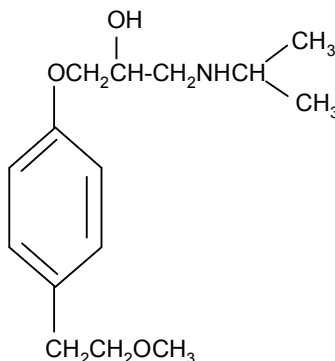


Предметом изобретения является новый фармацевтический препарат с регулируемым высвобождением метопролола для лечения нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы.

Метопролол, имеющий структурную формулу:



известен, например, из Патента ДЕ-2 106209. Этот лекарственный препарат, который является антагонистом бета-адреноцептора, предпочтительно использовался в виде соли, например тартрата.

Метопролол блокирует адренергическую стимуляцию сердца и таким образом сокращает потребность в кислороде сердечной ткани. Очевидно этим объясняется благоприятное воздействие в случае стенокардии и кардиозащитное действие в случае инфаркта миокарда. Кроме того, метопролол нормализует кровяное давление у большой части больных, страдающих артериальной гипертонией, что, вероятно, является следствием дополнительного действия по регулированию периферического сопротивления кровотоку.

Больным, страдающим нарушениями деятельности сердечно-сосудистой системы, желательно иметь постоянную концентрацию введенного лекарственного препарата в крови. Таким образом, благоприятный эффект имеет регулируемое высвобождение лекарственного препарата в течение длительного периода времени. В соответствии с обычным курсом лечения больным прописывают одну быстрорастворимую таблетку два раза в день. Это ведет к изменению концентрации с высокими пиковыми значениями и спадами на протяжении дня.

С целью введения один раз в день метопролол заключали в таблетки нерастворимого матричного типа с регулируемым высвобождением, например, дурулес[®]. Однако высвобождение лекарственного препарата из матричных таблеток является неудовлетворительным, так как примерно 50% дозы высвобождается в течение нескольких часов после введения. Поэтому возникло требование найти способ получения лекарственного препарата, характеризующегося более постоянным регулируемым высвобождением активного компонента в течение примерно 20 - 24 ч, в результате чего будет достигнута более равномерная концентрация в крови и эффективные профили воздействия на протяжении всего периода воздействия введенной дозы.

Для достижения регулируемого высвобождения, например, метопролола, вводимого один раз в день, может использоваться несущая система для лекарственного препарата, именуемая орос[®]. Орос[®] является одноэлементной системой, состоящей из осмотически активного ядра, включающего в основном вещество лекарственного препарата, окруженное полупроницаемой мембраной, в которой делается одно маленькое отверстие. Высвобождение лекарственного препарата из этой системы остается постоянным до тех пор, пока на мембрану воздействует постоянное осмотическое давление. 50 - 60% общего содержания лекарственного препарата высвобождается с постоянной скоростью [1].

В Патенте SE-A-840085 был предложен способ получения продукта с кишечным покрытием, содержащего, например метопролол, и с медленным высвобождением активного соединения вблизи толстой кишки. Такой препарат не обеспечивает постоянного и медленного высвобождения метопролола независимо от показателя pH, что характерно для препарата в соответствии с этим изобретением.

Препараты в виде депо, содержащие большое число элементов меньшего размера, также известны, например, из Патента EP 0013263. В этом патенте описываются нейтральные в фармацевтическом отношении ядра, покрытые активным соединением. Эти ядра изготавливаются из растворимого материала, например лактозы.

Препарат в виде депо, включающий большое число маленьких элементов, обладает преимуществами в том отношении, что каждый элемент высвобождает лекарственный препарат с регулируемой скоростью, что не свойственно препарату в виде депо, состоящему из одного элемента, например матричной таблетки или таблетки, окруженной покрытием, которое регулирует высвобождение лекарственного препарата. Например, можно добиться воспроизводимого вывода элементов из желудка, когда используемые частицы меньше 1 - 2 мм. См. Богентофт К. и др. "Влияние пищи на поглощение ацетилсалициловой кислоты из дозированных форм с кишечным покрытием". "Европейский журнал клинической фармакологии", 1978, с.351 - 355. Дисперсия на большой площади желудочно-кишечного тракта обеспечивает более воспроизводимое общее время прохождения, что создает преимущество для поглощения. Кроме того, многоэлементный препарат предпочтителен по сравнению с одноэлементным препаратом, так как введенная доза распределяется в кишечнике. Опасность местного раздражения и накопления нескольких доз вследствие сужения пищеварительного тракта также значительно ниже.

