



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81279 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 9/52
A61K 9/68

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА ДОЗОВАНА ФОРМА

1

2

(21) а200506650

(22) 07.07.2005

(24) 25.12.2007

(72) БАРАКСІН ІГОР ВІКТОРОВИЧ, UA, БАРАКСІН
МАКСІМ ІГОРОВИЧ, UA, ДОВГИЙ ВІКТОР
ПЕТРОВИЧ, UA, СЕДОВА НАТАЛІЯ
ОЛЕКСАНДРІВНА, UA

(73) ПРИВАТНЕ ПІДПРИЄМСТВО "СЛАВЯНСКАЯ
КЛІНІКА", UA

(56) RU 2 101 010 C1, 10.01.1998
RU 2 018 305 C1, 11.09.1985
RU 2 246 293 C2, 20.09.2003
US 5 326 586 A, 05.07.1994
EP 0 425 023 B1, 04.05.1994
EP 0 208 213 B1, 18.10.1989
GB 924052 A, 18.04.1963

(57) 1. Фармацевтична дозована форма з регульованим вивільненням і перемінними швидкостями вивільнення, що містить полімерну оболонку й один або більше фармацевтично активних інгредієнтів, яка **відрізняється** тим, що фармацевтично активний інгредієнт у рідкому або желеподібному стані знаходиться в герметичній еластичній капсулі з полімерної нерозчинної у воді, слині і шлунковому соці оболонці, що має концентратори напруг.

2. Фармацевтична дозована форма за п. 1, яка **відрізняється** тим, що концентратори напруг у кількості не менше одного виконані у вигляді конусних заглиблень в оболонці капсули.

3. Фармацевтична дозована форма за п. 1, яка **відрізняється** тим, що оболонка капсули виконана з еластичного пружного матеріалу, наприклад латексу, поліуретану або гуми, має сферичну форму, наприклад еліпсоїда обертання або овоїда, середню товщину стінки по основній частині поверхні в межах 0,5-2,5 мм і місцеве стовщення стінки, що перевищує в 2-4 рази основну товщину стінки оболонки.

4. Фармацевтична дозована форма за п. 1, яка **відрізняється** тим, що капсула з еластичною полімерною оболонкою заповнена пружним пористим матеріалом або пружними закрученими мононитками і заповнена фармацевтично активним інгредієнтом не більше ніж на 90 %, має місцеве стовщення стінки оболонки, в якому виконаний отвір, що закупорений пробкою з полімерного матеріалу.

5. Фармацевтична дозована форма за п. 4, яка **відрізняється** тим, що оболонка капсули має форму "подушечки".

6. Фармацевтична дозована форма за п. 1, яка **відрізняється** тим, що оболонка має циліндричну форму і виготовлена з полімерної трубки, порожнина якої розділена поперечними подвійними термощвами через рівні проміжки на окремі капсули, зв'язані між собою стінкою оболонки.

Винахід відноситься до медицини, фармакології і фармакотерапії, зокрема, призначений для забезпечення прийому лікарських препаратів і використання як засобу гігієни.

Відомий спосіб виготовлення лікарської форми описаний у [міжнародній заявці №WO 00/13663 що опублікована 16.03.2000 р., МПК 7 A61K9/22, а у Російській Федерації заявка опублікована 20.01.2003 за №2001107030]. Суть полягає в тому, що змішують осмотичний гідрогель і осмотичне ефективну розчинену речовину з одержанням композиції, що розширюється в обсязі в

присутності водної рідини, змішують гідроаксіалклцеллозу і воду з одержанням розчину для гранулювання, обприскують розчином для гранулювання композицію, що розширюється в обсязі, з одержанням гранул, потім змішують лікарську речовину, поверхнево-активну речовину і компонент, обраний з групи, що включає моно-і дігліцерид з одержанням композиції лікарської речовини і вносять композицію лікарської речовини в капсулу, потім у капсулу вносять обприскані гранули композиції, покривають капсулу напівпроникною композицією з утворенням мембрани, що містить ацетат

(13) C2

(11) 81279

(19) UA

целюлози і поліетиленгліколь або композицію термопластичного полімеру, що має температуру розм'якшення 40-180°C, проникної для водної рідини, і роблять вихідний отвір в отриманій мембрані для доставки лікарської речовини з отриманої лікарської форми з затриманим вивільненням і контрольованою швидкістю протягом тривалого часу. Причому, спочатку одержують розчин для гранулювання, а потім одержують композицію, що розширюється в обсязі в присутності водної рідини, спочатку в капсулу вносять обприскану композицію, а потім - композицію лікарської речовини. Композиція лікарської речовини містить касторову олію поліоксил 35 і ацегілований моногліцерид.

