



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1722207 A3

(51) S A 61 K 9/00

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГКНТ СССР

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

1

(21) 3607650/14  
(22) 23.06.83  
(31) 8203953-8  
(32) 24.06.82  
(33) SE  
(46) 23.03.92. Бюл. № 11  
(71) Астра Лекемедель Актиеболаг (SE)  
(72) Андерс Геран Вильхельм Кельстранд  
и Кельд Иохан Маттссон (SE)  
(53) 615.45(088.8)  
(56) Заявка Великобритании  
№ 2082539, кл. А 61 К 9/52, опублик.  
10.03.82.

2

(54) СПОСОБ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СРЕДСТВА  
ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

(57) Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается способа изготовления средства для перорального введения. Цель изобретения — повышение устойчивости. Инкапсулированные бакампициллин гидрохлорида, теофиллин или ацетилсалициловую кислоту смешивают с веществом для регулирования высвобождения активного вещества — сахарозой, глюкозой, фруктозой, ксилитом, сорбитом или смесью с маннитолом, глицерином, сорбитом, в определенном количестве, предварительно растворенным в воде 14 табл.

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается способа изготовления средств для перорального введения.

Целью изобретения является повышение устойчивости целевого продукта.

Пример 1. 100 г безводного порошка содержат, г: бакампициллин гидрохлорида, в виде микрокапсул этилцеллюлозы (70% лекарственного препарата) 5,61; бикарбонат натрия 0,83; маннитол 9,35; сахароза 83,1.

Бикарбонат натрия, маннитол и сахарозу подвергают предварительному перемешиванию перед добавлением микрокапсул. Окончательное перемешивание производят в химическом стакане. Полученная смесь содержит 46 мас.% (массовая субстрация, регулирующая процесс выделения), 4,81 г порошка добавляют к 5 мл воды. Результаты приведены в табл. 1 и 2.

Утечку лекарственного препарата анализируют с помощью метода меркуриметрического титрования.

Пример 2. 25,8 г фармацевтической смеси содержат, г: бакампициллин гидрохлорид Eudragit<sup>®</sup> Е 100 микрокапсулы (64%) лекарственного препарата 0,80; фруктоза 18,75; вода 6,25.

Фруктозу растворяют в воде перед тем, как производят добавление микрокапсул.

Полученная смесь содержит 67,5% субстанций, контролирующих выделение лекарственных препаратов. Результаты приведены в табл. 3.

Пример 3. 31,3 г фармацевтической смеси содержат, г: теофиллин, этилцеллюлозные микрокапсулы (72% лекарственного препарата) 0,05, фруктоза 23,44 и вода 7,82, или сорбит 20,94 и вода 7,82.

Эти две смеси получены по примеру 2. Смеси содержат 75 и 72% субстанции соот-

(19) SU (11) 1722207 A3

ветственно, регулирующей выделение лекарственного препарата. Результаты сведены в табл.4.

**Пример 4.** 31,3 г фармацевтической смеси содержит, г: теofilлин, этилцеллюлозные микрокапсулы (72% лекарственного препарата) 0,05; сахара 9,38 и сорбит 9,38; сахара 9,38 и глицерин 9,38; глюкоза 9,38, фруктоза 9,38 и вода 12,5.

Эти три смеси получены по примеру 2.

Смеси содержат 60% субстанции, регулирующих выделение лекарственных препаратов. Результаты приведены в табл.5.

**Пример 5.** 75,1 фармацевтической смеси содержат, г: ацетилсалициловая кислота, микрокапсулы из фталата ацетата целлюлозы (69% лекарственного препарата) 0,1; сахара 48,75; фосфатный буферный раствор (рН 7,0) 26,25.

Сахарозу растворяют в фосфатном буферном растворе и затем производят добавление микрокапсул.

Полученная смесь содержит 65% субстанции, регулирующей выделение лекарственного препарата. Результаты сведены в табл.6.