Еще одним преимуществом многоэлементного препарата является то, что его можно разделить на меньшие порции, обладающие теми же свойствами поглощения. Это позволяет достичь большей гибкости при выборе размера дозы.

Задачей настоящего изобретения является разработка многоэлементного препарата для лечения сердечно-сосудистых заболеваний с регулируемой скоростью высвобождения активного компонента, фактически независимого от pH.

Поставленная задача решается за счет того, что предлагаемая твердая лекарственная форма с регулируемым высвобождением активного начала, включает ядро, содержащее метопролол и оболочку и в соответствии с изобретением форма имеет регулируемую скорость высвобождения активного начала в течение не менее 15 часов и форма состоит из множества шариков размером 0,25 - 2 мм, ядра которых в количестве не менее 95 мас.% содержат метопролол в виде соли, растворимость которой в воде при 25°C составляет менее 600 мг/мл, причем по меньшей мере 75% дозы метопролола высвобождается в течение 20 часов и по меньшей мере 50% дозы метопролола высвобождается со скоростью 3-7 мас.% в час, а на каждый шарик нанесена полимерная оболочка.

В результате создания препарата, содержащего большое число маленьких плотных частиц, включающих соль метопролола в качестве основного растворимого компонента и покрытых полимерной мембраной, включающей производные целлюлозы без протолизируемых групп, стало возможным получение препарата, обладающего регулируемой скоростью высвобождения метопролола, фактически независимой от показателя pH, на протяжении 16 - 24 часов.

Маленькие частицы, шарики, содержащие метопролол, имеют размер 0,25 - 2 мм, предпочтительно 0,35 - 1,0 мм.

Эти шарики могут состоять из одного метопролола или могут включать нерастворимые ядра, покрытые метопрололом. Эти шарики характеризуются очень высоким содержанием метопролола, предпочтительно 95-100 мас.% растворимой части шариков. Нерастворимые ядра имеют размер 0,1 - 1,0 мм, предпочтительно 0,15 - 0,3 мм. Примерами нерастворимых ядер в соответствии с этим изобретением могут служить двуокись кремния и маленькие частицы стекла.

Шарики в соответствии с этим изобретением являются плотными, что означает, что их пористость, составляет менее 15%.

Как видно из фиг. 1, новый препарат отличается тем, что по меньшей мере 75% метопролола высвобождается в течение 20 ч и по меньшей мере 50% дозы метопролола высвобождается со скоростью 3-7 мас.% в 1 ч.

Метопролол, используемый в этом препарате, может иметь форму рацемата или одного из энантиомеров, а именно s-изомера (предпочтительно концентрация s-изомера должна составлять по крайней мере 95% по отношению к R-форме).

Приемлемые растворимые соли метопролола характеризуются растворимостью менее 600 мг/мл в воде при температуре 25°C, предпочтительно 30 - 600 мг/мл в воде при температуре 25°C. Примерами приемлемых солей являются соли, образуемые из органических карбоновых кислот, предпочтительно с низким молекулярным весом. Особое предпочтение отдается сукцинату, фумарату или бензоату рацемического метопролола и бензоату или сорбату s-энантиомера метопролола.

Сильно растворимые соли, например тарترات, хлоргидрат, являются менее приемлемыми для осуществления настоящего изобретения.

Примерами приемлемых полимерных материалов являются этилцеллюлоза или смесь этилцеллюлозы с окипропилметилцеллюлозой, окипропилцеллюлозой, эудрагит RL или эудрагит RS.

Этилцеллюлоза выпускается в виде вариантов с различными степенями вязкости. В соответствии с этим изобретением необходимо использовать этилцеллюлозу, имеющую вязкость в интервале 10-50 сП, но также могут применяться другие типы этилцеллюлозы.

