



УКРАЇНА

09) U A o,» 13209 «з, CI

(5i)5 C 08 L 1/28//A 61 K 31/00

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТВЕРДОЇ ДИСПЕРСНОЇ КОМПОЗИЦІЇ

1

(20)94322240,28.09.93

(21)4202275/SU

(22)01.04.87

(24)28.02.97

(31)8608080

(32)02.04.86

(33) GB

(46)28 02.97. Бюл. Кк 1

(56) Тенцова А.И. и др. Твердые дисперсные системы в фармации. - Фармация, № 2, 1981. с. 65 (прототип).

(72) Есіо УедафР), Фуміо Сімое (JP), Яцуо Сімазакі (JP), Казутаке Кадо (JP), Тосіясу Хонбо(JP)

(73) Фудзісава Фармасьютікал Ко. Лтд (JP)

(57) 1. Способ получения твердой дисперсной композиции, включающий смешение водорастворимого целлюлозного полимера с биологически активным соединением в органическом растворителе с последующим удалением растворителя и измельчением смеси, отличающийся тем, что в качестве водорастворимого целлюлозного полимера используют гидроксипропилметилцеллюлозу, в качестве биологически активного соединения - 17-аллил-1,14-дигидрокси-12[2-(4-гидрокси-3-метоксициклогексил)-1-метилви-

нил}-23, 25-диметокси-13,19,21,27-тетраметил-11,28-диокса-4-азатрицикло-{22.3.1.0⁴ Воктакоз-18-ен-2,3,10,16-тетраон (соединение FR-900506), при массовом соотношении гидроксипропилметилцеллюлозы и указанного соединения 0,5-5,0¹1,0, и смешение осуществляют введением гидроксипропилметилцеллюлозы в раствор указанного соединения в органическом растворителе.

2. Способ по п. 1, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что в суспензию, полученную после введения гидроксипропилметилцеллюлозы в раствор соединения вводят наполнитель, например, лактозу и/или дезинтегрирующий агент, например, Na-соль кроскармеллозы.

3. Способ по п. 1, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что в суспензию, полученную после введения гидроксипропилметилцеллюлозы в раствор соединения вводят органический растворитель до получения раствора.

4. Способ по п. 3, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что в полученном растворе суспендируют наполнитель, например, лактозу и/или дезинтегрирующий агент, например, Na-соль кроскармеллозы.

У

Ю

О

Изобретение относится к получению биологически активной полимерной композиции, конкретно к получению твердой дисперсной композиции, содержащей 17-аллил-1.14-диокси-12-{2-(4-окси-3-метокси-циклогексил)-1-метилвинил}-23,25-ди-метокси-13,19,21,27-тетрамети/И 1,28-диокса-4-азатрицикло (22.3.1.0⁴ ^ октакозг18-ен-2.3.10,16-тетраон (соединение FR-900506) и водорастворимый полимер.

Композиция, обладающая иммунодепрессивной активностью, может быть использована в медицине.

Целью изобретения является повышение композиции, обладающей иммунодепрессивной активностью, образующей стабильные при хранении растворы.

Указанная цель достигается тем, что в способе получения твердой дисперсной

композиции, включающем смешение водорастворимого целлюлозного полимера с биологически активным соединением в органическом растворителе с последующим удалением растворителя, в качестве водорастворимого целлюлозного полимера используют гидроксипропилметилцеллюлозу, в качестве биологически активного соединения - 17-аллил-1Л4-дигидрокси-12-[2-(4-гидрокси-3-метоксициклогексил)-1-метилвинил]-диметокси-13,19,21,27-тетраметил, 11, 28-диокса-4-азатрицикло (22.3.1.0⁴⁹)-октакоз-18-ен-2,3-10-16-тетраон (соединение FR-900506), при массовом соотношении гидроксипропил-метилцеллюлозы и указанного соединения 0,5-5,0:1,0 и смешение осуществляют введением гидроксипропил-метилцеллюлозы в раствор указанного соединения в органическом растворителе.