Для одержання композиції лікарської речовини використовують лікарську речовину, що містить компонент, обраний із групи, що складає з пептиду, білка, білкового анаболічного гормону, гормону що стимулює ріст, гормону ендокринної системи, свинячого ріст-стимулюючого гормону, бичачого ріст-стимулюючого гормону, кіньського ріст-стимулюючого гормону, людського ріст-стимулюючого гормону, гормону, виділеного з гіпофіза, гормону, виділеного з гіпоталамуса, рекомбінантної ДНК, соматотропіна, гонадотропного гормону, що вивільняє, гормону фолікул-стимулюючого, лютеїнізуючого гормону, LH-RH (лютеїнізуючого гормону, що гормон-вивільняє), інсуліну, колхіцину, хоріонічного гонадотропіну, окситоцину, вазопресину, десмопресину, адренотропного гормону, пролактину, байпресину, тиреостимулюючого гормону, секретину, панкреозіміну, енкефаліну і глюкагону.

Композиція лікарської речовини, включає двофазну емульсію і містить агент, що сприяє емульгуванню композиції лікарської речовини, що включає компонент, обраний із групи, що складає з поліоксидітиленірованої касторової олії, що містить 9-52моль етиленоксиду, поліоксидітиленірованого сорбітанмонопальмітату, що містить 20моль етиленоксиду, п поліоксидітиленірованого сорбітанмоностеарату, що містить 20моль етиленоксиду, поліоксидітиленірованого сорбітанмоностеарату, що містить 4моль етиленоксиду, поліоксидітиленірованого сорбітантристеарату, що містить 20моль етиленоксиду, поліоксидітиленірованого сорбітантриолеату, що містить 20моль етиленоксиду, поліоксидітиленірованої стеаринової кислоти, що містить 8моль етиленоксиду, поліоксидітиленірованого ефіру, поліоксидітиленірованої стеаринової кислоти, що містить 40-50моль етиленоксиду, поліоксидітиленірованої стеаринової кислоти, що містить 50моль етиленоксиду, поліоксидітиленірованого стеарилового спирту, що містить 2моль етиленоксиду, і поліоксидітиленірованого олеїлового спирту, що містить 2моль етиленоксиду.

Композиція лікарської речовини являє собою емульговану композицію, що містить компонент, обраний із групи, що складає з олії рослинного,

мінерального, тваринного або морського походження, складного ефіру ненасиченої жирної кислоти, моногліцериду, дігліцериду, тригліцериду, ацетілірованого гліцериду, олеїну, пальмітину, стеарину, гексилового складного ефіру лауринової кислоти, олеїнової кислоти, олеїлового складного ефіру, гліколізованих етоксидітиленіраних гліцеридів олій, жирних кислот, що містять 13 молекул етилендіоксиду і децилового складного ефіру олеїнової кислоти.

Загальними істотними ознаками є те що, фармацевтична дозована форма з регульованим вивільненням і перемінними швидкостями вивільнення, включає полімерну оболонку й один або більш фармацевтичних активних інгредієнтів.

Недоліками відомого технічного рішення є те, що швидкість вивільнення встановлюється при виготовленні і не може бути змінена самим пацієнтом при прийомі, існує необхідність вводити в лікарський препарат загусники або розчинну їстивну оболонку що попадає у шлунок, складністю забезпечення рівномірного розподілу лікарського препарату по всій порожнині рота, а також відсутністю приємних тактильних відчуттів при прийомі.

Найбільш близькою по суті є фармацевтична дозована форма, описана в [міжнародній заявці WO 03/00791 від 30.01.2003 р., що у Російській Федерації опублікована 10.03.2005 р. за № 2004104950, клас МПК7 А61Д09/36].

