



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

09 SU 1706373 A3

(51)5 A 61 K 9/22, 9/62

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 4355516/14
(86) РСУ/SE 86/00400 (10.09.86)
(22) 04.04.88
(31) 8504720-7
(32) 11.10.85
(33) SE
(46) 15.01.92. Бюл. № 2
(71) АктивСолагет Хессле (SE)
(72) Ларс-Эрик Давид Дахлиндер,
Джон Андерс Сандберг, Матс Ове Йоханс-
сон и Джон Альберт Шегрен (SE)
(53) 615.45 (088.8)
(56) Заявка Франции № 2534139,
кл. А 61 К 9/22, опублик. 13.04.84.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СРЕДСТВА С РЕГУ-
ЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ АКТИВНОГО
СОЕДИНЕНИЯ
(57) Изобретение относится к химико-
фармацевтической промышленности и

касается способов получения средства
с регулируемым высвобождением актив-
ного соединения. Цель - обеспечение
более ровного выделения целевого про-
дукта. Способ получения средства зак-
лючается в распылении нал сердцевин-
ной из двуокиси кремния или стекла
активного вещества в смеси этанола и
хлористого метилена, удалении раст-
ворителя и нанесении наружного слоя,
содержащего этилцеллюлозу, гидрокси-
пропилметилцеллюлозу, ацетилтрибутил-
цитрат или этилцеллюлозу и ацетилтри-
бутилцитрат, при этом в качестве ак-
тивного вещества используют метопро-
лолфумарат, или метопрололсукцинат,
или натриевую соль ампициллина.
4 табл.

Изобретение относится к химико-
фармацевтической промышленности, в
частности к способам получения сред-
ства с регулируемым высвобождением
активного соединения.

Цель изобретения - обеспечение
более ровного выделения целевого
продукта.

Пример 1. Сердцевины содер-
жат, г:

Метопрололфумарат	1440
Хлористый метилен	9618
Этанол (95%-ный)	3888
Двуокись кремния (0,15-0,25 мкм)	375
Полимерный слой содержит, г:	
Этилцеллюлоза	

(10 СП)	265,6
Оксипропилметил- целлюлоза	58,4
Ацетилтрибутилцит- рат	36,0
Хлористый метилен	6141
Изопропиловый спирт	1544

В грануляторе с псевдокипящим
слоем распыляют метопрололфумарат
над сердцевинами из двуокиси кремния
с использованием раствора в 95%-ном
спирте. На 400 г приготовленных та-
ким образом шариков (фракции 0,4 -
0,63 мм) наносят покрытие в виде
раствора полимера, содержащего этил-
целлюлозу (10 СП), оксипропилметил-
целлюлозу и ацетилтрибутилцитрат,

09 SU 1706373 A3

путем разбрызгивания раствора указанных веществ в хлористом метиле и изопропиловом спирте. Затем шариками, снабженными покрытиями, заполняют твердые желатиновые капсулы.

Примеры 2, 3 и 1⁶ (сравнительный).

Содержание компонентов в сердцевинах, г, по данным примерам приведено в табл.1.

Полимерный слой.

На 400 г гранул (фракции 0,4 - 0,5 мм) наносят покрытия с использованием композиции, которая включает, г:

Этилцеллюлоза (10 СП)	52,3
Ацетилтрибутилцитрат	8,6
Хлористый метилен	1111
Изопропиловый спирт	218

Опрыскивают метопрололсукцинатом сердцевинны из двуокиси кремния, стекла и хлористого натрия с использованием раствора в 95%-ном спирте и хлористом метиле. На отформованные таким образом шарики наносят покрытие с использованием полимерного раствора, содержащего этилцеллюлозу (10 СП) и ацетилтрибутилцитрат, растворенные в хлористом метиле и изопропиловом спирте, путем опрыскивания. Регулируемое и почти постоянное выделение активизирующего вещества достигается в том случае, когда это вещество наносят на двуокись кремния или стекло, тогда как при использовании сердцевинны из растворимого хлористого натрия начальная скорость выделения более высока (см. сравнительный пример 2¹, в котором в качестве материала сердцевинны используют растворимый хлористый калий).

Пример 2¹ (сравнительный). Сердцевинны содержат, г:

Метопрололсукцинат	2000
Хлористый калий (0,1-0,2 мм)	400
Хлористый метилен	13360
Этанол (95%-ный)	7900

Полимерный слой.