При этом, в суспензию, полученную после введения гидроксипропилметилцеллюлозы в раствор соединения, может быть введен наполнитель, например лактоза, и/или дезинтегрирующий агент, например Na-соль кроскармеллозы.

В суспензию, полученную после введения гидроксипропилметилцеллюлозы в раствор соединения, может быть введен органический растворитель до получения раствора. В полученном растворе может быть дополнительно суспендирован наполнитель, например лактоза, и/или дезинтегрирующий агент например Na-соль кроскармеллозы.

В соответствии с твердой дисперсной композицией, по данному изобретению достигается сольюбилизация соединения FR-900506, и, следовательно, биоусвояемость соединения FR-900506 в теле человека может быть значительно улучшена.

Кроме того, в соответствии с данным изобретением соединение FR-900506 становится стабильным и может выделяться медленно, и, следовательно, это соединение может быть фармакологически активным в течение длительного времени в теле, а его токсичность может быть снижена.

Ниже даются более подробные разъяснения относительно твердой дисперсной композиции по данному изобретению.

Твердая дисперсная композиция соединения FR-900506 может быть получена обычным путем, например следующим образом:

(1) растворением соединения FR-900506 в органическом растворителе и

(2) добавлением водорастворимого полимера к результирующему раствору и,

(3) при необходимости, суспендированием добавок, таких как разбавители, диспергаторы и т. п. в результирующем растворе или суспензии, с последующим

(4) удалением органического растворителя из результирующей гомогенной суспензии обычным способом.

В том случае, если желательно получить более гомогенную твердую дисперсную композицию, сначала получают гомогенную суспензию по описанному выше способу (2), а затем проводят следующие операции;

(5) растворяют суспензию, полученную по описанному выше способу (2) в органическом растворителе и,

(6) при необходимости, суспендируют такие добавки, как разбавитель, диспергатор и т. п. в результирующем гомогенном растворе, после чего

(7) удаляют органический растворитель обычным способом.

Органические растворители, используемые в операции (1), не ограничены и могут являться любыми растворителями, способными растворять соединение FR-900506, такими как спирт (например метанол, этанол, пропанол, изопропиловый спирт и пр.), этилацетат, серный эфир и т. п., среди которых предпочтительными являются низкие спирты.

Водорастворимый полимер - оксипропилметилцеллюлозу, можно использовать при различной вязкости.

Необязательно используемые на стадиях (3) и (6) добавки могут быть обычными добавками, используемыми в области получения фармацевтических рецептур, такими как инертные разбавители (например лактоза, сахароза, крахмал, маннит и пр.) диспергаторы (например, Na-соль кроскармеллозы, кальцийкарбоксиметилцеллюлоза, оксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, натриевая соль гликолята крахмала, микрокристаллическая целлюлоза и пр.) и т. п., и эти разбавители и диспергаторы можно использовать одновременно или независимо друг от друга.

Количество добавок не ограничено и подходящее весовое отношение разбавителя или диспергатора к соединению FR-900506 может лежать в интервале от 0,1:1 до 20:1, предпочтительно от 0,5:1 до 5:1, более предпочтительно до 1:1 до 3:1

Органические растворители, используемые в операции, (5) не ограничены и являются любыми растворителями, способными растворять суспензию, полученную на предыдущей стадии (2), например, хлороформом, дихлорметаном и т. п.

Твердую дисперсную композицию по данному изобретению полученную вышеуказанным способом, можно использовать саму по себе как фармацевтическую рецептуру для орального введения, и можно пре-

вращать в различные дозированные формы, такие как порошки, мелкие гранулы таблетки, капсулы, препараты для инъекций и т. п., обычным способом. При желании, твердую дисперсную композицию можно использовать в смеси с обычными подкрашивающими и подслащивающими агентами, отдушками, разбавителями, lubricантами и т. п. (например, сахарозой, лактозой, крахмалом, кристаллической целлюлозой, синтетическим силикатом алюминия, стеаратом магния, тальком и пр.).