Эудрагит® представляет фирменное название ряда пленкопокрывающих веществ на основе полиакрилата, выпускаемых фирмой "Рем фарма". Эудрагиты RL и RS представляют сополимеры, синтезированные из сложных эфиров акриловой и метакриловой кислоты с низким содержанием групп четвертичного аммония. Молярное отношение этих аммониевых групп к остаточным нейтральным сложным эфирам метакриловой кислоты составляет 1:20 для эудрагита RL и 1:40 для эудрагита RS, что приводит к различным характеристикам проницаемости.

В полимерный слой могут добавляться пластификаторы и/или пигменты с целью улучшения технических свойств слоя или изменения проницаемости покрытия. Примерами приемлемых пластификаторов могут служить эфиры лимонной кислоты, ацетилированные моноглицериды и триацетат глицерина, при этом особое предпочтение отдается ацетилтрибутилцитрату.

Полимерная мембрана изготавливается из одного или нескольких полимеров и обладает фактически независимыми от показателя pH характеристиками проницаемости в диапазоне показателей pH 1,8 - 8,0.

Каждый покрытый шарик метопролола в соответствии с этим изобретением образует отдельный элемент с регулируемым высвобождением, который высвобождает лекарственный препарат с заранее определенной скоростью. Поэтому шарики с покрытием в соответствии с этим изобретением делают возможным изготoвление и введение препарата в различных дозированных формах. Они могут быть заключены, например, в твердые желатиновые капсулы или саше либо спрессованы в таблетки, при этом они по-прежнему обеспечивают желаемый профиль концентрации в плазме и длительность воздействия.

В тех случаях, когда маленькие покрытые частицы метопролола таблетируются, их смешивают с добавками, например микрокристаллической целлюлозой, такой как авицел®, которая улучшает свойства таб-

летирования и облегчает процесс расщепления таблетки, в результате которого высвобождаются отдельные шарики.

Это изобретение делает возможным изготовление фармацевтических дозированных форм, которые могут назначаться один раз в день и создавать при этом почти постоянную концентрацию лекарственного препарата в крови на протяжении всего интервала действия дозы до введения следующей дозы.

Способ изготовления препарата с регулируемым высвобождением представляет еще один аспект этого изобретения. После первоначального формования шариков, содержащих метопролол, полученные шарики покрывают полимерным слоем, описанным в примерах. Полимерную смесь растворяют в таком органическом растворителе, как этанол, изопропиловый спирт и/или метиленхлорид. Напыление можно осуществлять в ванне для нанесения покрытия, но предпочтительно этот процесс осуществляется в псевдооживленном слое. Этилцеллюлоза также может наноситься из водной дисперсии (латекс).

Препарат, полученный в соответствии с этим изобретением, оказывается особенно эффективным при лечении нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, и способ лечения таких состояний представляет еще один аспект этого изобретения (масса компонентов в примерах 1-5 дана в граммах).

Пример 1.

Фумарат метопролола	1440		
Метиленхлорид		9618	
Этанол 95%-ный		3888	
SiO ₂ (0,15- 0,25)		375	
Полимерный слой:			
Этилцеллюлоза с вязкостью 10 сП			265,6
Оксипропилметилцеллюлоза	58,4		
Ацетилтрибутилцитрат	36,0		
Метиленхлорид		6141	
Изопропиловый спирт	1544		

В грануляторе с псевдооживленным слоем фумарат метопролола напыляли на ядра из двуокиси кремния из раствора 95%-ного метанола. 40 г полученных таким образом шариков (гранул) (фракция 0,4 - 0,63 мм) покрывали полимерным слоем, содержащим этилцеллюлозу с вязкостью 10 сП, оксипропилметилцеллюлозу и ацетилтрибутилцитрат, путем распыления раствора указанных веществ в метиленхлориде и изопропиловом спирте. Шарики с нанесенным покрытием затем помещали в твердые желатиновые капсулы.

Пример 2.