**Пример 6.** Смеси, приведенные в табл.7, получают по примеру 1, причем смесь 1 содержит 44% субстанции, регулирующей выделение лекарственного препарата.

Выделение в воде микрокапсул аналогично приведенному в примере 1. Результаты испытаний приведены в табл.8.

**Пример 7.** Четыре различных микрокапсулы, покрытые этилцеллюлозой, подвергают суспендированию в сорбите, растворенном в воде, в соответствии со следующим составом: микрокапсулы 50 мг; сорбит 45,1 г; вода 19,3 г.

Полученная таким образом смесь содержит 70% субстанции, регулирующей выделение лекарственного препарата. Данные приведены в табл.9.

**Пример 8.** 0,2 г теofilлиновых микрокапсул, полученных в соответствии с примером 3, суспендируют в различных растворах сахара. Данные испытаний приведены в табл.10.

Таким образом представляется возможным ограничить утечку смеси только до нескольких процентов спустя период хранения, равный трем месяцам при комнатной температуре.

**Пример 9.** 65,4 г фармацевтической смеси содержат, г: теofilлиновые, воском покрытые, микрокапсулы (52% лекарственного препарата) 1, сорбит 45,1; вода 19,3.

Эту смесь готовят в соответствии с примером 3.

Смесь содержит 69% субстанции, регулирующей выделение лекарственного препарата. Данные испытаний приведены в табл.11.

**Пример 10.** 26,31 г фармацевтической смеси содержат: прохлорперазин, покрытый воском, в виде микрокапсул (3,4% лекарственного препарата) 10 мг; сорбит 18 г; вода 8,3 г.

Эту смесь получают в соответствии с примером 3. Смесь содержит 70% субстанции, регулирующей выделение лекарственного препарата. Данные испытаний приведены в табл.12.

**Пример 11.** 27,15 г фармацевтической смеси содержит, г: теofilлиновые микрокапсулы, покрытые этилцеллюлозой (72% лекарственного препарата) 0,15; полиэтиленгликоль (карбовакс-400) 20,25; вода 6,75.

Полиэтиленгликоль перемешивают с водой и затем производят добавление микрокапсул. Полученная смесь содержит 75% субстанции, регулирующей выделение лекарственного препарата. Утечка составляет 2,4% за 15 дней. Данные касающиеся выделения в воде, указаны в примере 3.

**Пример 12.** 13,877 г фармацевтической смеси содержат: эритромицин, микрокапсулы, покрытые фталатом ацетата целлюлозы (57% лекарственного препарата) 0,877 мг; фруктоза 9,75 г; вода 3,25 г.

Полученные микрокапсулы добавляют к раствору фруктозы в воде. Полученная смесь содержит 71% субстанции, контролирующей выделение лекарственного препарата. Данные испытаний сведены в табл.13.

Изучение процесса выделения.

Микрокапсулы суспендируют в 75%-ном растворе субстанции, регулирующей выделение лекарственного препарата. Спустя два или три дня хранения микрокапсулы подвергают отфильтровыванию и производят измерение выделения лекарственного препарата.

Микрокапсулы помещают в химический стакан, содержащий либо желудочный сок (смоделированный), либо кишечную (межклеточную) жидкость (смоделированную) при 37°C с тем, чтобы смоделировать ситуацию, проходящую в живом организме. Процесс проводят при перемешивании со скоростью 30 об/мин. Образцы выведены спустя определенные периоды времени и подвергаются анализу на содержание лекарственного препарата с помощью метода спектрометрии. Полученные результаты указывают время, в течение которого происходит выделение 50, 70 и 90% от общего количества лекарственного препарата, содержащегося в микрокапсулах (табл.14).

