

Цей винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить ципрофлоксацин і способу її одержання. Більш конкретно, даний винахід стосується фармацевтичної композиції зі швидким вивільненням, яка містить ципрофлоксацин, і способу її одержання.

Ципрофлоксацин є бактерицидним хіміотерапевтичним агентом широкого спектра, який належить до сімейства фторхінолінів (інгібітори гірази). Ципрофлоксацин - це 1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-7-(1-піперазиніл)-хінолін-3-карбонова кислота, ципрофлоксацин використовується у формі моногідрату (НУ 187, 580).

Відомо, що після прийому всередину ципрофлоксацин швидко всмоктується зі шлунково-кишкової системи. При всмоктуванні активний інгредієнт суттєво не метаболізується у печінці і з цієї причини біологічна доступність складає близько 70%. Його концентрація у сироватці збільшується пропорційно дозі і досягає максимуму через 1-2 години після прийому. У осіб зі здоровими нирками час подвоєння концентрації у сироватці складає 4 години.

Приймаючи до уваги вищезгадані фармакокінетичні властивості по негайному вивільненню активного інгредієнта ципрофлоксацину, дуже важливо, щоб лікарська форма не перешкоджала всмоктуванню активного інгредієнта.

Експерименти показали, що приготування фармацевтичної композиції, яка містить ципрофлоксацин, зі швидким вивільненням активного інгредієнта, є непростю задачею.

Якщо використовувати композицію таблеток, які містять норфлоксацин [1-етил-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-7-(1-піперазиніл)-хінолін-3-карбонова кислота, тобто активний інгредієнт хімічно близький ципрофлоксацину; див. GB 2, 160,519], для ципрофлоксацина, одержуються таблетки з дуже повільним вивільненням активного інгредієнта (НУ 196, 710).

Фармацевтичні композиції, описані у GB 2, 160,519 містять полівінілпіролідон або мікрокристалічну целюлозу у якості зв'язувальної речовини, поверхнево-активну речовину лаурил сульфат натрію для прискорення розчинення і стеарат магнію для змазування. Методика приготування фармацевтичної композиції, яка містить ципрофлоксацин, зі швидким вивільненням, представлена в НУ 196, 710. Фармацевтичні композиції, описані у цьому патенті, крім активного інгредієнта ципрофлоксацину, містять суху (нерозчинну у воді) зв'язувальну речовину на основі мікрокристалічної целюлози; дезінтегруючий агент на основі крохмалю, похідне целюлози і/або полівінілпіролідон і мастильну речовину. Хоча розчинення таблеток з ципрофлоксацином, описаних у НУ 196, 710 відбувається швидше, ніж таблеток, приготовлених відповідно до GB 2, 160,519, ступінь вивільнення через 5 хвилин вище 50%.

Ступінь вивільнення фармацевтичної композиції, яка містить ципрофлоксацин, приготовленої відповідно до GB 2, 160,519 і НУ 196, 710 показана у таблиці I.

Таблиця I

Аналоги	5 хвилин	10 хвилин	15 хвилин	30 хвилин
GB2 160519 (приклад 1)	3%	7%	9%	13%
НУ 196, 710 (приклад 1)	51%	81%	92%	96%

Метою даного винаходу є одержання фармацевтичної композиції, яка містить ципрофлоксацин і має достатню твердість і більш швидке вивільнення активного інгредієнта, ніж відомі композиції.

Вказана мета досягається за допомогою даного винаходу.

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції зі швидким вивільненням, яка містить ципрофлоксацин, зв'язувальну речовину, дезінтегруючий агент і необов'язкові додаткові допоміжні фармацевтичні агенти, які включають - відносно загальної ваги композиції - 60-80ваг.% ципрофлоксацину у формі гідрохлориду моногідрату, 2-10%ваг.% мальтодекстрину, 5-15ваг.% дезінтегруючого агенту карбоксиметилкрохмального типу, 3-6ваг.% силікагелю, 1-3ваг.% мастильного агента, і, у випадку покритих оболонкою таблеток, 2-6ваг.% шару оболонки.