Твердая дисперсная композиция соединения FR-900506 и различные ее рецептуры, полученные возможным превращением указанной твердой дисперсной композиции в различные дозированные формы, как это указано выше, имеют заметно улучшенную стабильность и способность поглощаться в кровь по сравнению с кристаллами самого соединения FR-900506.

Для того, чтобы продемонстрировать полезные свойства твердой дисперсной композиции по данному изобретению, ниже представлены результаты испытаний, наряду с примерами получения композиции.

Как будет видно из нижеприведенных результатов твердая дисперсная композиция по данному изобретению обладает хорошей скоростью растворения и растворимостью, а также хорошей биодоступностью.

Данное изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Справочный пример 1.

Выделение *Streptomyces tsukubaensis* № 9993.

Streptomyces tsukubaensis № 9993 выделяют по методике разбавления с высеванием в чашку Петри, как это описывается ниже.

Приблизительно 1 г почвы, собранной в Toyosato-cho Tsukuba-gun, префектура Ibaraki (Япония), вносят в стерильную испытательную пробирку и доводят объем до 5 мл стерильной водой. Смесь перемешивают в течение 10 с с использованием автоматического контроля времени и выдерживают 10 мин. Супернатант последовательно разбавляют в 100 раз стерильной водой. Разбавленный раствор (0,1 мл) опрыскиванием наносят на агар Чапека, содержащий тиаминпдхлорид (сахароза 30 г, нитрат натрия 3 г, дикалийфосфат 1 г, сульфат магния 0,5 г, хлорид калия 0,5 г, сульфат двухвалентного железа 0,01 г, тиамин гидрохлорид 0,155 г, агар 20 г, водопроводная вода 1000 мл, pH 7,2) и находящийся в чашке Петри. Растущие колонии, появившиеся в чашке Петри после 21 дня инкубирования при 30°C, переносят на скошенный агар (агар с солодо-

во-дрожжевым экстрактом (ISP-среда 2) и культивируют 10 дней при 30°C. Среди выделенных колоний можно обнаружить *Streptomyces tsukubaensis* № 9993.

Ферментация.

Исходную среду для культивирования (100 мл), содержащую: глицерин (1%), кукурузный крахмал (1%), глюкозу (0,5%), муку из хлопковых семян (1%), экстракт кукурузы (0,5%), сухие дрожжи (0,5%) и карбонат кальция (0,2%) при pH 6,5 помещают в колбу Эрленмейера емкостью 500 мл и стерилизуют при 120°C 30 мин. В среду вносят образец культуры *Streptomyces tsukubaensis* № 9993 на скошенном агаре и культивируют при 30°C четыре дня. Результирующую культуру переносят в такую же среду для культивирования (20 л) в бродильный чан емкостью 30 л, заранее стерилизованный при 120°C в течение 30 мин. После инкубирования культуры при 30°C в течение 2 дней 16 л культуры вносят в ферментативную среду (1600 л), содержащую растворимый крахмал (4,5%), экстракт кукурузы (1%), сухие дрожжи (1%), карбонат кальция (0,1%) и Adekanol (противовспенивающий агент, торговое название, производство Asahi Denka Co.) (0,1%) при pH 6,8, в танке емкостью 2 т, заранее стерилизованный при 120°C 30 мин и проводят культивирование при 30°C 4 дня.

Выделение и очистка.