На 400 г гранул в соответствии со сравнительным примером 2¹ наносят покрытие с использованием композиции, включающей, г:

Этилцеллюлоза (10 СП)	135,3
Сополимер акриловой	

и метакриловой кислот с низким содержанием четвертичных аммониевых групп

5	Продукт Eudragit® RS	27,4
	Ацетилтрибутилцитрат	27,4
	Хлористый метилен	4469
10	Изопропиловый спирт	661

Гранулы приготавливают в соответствии с описанным в предыдущих примерах.

Примеры 4-6. Содержание компонентов в сердцевинах, г, по данным примерам приведено в табл.2.

Полимерный слой.

На 400 г гранул в соответствии с примерами 4-6 наносят покрытие с использованием композиций, содержание компонентов в которых, г, приведено в табл.3.

25 Препараты приготавливают в соответствии с описанным.

В табл. 4 представлены данные по выделению метопрололсукцината в течение 20 ч. Все препараты характеризуются регулируемым выделением лекарства в течение длительного периода времени.

Пример 7. Сердцевинны содержат, г:

35	Хлористый магний (гексагидрат)	1100
	Этанол (99,5%-ный)	6200
	Двуокись кремния (0,15-0,30 мм)	400

40 Полимерный слой содержит, г:

	Этилцеллюлоза (50 СП)	533
	Хлористый метилен	14107
	Изопропиловый спирт	5481

45 Опрыскивают хлористым магнием (MgCl₂) сердцевинны из двуокиси кремния с использованием раствора в 99,5%-ном этаноле. На 400 г отформованных таким образом шариков наносят покрытие из этилцеллюлозы (50 СП)

50 с использованием раствора в хлористом метиле и изопропиловом спирте, в результате чего получают гранулы, содержащие 347 мг/г MgCl₂. При испытании в лабораторных условиях было установлено, что количество выделившегося лекарства составило 38% по истечении 1 ч, 58% по истечении 2 ч и 82% по истечении 6 ч.

Пример 8. Сердцевины содержат, г:

Ампициллин	
(натриевая соль)	600
Этанол (95%-ный)	894
Очищенная вода	1020
Стекло (0,5 мм)	500
Полимерный слой содержит, г:	
Этилцеллюлоза	
(100 СП)	15
Хлористый метилен	600
Изопропиловый спирт	150

С использованием натриевой соли ампициллина опрыскивают сердцевины из стекла с помощью раствора в смеси этанола с водой. Затем на 500 г шариков с ампициллином (натриевая соль) наносят покрытие с использованием полимерного раствора этилцеллюлозы (100 СП) в хлористом метиле и изопропиловом спирте. При испытании в лабораторных условиях на растворимость было установлено, что шарики выделили 50% содержащегося лекарства по истечении 40 мин.

Пример 9. Сердцевины содержат, г:

Метопрололсукцинат	1440
Хлористый метилен	9678
Этанол (95%-ный)	3888
Двуокись кремния	
(0,15-0,25 мм)	375
Полимерный слой содержит, г:	
Этилцеллюлоза N-10	166,2
Оксипропилметилцеллюлоза	39,0
Ацетилтрибутилцитрат	22,8
Хлористый метилен	3889
Изопропиловый спирт	978
Добавки для таблеток, г:	
Микрокристаллическая целлюлоза	429,3
Кукурузный крахмал	67,1
Порошкообразная лактоза	40,3
Поливидон	55,5
Очищенная вода	314,7
Стеарат магния	1,2
Покрытия, наносимые на таблетки (12500 шт.), г:	
Оксипропилметилцеллюлоза (6 СП)	259,6
Полиэтиленгликоль, 6000	39,9
Пигментная двуокись титана	39,9

Очищенная вода 1356
Паравин 1,6

Метопрололсукцинатом опрыскивают сердцевины из двуокиси кремния в соответствии со способом, описанным в предыдущих примерах. На 400 г приготовленных таким образом шариков (фракции 0,4-0,63 мм) наносят покрытие с использованием описанного полимерного раствора. Снабженные покрытиями шарики с метопрололсукцинатом смешивают с добавками в равных пропорциях, а после добавления стеарата магния, 0,1%, смесь высушивают и подвергают прессованию в таблетки. Затем на эти таблетки наносят покрытие в резервуаре для нанесения покрытия с использованием описанного полимерного раствора.

