гормонального стероида можно контролировать концентрацией микрокристаллической целлюлозы в покрытие на основе сахара.

Пример 9

Для герметизации ядра таблетки и нанесения на него сахарсодержащего покрытия используют покрытие на основе сахара, содержащего 5 г

медрогестона в матрице из сахарозы с 0,4% микрокристаллической целлюлозы и 0,5% поливинилпирролидона. Профиль растворения in vitro такой дозированной формы сравнивают с профилем растворения быстродиспергирующей прессованной таблетки, содержащей 5 мг медрогестона с использованием теста на растворимость, описанного в <711> USP XX, р. 959 (1980) и прибора Apparatus 2, работающего при 50 об/мин и содержащего 900 мл 0,54%-ного раствора лаурилсульфата натрия при 37°C. Полученные данные приведены ниже:

Средний процент высвобождения медрогестона (КВ %)

Время (мин)	Обычная быстро диспергирующая таблетка	Таблетка с сахарсодержащим покрытием, содержащим медрогестон
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)

Из представленных данных видно, что когда гормон вводится в покрытие на основе сахара, содержащее 0,4% микрокристаллической целлюлозы, происходит существенное снижение растворимости медрогестона.

Одно из предпочтительных воплощений настоящего изобретения представляет собой прессованную таблетку, в которой ядро таблетки содержит стандартную дозу эстрогенного соединения или их смесь в количестве приблизительно от 0,1 до 5,0 мг, или более предпочтительно, прибли-

зительно от 0,3 до 2,5 мг, в сочетании со вспомогательными для прессованных таблеток добавками и наполнителями. Наиболее желательно, чтобы сопряженные эстрогены, находящиеся в ядре таблетки, содержали природный сопряженный эстроген, известный как Premarin. На сахарсодержащее покрытие прессованных таблеток наносится дополнительное покрытие из сахара, содержащее приблизительно от 1 до 50 мг, и предпочтительно приблизительно от 1,5 до 30 мг, медроксипрогестеронацетата, цветное покрытие и, наконец, полированное покрытие.

Тираж 50 екз.
Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
