



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ  
ПАТЕНТНЕ  
ВІДОМСТВО(19) UA (11) 26449 (13) C1  
(51)6 A 61 K 9/16, 9/22ОПИС ДО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІД

(54) ТВЕРДА ЛІКАРСЬКА ФОРМА ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ З СПОВІЛЬНЕНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ І СПОСІБ ЇЇ ВИГОТОВЛЕННЯ (ВАРІАНТИ)

1

2

(21) 94051323

(22) 07.10.91

(24) 30.08.99

(31) P 4031881.8

(32) 08.10.90

(33) DE

(86) /DE91/00791 (07.10.91)

(46) 30.08.99. Бюл № 5

(56) Заявка Франції № 2140131,  
кл. А 61 К 9/00, 1973.(72) Мюнх Ульріх (DE), Міка Ханс-Юрген  
(DE), Емшерманн Бернхард (DE), Шмідт  
Райнер (DE), Шепанник Бернхард (DE)

(73) Шварц Фарма АГ (DE)

(57) 1 Твердая лекарственная форма для орального применения с замедленным высвобождением активного вещества, выполненная из охлажденного гранулированного расплава, содержащего по меньшей мере одно активное вещество и целевые добавки, отличающаяся тем, что целевые добавки представляют собой по меньшей мере один структурообразующий агент и по меньшей мере один полимерный термопласт, растворимый в расплавленном активном веществе при температуре от температуры плавления активного вещества до температуры его разложения.

2 Лекарственная форма по п. 1, отличающаяся тем, что активное вещество представляет собой изосорбиддинитрат.

3. Лекарственная форма по п. 1, отличающаяся тем, что активное вещество представляет собой изосорбит-5-мононитрат.

4. Лекарственная форма по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что полимерный термопласт представляет собой поливинилацетат

5. Лекарственная форма по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что структурообразующий агент представляет собой высокодисперсный диоксид кремния или лактозу и/или тальк.

6. Лекарственная форма по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что она выполнена в виде таблетки или гранулы, или капсулы, или драже.

7. Способ изготовления твердой лекарственной формы для орального применения с замедленным высвобождением активного вещества путем смешения по меньшей мере одного активного вещества и целевых добавок, расплавления смеси, ее гранулирования и охлаждения гранулята, отличающийся тем, что используют компоненты по любому из пп. 1-5, а перед стадией гранулирования расплавленную смесь перемешивают до образования однородной гомогенной массы.

8. Способ изготовления твердой лекарственной формы для орального применения с замедленным высвобождением активного вещества путем смешения по меньшей мере одного активного вещества и целевых добавок, расплавления смеси, ее гранулирования и охлаждения гранулята, отличающийся тем, что используют компоненты по любому из пп. 1-5, перед стадией гранулирования расплавленную смесь перемешивают до образования однородной гомогенной массы и экструдируют в расплаве.

9 Способ по п. 8, отличающийся тем, что смесь, состоящую из изосорбиддинитрата, поливинилацетата, высокодисперсного диоксида кремния и других целевых добавок, экструдируют в расплаве при температуре от 60°C до 110°C.

(19) UA (11) 26449 (13) C1

10. Способ по п. 8, отличающийся тем, что смесь, состоящую из изосорбид-5-мононитрата, поливинилацетата, высокодисперсного диоксида крем-

ния и других целевых добавок, экструдируют в расплаве в области температур от 60°C до 110°C.

Изобретение относится к несодержащему растворитель назначаемому для орального применения фармацевтическому препарату с замедленным высвобождением активного вещества и к способу его получения, при котором отказываются от применения растворителей.

В фармацевтической технологии известно множество способов получения оральных лекарственных форм с замедленным действием. При этом находят применение различные галеновые принципы. Активное вещество может быть модифицировано или могут быть созданы барьеры диффузии. В частности, последний принцип находит частое применение в общепринятой практике. Так, активное вещество покрывают оболочкой из полимерных материалов или включают лекарственное вещество в матричные системы, из которых оно затем замедленно высвобождается. При этом работают, главным образом, с органическими растворителями.

В качестве общепринятых растворителей применяют, например, хлорированные углеводороды, особенно хлористый метилен, ацетон или спирт.