Полученный культуральный бульон фильтруют с помощью кизельгура (25 кг). Содержащий мицелий фильтрующий материал экстрагируют ацетоном (500 л) и получают 500 л экстракта. Ацетоновый экстракт мицелия и фильтрат (1350 л) соединяют и пропускают через колонку с неионной адсорбирующей смолой "Dialon" HP-20 (торговое название продукта фирмы Mitsubishi Chemical Industries Ltd (100 л)). После промывания водой (300 л) и 50%-ным водным ацетоном (300 л) проводят элюирования 75%-ным водным ацетоном. Элюат выпаривают при пониженном давлении и получают остаточную воду (300 л). Этот остаток экстрагируют этилацетатом (20 л) три раза. Этилацетатный экстракт концентрируют при пониженном давлении и получают маслянистый остаток. Маслянистый остаток смешивают с двумя весовыми частями кислого силикагеля (специальный силикагель марки 12 производства Fyff Devfson Co) и эту смесь суспендируют в этилацетате. После выпаривания растворителя результирующий сухой порошок подвергают колоночной хроматографии на этом же кислом силикагеле (8 л) в н-гексане. Колонку промывают н-гексаном (30 л) смесью н-гексана и этилацетата (4:1) по объему 30 л и этилацетатом (30 л). Фрак-

цим содержащие целевое соединение, собирают, концентрируют при пониженном давлении и получают маслянистый остаток. Маслянистый остаток смешивают с двумя весовыми частями кислого силикагеля и эту 5 смесь суспендируют в этилацетате. После выпариваний растворителя результирующий сухой порошок снова хроматографируют на кислом сияикагеле (3,5 л) н-гесаном. Колонку промывают н-гексаном (10 л), 10 смесью н-гексана и этилацетата (4:1 по объему 10 л) и этилацетатом (10 л). Фракции, содержащие целевое соединение" собирают, концентрируют под вакуумом и получают желтоватое масло. Маслянистый остаток 15 растворяют в смеси н-гексана и этилацетата (1:1 по общему, 300 мл) и подвергают колоночному хроматографированию на силика-геле (производство Merck Co, Ltd., 230-400 меш) (2 л) с той же самой системой раство- 20 рителей, Элюирование проводят смесью н-гексана и *эттацетата* (1:1 по объему, 10 л и 1:2 по объему, 6 л) и этилацетатом (6 л).

Фракции, содержащие целевое соедине- 25 ние собирают, концентрируют при пони- женком давлении и получают соединение FR-900506 в форме белого порошка (34 г). Этот белый порошок растворяют в ацето-нитриле и концентрируют при пониженном давлении. Этот концентрат хранят ночь при 30 5°C и получают призмы (22,7 г). Перекри- 30 сталлизацией из того же растворителя получают очищенное соединение FR-900506 (13,6 г) в виде бесцветных призм.

Спектр инфракрасного поглощения 35 Уснсмзмакс: 3680, 3580, 3520, 2930, 2870, 2830, 1745. 1720, 1700, 1645, 1450, 1380, 1350. 1330. 1310, 1285, 1170, 1135, 1090, 1050, 1030. 1000. 900. 960 (плечо). 918 см⁻¹.

П р и м е р 2.

Соединение FR 900506	1 г
Оксипропил метилцеллюлоза 2910 (TC-5R)	1 г
Лактоза	3 г
Всего	5 г 45

Соединение FR-900506 (1 г) растворяют в этаноле (10 мл), прибавляют оксипропил-метилцеллюлозу(1 г) и получают суспензию. В эту суспензию прибавляют дихлорметан (5 мл) и получают гомогенный раствор. Лак- 50 тозу (3 г) гомогенно суспендируют в этом растворе, после чего органический раство- ритель удаляют выпариванием. Результиру- ющий продукт сушат при пониженном давлении 10 ч, измельчают 2 мин на кофе- 55 молке и затем пропускают через сито (32 меш) и получают указанную выше твердую дисперсную композицию соединения FR-900506 (5 г).

П р и м е р 3.