Сукцинат метопролола	1440		
Метиленхлорид		9618	
Этанол 95%-ным	3888		
SiO ₂ (0,15 - 0,25 мм)	375		
Полимерный слой			
Этилцеллюлоза с вязкостью 50 сП			168,1
Оксипропилметилцеллюлоза	36,9		
Ацетилтрибутилцитрат	22,8		
Метиленхлорид		4167	
Изопропиловый спирт	815		
Добавки для таблеток:			
Микрокристаллическая целлюлоза			470,3
Кукурузный крахмал	117,6		
Картофельный крахмал	10,6		
Очищенная вода	342,2		
Стеарат магния		1,2	

Сукцинат метопролола напыляли на ядра из двуокиси кремния в соответствии со способом, описанным в примере 1. 400 г образованных таким образом гранул покрывали полимерной пленкой, содержащей этилцеллюлозу с вязкостью 50 сП, оксипропилметилцеллюлозу и ацетилтрибутилцитрат. Дополнительная масса для таблеток была получена путем мокрой грануляции сухой смеси микрокристаллической целлюлозы и кукурузного крахмала с водным раствором картофельного крахмала в планетарной мешалке. Равные количества (600 г) активных и дополнительных гранул в конечном счете смешивали со стеаратом магния 0,1% и прессовали в таблетки.

Пример 3.

100% сукцинат метопролола в форме плотных сферических гранул со средним размером частиц 0,42 мм. 400 г представленных выше гранул сукцината метопролола с частицами менее 0,63 мм покрывали смесью следующих веществ:

Этилцеллюлоза с вязкостью 10 сП			177,1
Оксипропилметилцеллюлоза	38,9		
Ацетилтрибутилцитрат	24,0		
Метиленхлорид		4094	

Изопропиловый спирт 1029

Из полученных шариков формовали фармацевтические препараты в соответствии с описанными выше способами.

Пример 4.

Сукцинат метопролола	1440		
Метиленхлорид		9618	
Этанол 95%-ный		3888	
SiO ₂ (0,15-0,25 мм)	375		
Полимерный слой:			
Этилцеллюлоза N-10		166,2	
Оксипропилметилцеллюлоза	39,0		
Ацетилтрибутилцитрат		22,8	
Метиленхлорид		3889	
Изопропиловый спирт	978		
Добавки для таблеток:			
Микrokристаллическая целлюлоза			429,3
Кукурузный крахмал		67,1	
Порошкообразная лактоза	40,3		
Поливидон			55,5
Очищенная вода		314,7	
Стеарат магния		1,2	
Покрывание для таблеток (12500 таблеток)			
Оксипропилметилцеллюлоза	159,6		
Полиэтиленгликоль 6000	39,9		
Цветная двуокись титана	39,9		
Очищенная вода		1356	
Специальный парафин	1,6		

Сукцинат метопролола напыляли на ядра из двуокиси кремния в соответствии со способом, описанным в приведенных выше примерах 1 и 2. 400 г полученных таким образом шариков (фракция 0,4 - 0,63 мм) покрывали полимерной смесью, также описанной выше. Полученные шарики с покрытием из сукцината метопролола смешивали с добавками в равных частях и после добавления 0,1 % стеарата магния сухую смесь прессовали в таблетки. И, наконец, на эти таблетки наносили покрытие в ванне для нанесения покрытия с помощью способа, описанного выше.

Пример 5.

S-энантиомерный сорбат метопролола в форме плотных сферических гранул фракции 0,4 - 0,63 мм.

40 г представленных выше гранул сорбата метопролола с размером частиц менее 0,63 мм вместе с 360 г идеальных гранул с размером частиц в интервале 0,75- 1,0 мм покрывали смесью следующих веществ:

Этилцеллюлоза с вязкостью 10 сП		51,7	
Оксипропилметилцеллюлоза	11,3		
Ацетилтрибутилцитрат		7,0	
Метиленхлорид		1194	
Изопропиловый спирт	300		

Из полученных шариков формовали фармацевтические препараты в соответствии с описанными выше способами.

Биофармацевтические исследования.