Даний винахід частково заснований на дивному відкритті, що дезінтегруючі агенти на основі карбоксиметилкрохмалю сприяють розчиненню активного інгредієнта ципрофлоксацину.

Вплив дезінтегруючих агентів різних типів на розчинення таблеток ципрофлоксацину показані у таблиці II. Композиція таблеток, їх міцність і час дезінтеграції, вимірювані за допомогою сили стиску у 20кН, представлені у Таблиці. Таблетки готують за допомогою змішування активного інгредієнта ципрофлоксацину, який підходить для безпосереднього пресування, з додатковими допоміжними агентами у міксері гравітаційного типу. Порошкоподібна суміш спресовується у таблетки вагою 367мг на Fette E XI одноштамповій машині за допомогою увігнутого штамп, який має діаметр 11мм. Кожна таблетка містить 275мг ципрофлоксацину.

Таблиця II

Вплив дезінтегруючих агентів на розчинення циклопроксацину (безпосереднє пресування - без зв'язувальної речовини)

	Дезінтегруючий агент відповідно до НУ 196, 710					Інші дезінтегруючі агенти		
№ експерименту	1	2	3	4	5	6	7	8
Гідрохлорид моногідрату ципрофлоксацину	291,0	291,0	291,0	291,0	291,0	291,0	291,0	291,0
Стеарат магнію	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
1. Кросповідон	40,0							
2. Натрій карбоксиметил целюлоза		40,0						
3. Маїсовий крохмаль			40,0					

4. Крохмаль 1500				40,0				
5. Н-ГПЦ					40,0			
6. Гуарова камедь						40,0		
7. Альгінат натрію							40,0	
8. Натрієвий карбоксиметилкрохмаль								40,0
Міцність (Н)	81,7	70,7	27,9	18,7	79,4	20,1	33,4	14,6
Час дезінтеграції (хв.)	10,4	1,0	13,9	6,7	3,1	4,9	45,0	0,4

Кросповідон - поперечнозшитий полівінілпіролідон	НРЕ: стор.143
Крохмаль 1500 - частково гідролізований маїсовий крохмаль	НРЕ: стор. 491
Н-ГПЦ - гідроксипропілцелюлоза з низьким ступенем заміщення	НРЕ: стор. 427

Вищезгадані допоміжні агенти описані у деталях на вказаних сторінках у "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (НРЕ) 2 видання (1994), The Pham. Press, London (editor: A. Wade and P. Weller).

З результатів, представлених у Таблиці II ясно видно, що у відсутності зв'язувальної речовини таблетки необхідної міцності можуть бути приготовлені тільки за допомогою дезінтегруючих агентів, запропонованих у НУ 196, 710, а саме кросповідону, заснованого на полівінілпіролідоні (експеримент №1), натрієвої карбоксиметилцелюлози, заснованої на похідному целюлози (експеримент №2), і Н-ГПЦ, заснованої на гідроксипропілцелюлозі з низьким ступенем заміщення (експеримент №5).

Найбільш швидка дезінтеграція виходить при використанні дезінтегруючого агента, заснованого на карбоксиметилкрохмалі (експеримент №8). Однак міцність отриманих таким способом таблеток виявляється дуже низькою. Таблетки, приготовлені з використанням інших дезінтегруючих агентів (маїсового крохмалю, частково гідролізованого крохмалю, альгінату натрію і гуарової камеді), не відповідають вимогам як з погляду часу дезінтеграції, так і міцності таблеток.

Даний винахід також заснований на додатковому дивному відкритті того, що дезінтегруючі агенти, засновані на карбоксиметилкрохмалі, у значній мірі сприяють розчиненню ципрофлоксацину не тільки у відсутності зв'язувальних речовин, але і при наявності водорозчинних зв'язувальних речовин, які забезпечують достатню міцність таблеток. Це відкриття є ще більш дивним тому, що дезінтегруючі агенти, представлені у НУ 196, 710 [похідні целюлози, такі як натрієва карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза з низьким ступенем заміщення (Н-ГПЦ), похідні полівініл піролідону (тобто кросповідон) та інші дезінтегруючі агенти, тобто альгінат натрію або гуарова камедь] не можуть бути досить ефективні у присутності водорозчинних (вологих) зв'язувальних речовин.