Соединение FR-900506	1 г
Оксипропилметилцеллюлоза	1 г
Лактоза	2 г
Натриевая соль кроскар-меллозы	1 г
Всего	5 г

Соединение FR-900506 (1 г) растворяют в этаноле (10 мл), добавляют туда оксипропил-метилцеллюлозу (1 г) и получают суспензию. К этой суспензии прибавляют дихлорметан (5 мл) и получают гомогенный раствор. В этом растворе гомогенно суспендируют лактозу (2 г) и натриевую соль кроскармеллозы, после чего органический растворитель *удаляют* выпариванием. Оставшийся продукт сушат при пониженном давлении в течение 10 час. на вакуумной сушке, измельчают 2 мин на кофемолке и затем пропускают через сито (32 меш)с получением указанной выше твер- 40 дой дисперсной композиции соединения FR-900506 (5 г) П р и м е р 4.

Соединение FR-900506	1 г
Оксипропилметилцеллюлоза	1 г
Лактоза	1 г
Натриевая соль кроскар-меллозы	2 г
Всего	5 г

Указанную выше твердую дисперсную композицию соединения FR-900506 (5 г) получают аналогично примеру 3. П р и м е р 5.

Соединение FR-900506	1 г
Оксипропилметилцеллюлоза	1 г
Натриевая соль кроскар-меллозы	3 г
Всего	5 г

Соединение FR-900506 (1 г) растворяют в этаноле (10 мл), прибавляют туда оксипропилметилцеллюлозу (1 г) и получают суспен- 45 зию, К этой суспензии прибавляют дихлорметан (5 мл) и получают гомогенный раствор. Натриевую соль кроскармеллозы (3 г) гомогенно суспендируют в этом растворе и затем органический растворитель удаляют выпариванием. Оставшийся продукт сушат при пониженном давлении 10 ч, измельчают 2 мин на кофемолке и затем пропускают через сито 32 меш и получают твердую дис- персную композицию соединения- FR-900506 (5 г).

П р и м е р 6.

Соединение FR-900506 гидроксипро-пил метил целлюлоза

Твердые дисперсные композиции, со- держащие различные соотношения выше- указанных двух ингредиентов, получают так, как описывается ниже.

Методика.

Соединение FR-900506 (1 г) растворяют в этаноле (10 мл), прибавляют туда гидроксипропилметилцеллюлозу (0,5 г, 1 г, 3 г или 5 г) и получают суспензию. К этой суспензии 5 прибавляют дихлорметан (5 мл) и получают гомогенный раствор. Органический растворитель удаляют из раствора выпариванием, остаток сушат под вакуумом 10 ч. измельчают 2 мин в кофемолке, пропускают через сито (32 меш.) и получают указанную выше твердую дисперсную композицию со следующими соотношениями ингредиентов. Мас-совое отношение соединения FR-900506: гидроксипропилметилцеллюлоза равно 15 1:0,5, 1:1, 1:3 и 1:5. П р и м е р 7.

Соединение FR-900506	1 г	
Гидроксипропилметил- целлюлоза	1 г	20
Всего	2 г	

Соединение FR-900506 (1 г) растворяют в этаноле (10 мл), прибавляют туда оксипропилметилцеллюлозу (1 г) и получают суспензию. Органический растворитель удаляют 25 из суспензии, остаток сушат при пониженном давлении в течение 10 ч с помощью вакуумной сушилки, измельчают в кофемолке в течение 2 мин, а затем пропускают через сито (32 меш.), что позволило получить 30 вышеуказанную твердую дисперсную композицию соединения FR-900506 (2 г).

П р и м е р 8.

Соединение FR-900506	0,5 г	
Гидроксипропилметил- целлюлоза	0,5 г	35
Лактоза	1,0 г	
Натриевая соль кроскар- меллозы	0,5 г	
Всего	2,5 г	40

Соединение FR-900506 (0,5 г) растворяют в этаноле (2,5 мл) и прибавляют гидроксипропилметилцеллюлозу (0,5 г) с получением суспензии. К этой суспензии прибавляют лактозу (1,0 г) и натриевую соль 45 • кроскармеллозы (0,5 г).

Затем органический растворитель удаляют выпариванием. Остаток сушат при пониженном давлении 10 час в вакуумной сушилке, перемалывают 2 мин на кофемолке, 50 пропускают через сито (60 меш) и получают вышеуказанную дисперсионную композицию соединения FR-900506 (2,5 г). П р и м е р 9.