Концентрации метопролола в плазме после введения одной дозы препарата с регулируемым высвобождением, содержащим 190 мг сукцината метопролола в соответствии с примером 4 описания изобретения, и концентрации в плазме после введения одной дозы препарата дурулес®, содержащего 200 мг тартрата метопролола, показаны на прилагаемой фиг. 2. 190 мг соли янтарной кислоты эквивалентны 200 мг тартрата метопролола. Сравнение производилось у 10 человек. Каждый результат представляет средние данные, полученные у 10 испытуемых. Как видно, препарат в соответствии с этим изобретением позволяет получить почти постоянную концентрацию метопролола на протяжении более 20 ч, в то время как нерастворимый матричный препарат создает нежелательную высокую концентрацию в плазме в течение первых часов после введения препарата.

Уменьшение частоты ударов сердца при физической нагрузке.

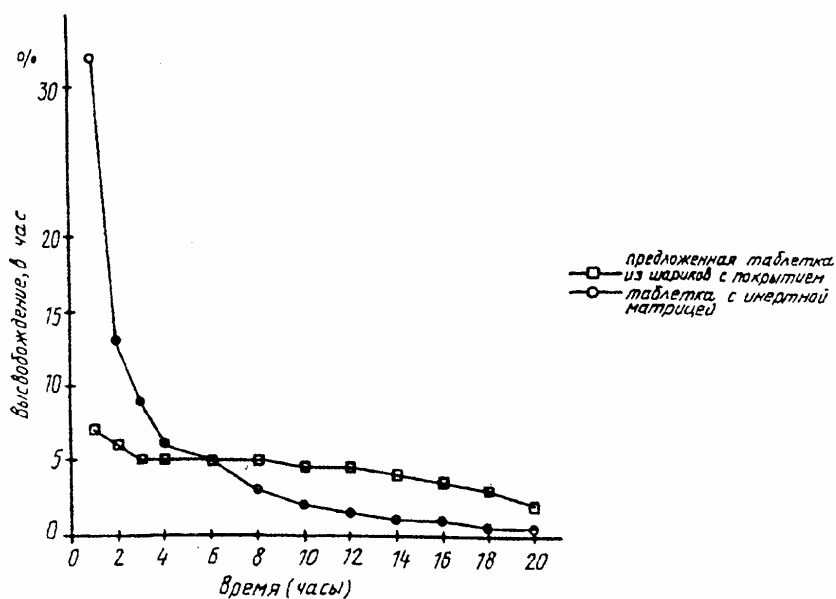
12 испытуемым давали обычную таблетку, содержащую 100 мг тартрата метопролола, один раз в день, после чего частоту ударов сердца при физической нагрузке на пятый день лечения измеряли и сравнивали с уменьшением частоты ударов сердца при физической нагрузке на пятый день лечения у испытуемых, которым давали препарат с регулируемым высвобождением в соответствии с примером 4 этого изобретения, содержащий 95 мг сукцината метопролола (что эквивалентно 100 мг тартрата метопролола). Уменьшение частоты ударов сердца проиллюстрировано на фиг. 3. Как видно, препарат по изобретению обеспечивает равномерное фармакодинамическое действие в течение 24 ч.

Лучшим вариантом осуществления этого изобретения в настоящее время считается пример 4.