Навпроти, було показано, що одночасне використання мальтодекстрину у якості сполучної речовини і дезінтегруючого агента, заснованого на карбоксиметилкрохмалі, забезпечує одержання таблеток, які містять ципрофлоксацин, з відмінною міцністю і дуже швидким вивільненням активного інгредієнта.

Результати узагальнені у Таблиці III.

При приготуванні таблеток мальтодекстрин використовується у якості зв'язувальної речовини. Компоненти, представлені у Таблиці III, змішують сухими, за винятком стеарату магнію, суміш формують при змочуванні водою, сушать, просівають, гомогенізують зі стеаратом магнію і спресовують у таблетки вагою 374мг на одноштамповій машині Fette E XI за допомогою ув'гнутого штампа, який має діаметр 11мм. Кожна таблетка містить 250мг ципрофлоксацину.

Таблиця III

Вплив дезінтегруючих агентів на розчинення иипрофлоксаину (у присутності вологих гранульованих зв'язувальних речовин)

№ експерименту	9	10	11	12	14
Гідрохлорид моногідрату ципрофлоксацину	291,0	291,0	291,0	291,0	291,0
Мальтодекстрин	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
Діоксид кремнію	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
Стеарат магнію	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
9. Кросповідон	38,0				
10. Н-ГПЦ		38,0			40,0
11. Альгінат натрію			38,0		
12. Гуарова камедь				38,0	
13. Натрієвий карбоксиметилкрохмаль					38,0
Міцність(Н)	111,1	71,2	103,7	112,6	110,6
Час дезінтеграції (хв.)	26,0	9,7	38,8	15,7	7,1
Розчинення (%)					
5 хвилин	15,0	31,7	16,4	18,6	87,6
10 хвилин	22,9	52,0	23,8	43,4	96,0
15 хвилин	31,7	76,0	36,6	61,6	97,0
30 хвилин	49,7	96,0	66,0	78,3	99,0

Дані, представлені у Таблиці III, ясно показують, що при використанні у якості зв'язувальної речовини мальтодекстрину швидке вивільнення активного інгредієнта може бути отримане тільки при використанні у якості дезінтегруючої речовини натрієвого карбоксиметилкрохмалю. При цьому міцність таких таблеток, приготовлених з використанням дезінтегруючого агента, заснованого на карбоксиметилкрохмалі, не нижче, ніж у таблеток, які містять дезінтегруючі агенти іншого типу. Більш того, у деяких випадках міцність

таблеток даного винаходу навіть вища.

Таким чином даний винахід заснований на визнанні того, що фармацевтична композиція, яка містить ципрофлоксацин, мальтодекстрин і дезінтегруючий агент, заснований на карбоксиметилкрохмалі, має дуже гарну механічну міцність і демонструє більш швидке вивільнення активного інгредієнта, ніж таблетки, приготовлені за колишніми методами.

Фармацевтична композиція даного винаходу містить ципрофлоксацин переважно у формі гідрохлориду моногідрату. Приймаючи до уваги високу індивідуальну дозу ципрофлоксацину (500мг, тобто 591мг у формі гідрохлориду моногідрату), частка активного інгредієнта у фармацевтичній композиції є високою і складає 60-80ваг.% відносно загальної ваги композиції.

Мальтодекстрин, використовуваний у якості зв'язувальної речовини у фармацевтичній композиції даного винаходу, являє собою олігосахарид, який може бути приготовлений шляхом гідролізу крохмалю і який формує у холодній воді колоїдний розчин слабкої в'язкості. Мальтодекстрин докладно описаний у "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (HPE) 2 видання (1994), The Pharm. Press, London (editor: A. Wade and P. Weller), сторінки 289-291.