Соединение FR-900506 55
Гидроксипропилметил целлюлоза. Твердые дисперсионные композиции, содержащие два вышеуказанных ингредиента в различных соотношениях, получают следующим образом.

Соединение FR-900506 (1 г) растворяют в этаноле (10 мл) и прибавляют гидроксипропилметилцеллюлозу (в количестве 0,5 г, 1 г, 3 г или 5 г) с получением суспензии. Органический растворитель выпаривают из суспензии, остаток сушат в вакуумной сушилке 10 ч при пониженном давлении, перемалывают 2 мин на кофемолке и пропускают через сито (32 меш.) с получением вышеуказанной твердой дисперсионной композиции, имеющей следующие соотношения ингредиентов.

Отношение соединения FR-900506: гидроксипропилметилцеллюлоза по массе составляет 1:0,5, 1:1, 1:3 и 1:5.

П р и м е р 10.

Вещество FR-900506	0,5 г
Гидроксипропилметил- целлюлоза	0,5 г
Кроскармеллоза натрия	1,5 г
Итого	2,5 г

Вещество FR-900506 (0,5 г) растворяют в этаноле (2,5 мл) и в раствор добавляют гидроксипропилметилцеллюлозу (0,5 г) для получения суспензии. К данной суспензии добавляют Na-соль кроскармеллозы (1,5 г)

Затем органический растворитель удаляют с помощью выпаривания. Остаточный продукт сушат при пониженном давлении в течение 10 ч с помощью вакуумной сушилки, измельчают в течение 2 мин с помощью мельницы для кофе, а затем пропускают через сито (60 меш.), давая указанную выше твердую дисперсионную композицию вещества FR-900506 (2,5 г).

П р и м е р 11.

Вещество FR-900506	0,5 г
Гидроксипропилметил- целлюлоза	0,5 г
Лактоза	1,5 г
Итого	2,5 г

Вещество FR-900506 (0,5 г) растворяют в этаноле (2,5 мл) и в раствор добавляют гидроксипропилметилцеллюлозу (0,5 г) с получением суспензии. К данной суспензии добавляют лактозу (1,5 г).

Затем органический растворитель удаляют с помощью выпаривания.

Остаточный продукт сушат при пониженном давлении в течение 10 ч с помощью вакуумной сушилки, измельчают в течение 2 мин с помощью кофейной мельницы, а затем пропускают через сито (60 меш.) давая указанную выше твердую дисперсионную композицию вещества FR-900506 (2,5 г).

(1) Испытание на растворимость.

Испытуемые образцы

(А) Твердая дисперсная композиция соединения FR-900506 полученная по примеру 3

(В) Твердая дисперсная композиция соединения FR-900506 полученная по примеру 5

(С) Кристаллы самого соединения FR-900506, полученные по справочному примеру 1

Методика испытания.

Испытание проводят с использованием воды как растворителя при скорости перемешивания 100 об/мин, определяя растворение 10 через определенное количество мин после начала растворения в каждом испытании.

В табл. 1 представлена скорость растворения твердой дисперсной композиции соединения FR-900506.

(II) Испытание на биоусваиваемость.

Испытуемый образец - твердая дисперсная композиция соединения FR-900506 полученная по примеру 3.

Методика испытания.

Вышеуказанный образец, содержащий 10 мг/кг соединения FR-900506, орально вводят нескольким собакам, которых выдержали без пищи ночь по перекрестной модели. Концентрацию соединения FR-900506 в 25 плазме крови определяют с помощью жидкостной хроматографии высокого давления через 1, 2, 4 и 6 ч после введения.

Ниже представлены значения концентрации вещества FR-900506 в плазме в каждый момент времени:

Время, ч	Концентрация в плазме, мкг/мл	
1	0,44	
2	0,69	35
4	0,53	
6	0,45	

Сравнение данных растворимости соединения FR-900506 в композициях полученных при различных массовых соотношениях 40 FR-900506 - соединения и водорастворимого целлюлозного полимера приведены в табл. 2.