Фармацевтична дозована форма з регульованим вивільненням і перемінними швидкостями вивільнення, включає:

1) двошарове або багатошарове ядро таблетки, у якому, щонайменше, один із шарів містить один або більш фармацевтичних активних інгредієнтів, і, щонайменше, один із шарів містить один або більш полімерів регулюючих швидкість;

2) власне кажучи нерозчинну оболонку, що розташовується поверх ядра таблетки, що покриває велику частину поверхні таблетки, але залишає частину одного шару таблетки відкритою (відкритий шар), причому дану оболонку одержують у результаті електростатичного осадження порошку, що містить плавкі частки, на ядро таблетки і плавлення даних часток з утворенням тонкої плівки. Дозована форма що має підвищені швидкості вивільнення протягом визначеного періоду часу, у якій відкритий шар містить меншу кількість активної речовини і/або має меншу швидкість вивільнення, чим інший (закритий) шар, що так само вивільняє активний інгредієнт протягом першого періоду з меншою швидкістю, чим протягом наступного другого періоду.

Щонайменше, один шар ядра таблетки містить сполучне, обране з аравійської камеді, альгінової кислоти, карбоксиметилцелюлози, гідроксиметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, декстрину, етилцелюлози, желатину, глюкози, гуарової смоли, гідрованої рослинної олії, гідроксипропілметилцелюлози, магнійалюмінійсілікату, мальтодекстрину, метилцелюлози, поліетиленоксиду, повідона, альгінату натрію і гідрованих рослинних олій.

Щонайменше, один шар ядра таблетки додатково містить розріджувач, обраний з лактози, целюлози, дікальційфосфату, сахарози, декстрази, фруктози, ксиліту, маніту, сорбіту, сульфату кальцію, крохмалів, карбонату кальцію, карбонату натрію, декстратів, декстрину, каоліну, лактіту, карбонату магнію, оксиду магнію, мальтіту, мальтодекстрину і мальтози.

Причому оболонка містить полімерну смолу, обрану з поліметакрилатів, целюлози і її похідних, простих і складних ефірів целюлози й ацетатфталату целюлози. Оболонка містить пластифікатор, обраний з поліетиленгліколей, триетилцитрату, ацетилтрибутилцитрату, ацетилтриетилцитрату, трибутилптитрату, діетілфтолату, дібутилфталату, діметілфтолату, дібуілсйбаценату і гліцерилмоностеарату. Оболонка має середню товщину від 20 до 50 мкм і дає збільшення маси менш 5 % маси ядра таблетки. Активний інгредієнт обраний з агентів, що впливають на шлункову кислотність і перистальтику, проносних, антидіарейних агентів, колоректальних агентів, ферментів підшлункової залози і жовчних кислот, агентів проти аритмії, агентів проти стенокардії, діуретиків, антигіпертензивних агентів, антикоагулянтів, противотромботичних агентів, фібринолітичних агентів, гемостатичних агентів, гіполіпідемічних агентів, агентів проти анемії і нейротропних агентів, гіпнотичних засобів, анксиолітиків, антипсихотичних агентів, антидепресантів, противоротних засобів, антиконвульсантів, стимуляторів ЦНС, анагетиків, жарознижжучих засобів, агентів проти мігрені, нестероидних протизапальних агентів, агентів проти подагри, м'язових релаксантів, нейро-м'язових агентів, стероїдів, гіпоглікемічних агентів, гіперглікемічних агентів, діагностичних агентів, антибіотиків, противогрибкових агентів, противомаларійних агентів, антивірусних агентів, іммуносупресантов, живильних агентів, вітамінів, електролітів, аноректичних агентів, агентів, що знижують апетит, бронходилаторів, що відхаркують, протикашлевих засобів, муколітичних агентів, агентів против набряків, агентів проти глаукоми, контрацептивів для перорального прийому, діагностичних і неопластичних агентів.

Загальними істотними ознаками є те що, фармацевтична дозована форма з регульованим вивільненням і перемінними швидкостями вивільнення, включає полімерну оболонку й один або більше фармацевтичних активних інгредієнтів.

Недоліками відомого технічного рішення є те, що швидкість вивільнення встановлюється при виготовленні і не може бути змінена самим пацієнтом при прийомі, також те, що необхідно вводити в лікарський препарат загусники або розчинну, відносно істивну, оболонку що попадає у шлунок, складність забезпечення рівномірного розподілу лікарського препарату по всій порожнині рота, а також відсутність приємних тактильних відчуттів при прийомі.