### Формула изобретения

Способ изготовления средства для перорального введения путем смешения инкапсулированного активного вещества с веществом для регулирования высвобождения активного вещества, отличающийся тем, что, с целью повышения устойчивости, в качестве активного вещества добавля-

ют инкапсулированные бакампициллин гидрохлорида или теофиллин, или ацетилсалициловую кислоту, а в качестве вещества для регулирования высвобождения активного вещества — сахарозу, глюкозу, фруктозу, ксилит, сорбит или смесь с маннитолом, глицерином, сорбитом, предварительно растворяя их в воде в количестве 60–90% от всей композиции

1

Таблица 1

Время, дни	Утечка, %
1	0,5
2	0,9
4	1,1
7	1,3
10	1,2

Таблица 2

Время, дни	Выделение в воде, %
0,042	60
0,084	90

Таблица 3

Время, ч	Утечка, %
2	Менее 0,2
0,008	50
0,05	90

Таблица 4

Время, дни	Утечка, %, смеси с	
	фруктозой	сорбитом
1	Менее 0,2	0,7
3	—	—
5	—	—
7	Менее 0,2	—
10	—	—
0,21	50*	—
0,33	90*	—

\* Данные выделения в воде в процентах

Таблица 5

Время, дни	Утечка, %, в смеси с		
	сахарозой и сорбитом	сахарозой и глицерином	глюкозой, фруктозой и водой
1	0,20	Менее 0,2	0,26
2	0,31	0,35	0,28
5	0,65	0,82	0,49
9	1,15	1,77	0,90
0,21	50*		
0,33	90*		

\* Данные выделения в воде в процентах.

Таблица 6

Время, дни	Выделение в фосфатном буферном растворе (рН 7,0), %
1	3,5*
0,008	50
0,017	90

\* Данные утечки в процентах.

Таблица 7

Компоненты	Содержание компонентов, т, в смеси		
	1	2	3
Бакампициллин гидрохлорида, микрокапсулы этилцеллюлоз (70% лекарственного препарата)	0,27	0,27	0,27
Бикарбонат натрия	0,40	0,40	—
Маннитол	0,45	—	—
Сахароза	4,0	—	—
Вода	5,0	5,0	5,0

Таблица 8

Время, дни	утечка, %, в смеси		
	1	2	3
1	0,5	85	100
2	0,9		
4	1,1		
7	1,3		
10	1,2		

Таблица 9

Микрокапсула	Содержание активного лекарствен- ного препара- та в мик- рокапсуле	Утечка в сорбитной суб- станции, регулирующей выделение лекарства		Выделение в воде	
		%	дни	%	ч
КСІ	86	16	21	56	3
Парацетаминифе- нон	91	19	21	35	1
Флуклосациллин	89	20	1	90	0,5
Феноксиметил пенициллина ка- лий	83	10	1	80	1

Таблица 10

Субстанция, регу- лирующая выделе- ние, %		Утечка, %	Время, дни
Ксилит	45	13	80
Глюкоза	50	17	
Сорбит	70	3	80
Фруктоза	75	3	80
Фруктоза-кси- лит	19-41	10	80
Фруктоза-кси- лит	38-28	6	80
Фруктоза-кси- лит	56-14	4	80

Таблица 11

Время, дни	Утечка, %
22	0,7
0 5	19*

\* Выделение в воде в процентах.

Таблица 12

Время, дни	Утечка, %
12	2,7
0 25	28*

\* Выделение в воде в процентах.

Таблица 13

Время, дни	Утечка, %
10	Менее 1
0.25	46*

\* Выделение в воде в процентах

Таблица 14

Выделе- ние, %	Смоделированный желу- дочный сок, ч		Смоделированная интен- стиальная жидкость, ч	
	Исходный	Спустя 3 дня	Исходная	Спустя 3 дня
50	4,2	4,4	3,7	4,4
70	5,7	5,8	5,5	6,6
90	6,2	6,4	7,5	8,3

5

10

15

20

25

Редактор И.Дербак

Составитель А.Модль  
Техред М.Моргентал

Корректор О.Ципле

Заказ 967

Тираж

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035, Москва Ж-35 Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101