Испытываемые композиции SDF-1-SDF-3 были получены способом, аналогичным описанному в примере 6.

Способ испытаний.

Испытания на растворимость проводили с использованием 10 мл воды в качестве аналитического раствора, и растворенное 50 количество соединения FR-900506 через определенные промежутки времени после начала каждого испытания на растворимость измеряли с помощью жидкостной хроматографии при высоком давлении, в режиме перемешивания при 25°C.

Результаты испытаний показали, что в любом случае SDF-1-SDF-3:

1) растворенные количества соединения FR-900506 максимально возрастали, по

сравнению с тем случаем, когда соединение FR-900506 было взято отдельно (примерно в 25 раз);

2) растворенные количества соединения FR-900506 были почти равными через час после начала испытания на растворимость, и

3) высокая степень перенасыщения сохранилась в течение 2 часов после начала испытания на растворимость.

Для сопоставления растворимости FR-900506 вещества

- в твердом дисперсном составе на основе водорастворимого целлюлозного полимера по настоящему изобретению и

- в твердом дисперсном составе на основе водорастворимых полимеров, отличных от используемого в предлагаемом изобретении, таких как поливинилпирролидон (ПВП) и полиэтиленгликоль (ПЭГ) «которые оба известны как обычные водорастворимые дисперсные полимеры, были испытаны следующие композиции:

а) Твердый дисперсный состав (ТДС) FR-900506 вещество 45 мг
Оксипропилметилцеллюлоза 45 мг
Натрийкроскармеллоза 45 мг
Натрийпроскармеллоза 45 мг
Лактоза 90 мг
ТДС соответствует рецептуре по примеру 3.

б) Твердый дисперсный состав А (ГДС-А) FR-900506 вещество 45 мг
Поливинилпирролидон 45 мг
Натрийкроскармеллоза 45 мг
Лактоза 90 мг

В данном составе вместо оксипропилметилцеллюлозы по настоящему изобретению применяли равное количество поливинилпирролидона.

в) Твердый дисперсный состав В (ТДС-В) FR-900506 вещество 45 мг
Полиэтиленгликоль 6000 45 мг
Натрий кроскармеллоза 45 мг
Лактоза 90 мг

В данном составе вместо предлагаемой оксипропилметилцеллюлозы применяли равное количество полиэтиленгликоля.

Метод испытания.

Экспериментальное определение растворимости проведено с использованием 900 мл воды для получения испытуемого раствора. Скорость растворения определяли методом жидкостной хроматографии при высоком давлении при скорости перемешивания 100 об./мин, проводя измерения спустя определенное время после начала каждого опыта по определению растворимости.

Результаты испытаний.

Сравнение скоростей растворения в % % для каждого момента времени показало, что композиция ТДС по настоящему изобретению обеспечивает высокую концентрацию FR-900506 вещества, и перекристаллизация этого вещества в растворе

отсутствует даже спустя 24 ч. Напротив, концентрация ТДС-А и ДТС-В начинает уменьшаться спустя 4 или 5, постепенно все падая и падая, и происходит перекристаллизация значительной части FR-900506 вещества.

Таблица 1

Испытуемые образцы	Доля растворившегося вещества, %			
	15 мин	30 мин	60 мин	90 мин
A	54,5	74,6	88,2	93,0
B	74,0	91,8	100,0	100,0
C	0	0		

Таблица 2

Твердые дисперсные композиции для испытаний

Твердая дисперсная композиция	Соединение FR-900506, мг	Водорастворимый целлюлозный полимер, мг*	Массовое отношение
SDF-1	10	5	1:0,5
SDF-2	10	10	1:1
SDF-3	10	50	1:5

гидроксипропилметилцеллюлоза

Упорядник

Техред М.Моргентал

Корректор Л. Лукач

Замовлення 4104

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101