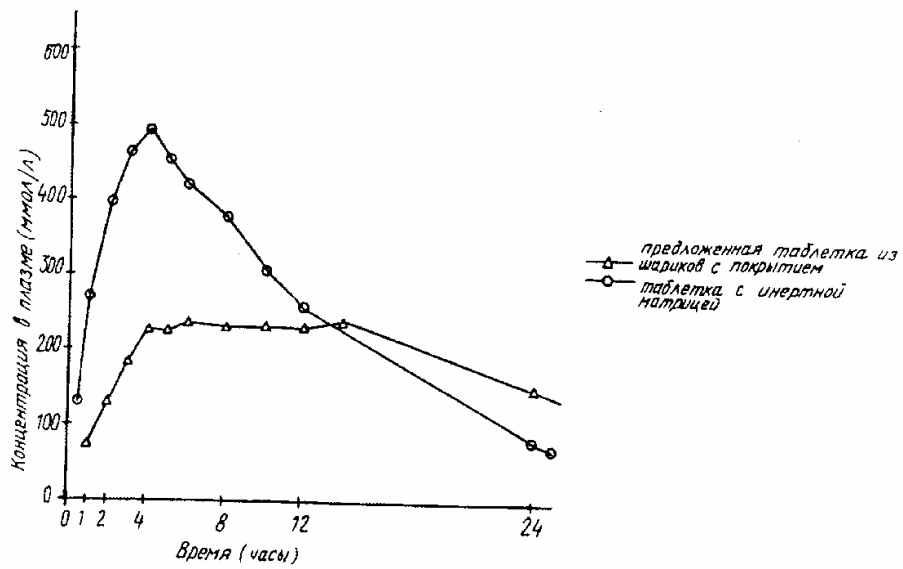
В таблице иллюстрируется высвобождение метопролола из составов по примерам 1 - 4 в лабораторных условиях. Из таблицы видно, что по крайней мере 50% дозы метопролола высвобождается со скоростью, составляющей 3-7 мас.% в 1 ч.

Совокупное растворение метопролола в буферном растворе фосфата с показателем pH 6,8.
Метод: аппарат с лопастью, вращающейся со скоростью 100 оборотов в минуту

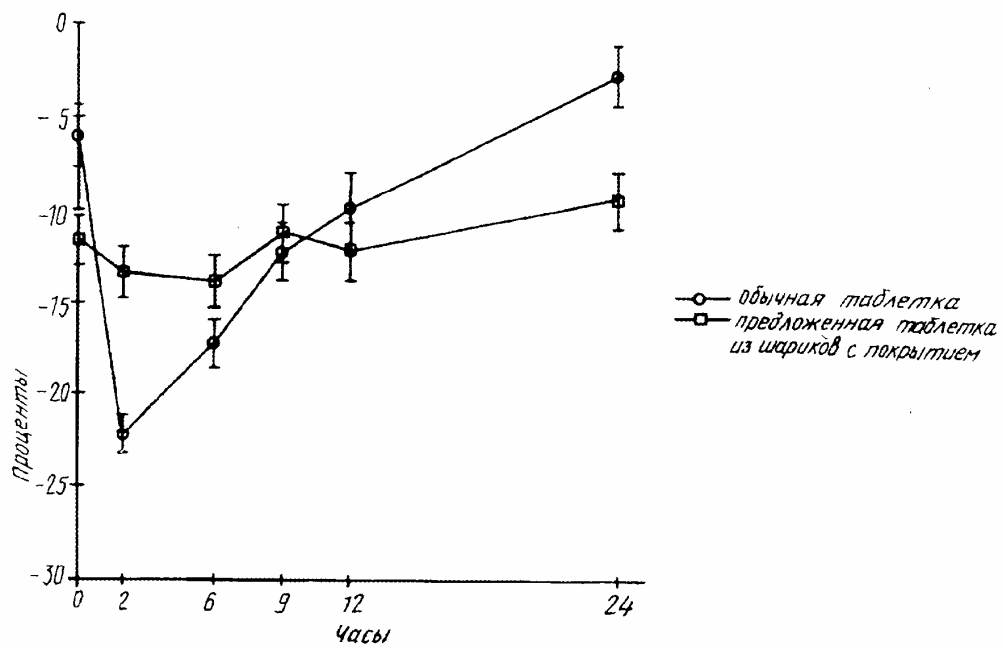
При- мер, №	Препарат	Процент высвобождения в течение периода времени (часы)											
		1	2	3	4	6	8	10	12	14	16	18	20
1	Капсула	1	2	5	11	25	39	52	62	69	74	78	81
2	Таблетка	7	11	16	19	29	40	50	59	68	76	82	86
3	Капсула	3	7	12	17	27	37	44	52	60	67	74	80
4	Таблетка	7	13	18	23	33	43	52	61	69	76	82	86
5	Капсула	4	-	-	21	-	47	-	67	-	80	-	88



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

Тираж 50 екз.

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