Метою винаходу, є створення фармацевтичної дозованої форми у вигляді капсули, для забезпечення орального прийому лікарських

речовин у рідкому або желеподібному вигляді без додаткових інгредієнтів, із забезпеченням перемінної швидкості вивільнення регульованої самим пацієнтом, у тому числі, забезпечення психологічної ситуації прийому лікарських речовин зі створенням приємних тактильних відчуттів і забезпечення повного зрошення ротової порожнини лікарським препаратом.

Для реалізації поставленої мети. Фармацевтична дозована форма з регульованим вивільненням і перемінними швидкостями вивільнення, включає оболонку й один або більше фармацевтичних активних інгредієнтів. Фармацевтичний активний інгредієнт у рідкому або желеподібному стані, знаходиться в герметичній еластичній капсулі з полімерної нерозчинної у воді, слині і шлунковому соку оболонкою, що має концентратори напруг, для можливості зменшення навантаження необхідного для порушення герметичності навантаженням від зубів людини, з метою забезпечення можливості витікання активного інгредієнту під навантаженням у порожнину рота в залежності від швидкості і сили жувальних рухів. Концентратори напруг виконані у вигляді конусних поглиблень в оболонці капсули, підрізів або інших локальних зменшень товщини стінки. Оболонка капсули виконана з еластичного пружного матеріалу латексу, поліуретану або гуми і має середню товщину більшої частини площі в межах 0,5-2,5 мм або капсула з еластичною непружною оболонкою середньої товщини 0,1-0,5 мм заповнена пружним пористим матеріалом або пружними закрученими мононитками і заповнена фармацевтичним активним інгредієнтом не більше ніж на 90 %. Оболонка капсули може мати сферичну форму еліпсоїда або овоїда і, з одного з торців, має стовщення стінки яке перевищує у 2-4 рази основну товщину оболонки, на одному з торців виконаний отвір, закупорений пробкою з полімерного матеріалу. Оболонка капсули може мати також форму близьку до циліндричного і виготовлена з полімерної трубки розділеної поперечними подвійними термощавами через рівні проміжки на окремі капсули. Також оболонка капсули може мати форму «подушечки».

Відмітними істотним ознаками у всіх випадках є, те що фармацевтичний активний інгредієнт у рідкому або желеподібному стані, знаходиться в герметичній еластичній капсулі з полімерної нерозчинної у воді, слині і шлунковому соку оболонкою, що має концентратори напруг.

Ознаками, істотними в окремих випадках, є те:

- що концентратори напруг у кількості не менш одного виконані у вигляді конусних поглиблень в оболонці капсули;

- що оболонка капсули виконана з еластичного пружного матеріалу, наприклад латексу, поліуретану або гуми і має середню товщину по основній частині площі в межах 0,5-2,5 мм;

- що капсула з еластичною полімерною оболонкою заповнена пружним пористим матеріалом або пружними закрученими мононитками і заповнена фармацевтичним активним інгредієнтом не більше ніж на 90 %, має

місцеве стовщення стінки оболонки в якому виконаний отвір закупорений пробкою з полімерного матеріалу;

- що оболонка капсули має сферичну форму, наприклад еліпсоїда обертання або овоїда, і мають місцеве стовщення стінки яке перевищує в 2-4 рази основну товщину стінки оболонки;

- що оболонка має циліндричну форму і виготовлена з полімерної трубки, порожнина якої розділена поперечними подвійними термошвами через рівні проміжки на окремі капсули, зв'язані між собою стінкою оболонки;

- що оболонка капсули має форму «подушечки».

На фіг.1 зображена фармацевтична дозована форма у вигляді капсули з еластичною пружною оболонкою;

На фіг.2 зображений перетин А-А;

На фіг.3 зображена фармацевтична дозована форма з еластичною непружною оболонкою;

На фіг.4 зображений перетин Б-Б;

На фіг.5 зображена фармацевтична дозована форма при виготовленні з трубки;

На фіг.6 зображений перетин В-В;

На фіг.7 зображена фармацевтична дозована форма з капсулами у вигляді „подушечки“;

На фіг.8 зображений перетин Г-Г.