Термін «композиція зі швидким вивільненням активного інгредієнта» відноситься до композицій, у яких принаймні 80% ципрофлоксацину вивільняється протягом 5 хвилин при вимірюванні за методом, представленим у USP 23, (The United States Pharmacopeia, 1995, сторінка 379).

Фармацевтична композиція даного винаходу містить натрієвий карбоксиметилкрохмаль у якості дезінтегруючого агента, заснованого на карбоксиметилкрохмалі. Подібні дезінтегруючі агенти, засновані на натрієвому карбоксиметилкрохмалі можуть бути приготовлені з різних типів крохмалю рослинного походження шляхом часткового карбоксиметилування гідроксильних груп полісахаридних ланцюгів або утворенням між ними різного числа поперечних зв'язків. Існує декілька комерційно доступних дезінтегруючих агентів, заснованих на натрієвому карбоксиметилкрохмалі, які відрізняються один від одного розчинністю у воді, значенням pH водяних екстрактів і втратами при сушінні. Натрієвий карбоксиметилкрохмаль докладно описаний у "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (HPE) 2 видання (1994), The Pharm. Press, London (editor: A. Wade and P. Weller), сторінки 462-466.

Фармацевтична композиція даного винаходу містить 3-6ваг.% діоксиду кремнію. Це гідрофільна, дрібно гранульована речовина, нерозчинна у воді. Діоксид кремнію може бути використаний у композиції даного винаходу у вигляді осадженого продукту і також у так називаній колоїдній формі, отриманій у результаті термічного розкладання. Було виявлено, що композиція, яка має більш високу міцність і більш швидке розчинення активного інгредієнта, може бути отримана при використанні 3-6% діоксиду кремнію стосовно загальної ваги композиції. Можна припустити, що це зв'язано з тим фактом, що діоксид кремнію заважає утворенню твердих компактних гранул при грануляції. Колоїдний діоксид кремнію докладно описаний у "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (HPE) 2 видання (1994), The Pharm. Press, London (editor: A. Wade and P. Weller), сторінки 424-427.

Для того, щоб зменшити тертя під час пресування таблеток подібні композиції можуть містити мастильний матеріал. Для цієї мети можуть бути використані деякі придатні мастильні матеріали, а саме, стеарат магнію, стеарат кальцію, стеаринова кислота, гідровані рослинні олії, парафін та ін. Можна переважно використовувати стеарат магнію.

Фармацевтична композиція даного винаходу може бути як у формі таблеток, так і у формі таблеток, покритих оболонкою. Остання лікарська форма містить шар оболонки, який покриває таблетки. Подібні композиції можуть містити переважно оболонки, засновані на розчинній у воді гідроксипропілметилцелюлозі.

Відповідно до подальшого аспекту даного винаходу ми представляємо спосіб приготування фармацевтичної композиції швидкого вивільнення, при якому змішують наступні компоненти у кількостях: 60-80ваг.% ципрофлоксацину у формі гідрохлориду моногідрату, 2-10ваг.% мальтодекстрину, 5-15ваг.% дезінтегруючого агента карбоксиметилкрохмального типу і 3-6ваг.% діоксиду кремнію відносно загальної ваги композиції, потім суміш гранують при додаванні води, висушують, гомогенізують з 1-3ваг.% мастильної речовини і пресують у таблетки і, при бажанні, покривають таблетки шаром оболонки у кількості 2-6ваг.%.

Спосіб даного винаходу може бути здійснений таким чином: гранули готують з активного інгредієнта ципрофлоксацину, мальтодекстрину, дезінтегруючого агента карбоксиметилкрохмального типу і силікагелю способом, відомим як "вологе змішування". Гранулювання може бути здійснене шляхом процедури так названого "замішування" за допомогою різних міксерів або розпилення у киплячому шарі. При грануляції воду додають до порошкоподібної суміші, яка складається з перерахованих вище компонентів, у придатний міксер, або у випадку розпилення у киплячому шарі воду розпорошують поки не утворяться гранули необхідного розміру, після чого гранули сушать відомим способом, висушені гранули просівають і, при бажанні, поверхню таблеток покривають шаром оболонки. Шар оболонки може бути переважно оболонкою з водорозчинної гідроксиметилцелюлози.