Очень мелкие частицы (0,15-0,25 мм) из плотной двуокиси кремния, используемой в качестве материала сердцевин, обуславливают высокое содержание лекарства в мелких отформованных шариках (0,4-0,63 мм), что позволяет уменьшить размер готового препарата.

Одинаковую дозу 190 мг метопрололсукцината (эквивалентную 200 г метопрололтарtrate) в препарате с регулируемым выделением в соответствии с изобретением вводили 10 здоровым мужчинам. Концентрацию метопролола в плазме крови сопоставляли с концентрациями в плазме после одинарной дозы в таблетке с постоянным выделением (Durules®), основанной на неразтворимой матрице, содержащей 200 мг метопрололтарtrate. Препарат по изобретению обеспечивает почти постоянный профиль концентрации в плазме крови метопролола, тогда как магричная таблетка характеризуется высоким пиком концентрации в плазме в течение первых часов после введения в организм.

Полученные предлагаемым способом композиции обеспечивают регулируемое и более ровное выделение по сравнению со средством, полученным известным способом.

Формула изобретения

Способ получения средства с регулируемым высвобождением активного соединения путем нанесения на сердцевину активного соединения и наружного слоя, отличающийся тем,

тем, что, с целью обеспечения более ровного выделения целевого продукта, в качестве активного вещества используют метопрололфумарат, или метопрололсукцинат, или натриевую соль ампициллина, растворенные в смеси этанола и хлористого метилена, наносят на сердцевину из двуокиси кремния размером 0,1-0,25 мм или из

5

стекла размером 0,2 мм, затем растворитель удаляют сушкой, после нанесения активного вещества получают гранулы размером 0,4-0,63 мм, на которые наносят наружный слой, содержащий этилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ацетилтрибутилцитрат или этилцеллюлозу и ацетилтрибутилцитрат.

10

Т а б л и ц а 1

Компоненты	Пример		
	2	3	1' (сравнительный)
Метопрололсукцинат	1440	1440	1440
Хлористый метилен	9618	9618	9618
Этанол (95%-ный)	3888	3888	3888
Двуокись кремния (0,15 - 0,25 мм)	375	-	-
Стекло (0,2 мм)	-	375	-
Хлорид натрия (0,15-0,25 мм)	-	-	375

Т а б л и ц а 2

Компоненты	Пример		
	4	5	6
Метопрололсукцинат	1440	1440	1440
Хлористый метилен	9618	9618	9618
Этанол (95%-ный)	3888	3888	3888
Двуокись кремния (0,15 - 0,2 мм)	375	-	-
Двуокись кремния (0,25 - 0,3 мм)	-	375	-
Двуокись кремния (0,4 - 0,5 мм)	-	-	375

Т а б л и ц а 3

Компоненты	Гранулят в соответствии с примером		
	4	5	6
Этилцеллюлоза (10 СП)	187,2	144,0	92,2
Оксипропилметилцеллюлоза	46,8	36,0	23,0
Ацетилтрибутилцитрат	26,0	20,0	12,8
Хлористый метилен	4428	3408	2168
Изопропиловый спирт	1114	858	546

Т а б л и ц а 4

Совокупное выделение в лабораторных условиях метопролола в фосфатном буфере при pH 6,8.

Методика: прибор № 11 фармакопей США, лопасть со скоростью вращения 100 об/мин

Пример	Материал сердцевины	Концентрация метопролола в шариках, мг/г	Выделение, %, по времени, ч											
			1	2	3	4	6	8	10	12	14	16	18	20
1	SiO ₂	434	1	2	5	11	25	38	52	62	69	74	78	81
2	SiO ₂	703	9	15	22	27	38	47	56	64	71	78	84	88
3	Стекло	688	12	20	28	34	45	55	63	71	77	84	89	92
1' (сравнительный)	NaCl	686	5	32	51	65	81	89	93	96	98	99	100	100
2' (сравнительный)	KCl	619	8	23	32	40	53	63	73	79	84	87	88	92
4	SiO ₂	513	1	2	3	8	21	34	48	61	72	80	84	88
5	SiO ₂	565	1	2	4	8	19	29	40	51	62	71	78	83
6	SiO ₂	620	4	8	12	17	28	37	46	54	62	68	74	79
9	SiO ₂	533	7	13	18	23	33	43	52	61	69	76	82	86

Составитель А. Молль

Редактор А. Огар

Техред М. Дидык

Корректор А. Обручар

Заказ 206

Тираж

Подписное

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

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