Фармацевтична дозована форма являє собою герметичну еластичну капсулу з полімерної нерозчинної у воді, слині і шлунковому соку оболонкою, що має будь-яку зручну з технологічної і споживчої точки зору форму і розміри, заповнену фармацевтичним активним інгредієнтом, а як приклад конкретного виконання ми показали такі випадки, що відповідають обсягу захисту обговореному у незалежному пункті формули:

Капсула 1 (див. фіг.1) має форму еліпсоїда обертання, і з одного з торців має стовщення стінки 1, що перевищує у 3 рази основну товщину стінки оболонки. Оболонка виконана з еластичного пружного матеріалу, наприклад латексу, поліуретану або гуми і має середню товщину по основній частині поверхні в межах 1,5 мм. Концентратори напруг 2 виконані у вигляді конусних поглиблень в оболонці капсули. Капсула заповнена рідким інгредієнтом 4, наприклад: місцевим анестетиком, лікарським препаратом для лікування захворювань слизової оболонки рота, лікарським препаратом для лікування ангіни, або засобом гігієни ротової порожнини. Заповнення здійснюється подвійною тонкою голкою через зону зі стовщеною стінкою.

Капсула 5 (див. фіг.3) має форму еліпсоїда обертання, і з одного з торців має стовщення стінки 6 що перевищує у 3 рази основну товщину стінки оболонки, у цьому стовщенні виконаний, закупорений пробкою 7, отвір 8. Пробка 7 установлена на клеї або закріплена термозшивкою. Оболонка капсули 5 виконана з еластичного непружного матеріалу, і має середню товщину по основній частині поверхні в межах 0,5 мм. Концентратори напруг 9 виконані у вигляді конусних поглиблень в оболонці капсули. Капсула через отвір 8 заповнена пружними закрученими

мононитками з капрону 10 і заповнена фармацевтичним активним інгредієнтом 11 на 85 %, наприклад: місцевим анестетиком, лікарським препаратом для лікування захворювань слизової оболонки рота, лікарським препаратом для лікування ангіни, або засобом гігієни ротової порожнини.

Капсули 12 (див. фіг.5) мають оболонку 13 циліндричної форми і виготовлені з трубки з сіліконової резини товщиною 1 мм, порожнина якої розділена поперечними подвійними термошвами 14 і 15 через рівні проміжки з утворенням зв'язаних між собою окремих капсул. Концентратори напруг 16 виконані у вигляді дискових поглиблень в оболонці капсули. Капсула заповнена рідиною 17, наприклад: місцевим анестетиком, лікарським препаратом для лікування захворювань слизової оболонки рота, лікарським препаратом для лікування ангіни, або засобом гігієни ротової порожнини.

Капсули 18 (див. фіг.7) мають форму подушечок, їхня оболонка 19 з'єднана подвійними термошвами 20 і 21. Концентратори напруг 22 виконані у вигляді конусних поглиблень в оболонці капсули. Капсула заповнена пружними мононитками з капрону 23 і фармацевтичним активним інгредієнтом 24, наприклад: місцевим анестетиком, лікарським препаратом для лікування захворювань слизової оболонки рота, лікарським препаратом для лікування ангіни, або засобом гігієни ротової порожнини.

При користуванні фармацевтичною дозованою формою у вигляді капсул, людина зубами стискає капсулу, у результаті чого в місці розташування концентраторів напруг оболонка розривається і через отвір, що утворився, лікарський препарат струмком надходить у ротову порожнину. Після ослаблення натиску капсула відновлює свою форму. Людина при жуванні переміщає капсулу в рот і лікарський препарат зростає всю порожнину рота. При зміні сили й інтенсивності жування змінюється й інтенсивність виділення лікарського препарату з капсули. Капсулу жують до спорожнювання порожнини або до моменту, коли набридне жувати і викидають. Еластичність капсули створює приємні відчуття від жування.

Для виробництва пропонується капсул може використовуватися традиційна технологія і матеріали налагодженого виробництва дитячих сосок, технологічне устаткування для виробництва полімерних трубок для медичних цілей.

Отримано фармацевтичну дозовану форму у вигляді герметичної капсули з еластичною оболонкою, що надає можливість, прийому лікарського препарату для обробки слизової оболонки рота або будь-якого препарату, дія якого досягає максимальної ефективності при усмоктуванні через слизову оболонку, наприклад лікування ангіни, застосування для місцевого анестезування, використання як засобу гігієни рота.