Спосіб даного винаходу може бути переважно виконаний за допомогою відомих методів. Наприклад, можна послатися на джерела інформації: Tablets, 2nd edition, Marsel Dekker (1990); Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition. Mack Publ.Co. (1990).

Додаткові деталі даного винаходу можна знайти у наступних Прикладах, які не обмежують обсяг охорони даного винаходу.

Приклад 1

Спосіб грануляції у псевдозрідженому шарі.

873мг гідрохлориду моногідрату ципрофлоксацину і 60г колоїдного діоксиду кремнію просівають через сито (18меш) і суміш поміщають у контейнер установки для грануляції у псевдозрідженому шарі типу Glatt GPCG 1. До суміші додають 60г мальтодекстрину і 123г карбоксиметилкрохмалю натрію. Суміш гомогенізують за допомогою псевдозрідження струменем повітря, гранують шляхом розпилення 700г води на суміш і висушують. Гранули просівають ще раз, після чого додають 9г стеарату магнію і суміш спресовують у таблетки, які мають середню вагу 375мг, на таблетуючій машині типу Manesty B3B, яка обертається, за допомогою ув'язаного штампа діаметром 11мм.

Міцність таблеток складає 120,7 Н.
Розчинність таблеток показана у наступній таблиці IV.

Таблиця IV

5 хвилин	10 хвилин	15 хвилин	30 хвилин
83,0%	90,8%	95,7%	98,9%

Приклад 2

Спосіб грануляції шляхом «замішування».

873мг гідрохлориду моногідрату ципрофлоксацину, 60г колоїдного діоксиду кремнію, 60г мальтодекстрину і 122г карбоксиметилкрахмалю натрію поміщають у апарат для грануляції типу Lodique M5R. Суміш гомогенізують протягом 3 хвилин, після чого додають 400г води, суміш гомогенізують замішуванням протягом 10 хвилин і сушать на підносі у сушильній шафі при 50°C. Гранули просівають через сито (18меш), після чого додають 9г стеарату магнію і суміш спресовують у таблетки, які мають середню вагу 375мг, на таблетуючій машині типу Manesty B3B, яка обертається, за допомогою увігнутого штампа діаметром 11мм.

Міцність таблеток складає 97,1Н.

У апараті типу Glatt GC 250, призначеному для покриття таблеток, на таблетки наноситься 10ваг.% рідкої суспензії покриваючого агенту з комерційною назвою Opadry. Таким чином, на поверхні таблеток утворюється оболонка вагою у 10мг.

Розчинення таблеток показане у наступній таблиці V.

Таблиця V

5 хвилин	10 хвилин	15 хвилин	30 хвилин
81,3%	94,6%	97,7%	98,8%

Приклад 3

Таблетки, які містять 500мг ципрофлоксацину.

Гранули готують відповідно до Прикладу 1, але гранули спресовуються у таблетки вагою 750мг, які містять 500мг ципрофлоксацину, на таблетуючій машині типу Kilian RTS 21D за допомогою 17мм довгастого штампа. Міцність таблеток складає 150Н.

Розчинність таблеток показана у наступній таблиці VI.

Таблиця VI

5 хвилин	10 хвилин	15 хвилин	30 хвилин
82,1%	93,8%	95,6%	96,1%

Приклад 4

Таблетки, які покриті оболонкою і містять 100мг ципрофлоксацину.

Гранули готують відповідно до Прикладу 2, але гранули спресовують у таблетки вагою 150мг за допомогою увігнутого штампа діаметром 9мм, після чого на поверхню таблеток наносять по 4мг білого Opadry (виробник Cologon) покриваючого шару з рідкої суспензії.

Розчинність таблеток показана у наступній таблиці VII.

Таблиця VII

5 хвилин	10 хвилин	15 хвилин	30 хвилин
86,0%	97,0%	97,6%	98,1%

Приклад 5

Вплив кількості допоміжних агентів, використовуваних відповідно до даного винаходу, на розчинність ципрофлоксацину.

Суміш з 291г гідрохлориду ципрофлоксацину, колоїдного діоксиду кремнію, карбоксиметилкрахмалю натрію і мальтодекстрину, використовуваних у кількостях, представлених у Таблиці VIII, змішують після додавання 160г води протягом 15 хвилин у лабораторному змішувачі типу Eirweka. Суміш потім висушують у тарілчастій сушарці при 50°C, просівають через сито (18меш) і гомогенізують із вказаною кількістю стеарату магнію. З отриманої у такий спосіб гомогенізованої суміші спресовують таблетки, які містять 250мг ципрофлоксацину, на одноштамповій машині Fette EXI за допомогою увігнутого штампа діаметром 11мм.

Таблиця VIII

	А	Б	В	Г	Д
Гідрохлорид моногідрату ципрофлоксацину	291,0	291,0	291,0	291,0	291,0
Мальтодекстрин	20,0	10,0	10,0	15,0	20,0
Діоксид кремнію	20,0	20,0	14,0	20,0	14,0
Натрієвий карбоксиметилкрахмаль	40,0	50,0	33,0	45,0	20,0
Стеарат магнію	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Вага таблетки (мг)	374,0	374,0	344,0	364,0	338,0

Міцність(Н)	111,4	98,4	86,7	84,8	114,6
Час дезінтеграції (хв.)	2,6	0,8	0,8	1,5	3,0
Розчинення (%)					
5 хвилин	93,5	90,7	89,8	82,2	91,3
10 хвилин	96,6	98,8	97,0	94,4	97,2
15 хвилин	97,5	97,2	97,4	94,9	97,3
30 хвилин	98,2	99,6	100,0	98,7	99,1

Приклад 6

Дослідна установка для виконання способу.

У 100 літровий контейнер змішуючого барабана типу Engelsmann завантажують 14,55кг гідрохлориду моногідрату ципрофлоксацину, 1кг мальтодекстрину, 2,05кг карбоксиметилкрохмалю натрію і 1,0кг колоїдного діоксиду кремнію, суміш гомогенізують протягом 15 хвилин. Гомогенізовану суміш гранулюють в установки для грануляції у псевдозрідженому шарі типу Glatt WSG 15 шляхом розпилення 10,0кг води, обробленої методом іонообміну, на суміш. Гранули висушують. Висушені гранули просівають через сито (18меш) і гомогенізують у 100 літровому контейнері змішувача барабанного типу Engelsmann з 0,15кг стеарату магнію. Одну третину кожної таким способом отриманої суміші спресовують на таблетуючій машині типу Kilian RTS 2 ID за допомогою штампів відповідного розміру у таблетки вагою 750мг, 375мг і 150мг, які містять відповідно 500мг, 250мг і 100мг ципрофлоксацину. У пристрої, призначеному для покриття таблеток, типу Glatt GC400 на таблетки наносять 5кг рідкої суспензії покриваючого агента типу білий Opadry Y-1-7000 (виробник Colorcon Ltd.). Таким чином, таблетки покривають шаром 16мг, 8мг і 4мг, відповідно. Композиція таблеток показана у Таблиці IX.

Таблиця IX

	500мг	250мг	100мг
Гідрохлорид моногідрату ципрофлоксацину	582,0	291,0	116,4
Натрієвий карбоксиметилкрохмаль	82,0	41,0	16,4
Мальтодекстрин	40,0	20,0	8,0
Діоксид кремнію	40,0	20,0	8,0
Стеарат магнію	6,0	3,0	1,2
Вага таблетки (мг)	750,0	375,0	350,0
Opadry Y-1-7000	16,0	8,0	4,0
Вага таблетки з оболонкою (мг)	766,0	383,0	354,0
Міцність (Н)	123,0	127,0	124,0
Час дезінтеграції (хв.)	4,0	4,0	10,0
Розчинення (%)			
5 хвилин	94,3	86,8	87,7
15 хвилин	95,4	92,4	93,1
30 хвилин	98,5	99,3	99,8