Они применяются, чтобы растворить использованное, образующее матрицу вспомогательное вещество с замедленным действием и чтобы покрыть или склеить активное вещество и другие вспомогательные вещества. Далее, они служат в качестве увлажняющих средств для гранулирования.

В то время как до сих пор при разработке препаратов с замедленным действием на первом плане находилось достижение различных целевых установок, в том числе:

- поддержание терапевтических концентраций препарата в плазме крови при устранении колебаний его действия в течение более продолжительного времени;
- предотвращение слишком высоких пиков концентраций препарата в плазме крови, чтобы избежать его нежелательного действия;

- удлинение дозировочных интервалов для достижения большего соответствия препаратов пациентам.

5 Теперь заинтересованы в том, чтобы получать препараты замедленного действия без применения растворителей при достижении вышеуказанных целевых установок.

10 На основании изменившегося осознания окружающей среды в настоящее время возникает потребность в получении лекарственных форм с замедленным действием без применения растворителей. Ведомственные публикации, раскрывающие возможности устранения отходов приме-  
15 ненных растворителей и особенно предотвращения токсикологического риска от содержащихся в лекарственных формах остаточных количеств растворителей, например хлорированных углеводородов, за-  
20 ставляют отказываться от применения растворителей при получении лекарственных форм с замедленным действием.

25 Далее оказалось, что в пределах категории "оральные лекарственные формы с замедленным действием" составные лекарственные формы (Multiple Unit Dosage Forms) имеют преимущества по сравнению с монолитными лекарственными формами (Single Units). В частности, Multiple Unit Dosage Forms являются более предпочтительными, чем Single Units, поскольку эти препараты имеют, например, более короткое время прохождения по же-  
30 лудку и делают возможным быстрое и равномерное распределение определенных субъединиц по всему желудочно-кишечному тракту. Благодаря этому можно избегать местных раздражений в результате высоких концентраций лекарственно-  
35 го вещества. Одновременно снижается опасность "демпинг-дозы".

40 Колебания AUC-величин и разбросы релевантных целевых величин времени замедления,  $C_{\max}$  и  $t_{\max}$  меньше.

AUC - означает площадь поверхности, ограниченной кривой, выражающей соотношение концентрации лекарства в крови по времени и является размер-

ностью, определяющей уровень высвобождения активного вещества.

Получение составных лекарственных форм с помощью прежних методов изготовления с применением растворителей все так же обременено риском получения препарата с ненадлежащим фармацевтическим качеством. Воспроизводимость хорошего фармацевтического качества в пределах одной загрузки (однородность загрузки) и от загрузки к загрузке (комфортность загрузки) не всегда гарантируется (H.Blume, Biopharmaz. Aspekte von Multiple Unit Dosage Forms, 1988).

Известны твердая лекарственная форма для орального применения, выполненная из охлажденного гранулированного расплава, содержащего по меньшей мере одно активное вещество и целевые добавки, и способ изготовления этой формы путем смешения по меньшей мере одного активного вещества и целевых добавок, расплавления смеси, ее гранулирования и охлаждения гранулята (Заявка Франции № 2140131, кл А 61 К 9/00, опублик. 1973).

Сущность известного технического решения заключается в следующем:

а) Тонко измельченное порошкообразное активное вещество смешивают с порошкообразным связующим средством.

б) В результате размягчения или плавления только связующего средства само по себе неформуемое порошкообразное активное вещество становится формуемым, причем связующее средство, благодаря изменению физического состояния от твердого в жидкое, приобретает соединительное воздействие на само не формуемое тонко измельченное порошкообразное активное вещество.

в) Агрегатное состояние или действие порошкообразного активного вещества во время процесса никогда не изменяется.

г) Описан другой путь, чтобы сделать формуемым тонкий порошок.

В противоположность вышеупомянутому настоящее изобретение решает другую задачу.

Впервые раскрывается использование активного вещества с низкой температурой плавления без его разложения, что приводит к сильному понижению вязкости "раствора", причем это активное вещество служит в качестве растворителя для термопласта. Эта пониженная вязкость "раствора" обеспечивает возможность получения лекарственных форм при низких температурах без летучих растворителей. Растворимость активного вещества в полимере приводит к очень однородному

распределению. В результате отсутствует зависимость свойств продукта от размера частиц активного вещества.

Различие, с точки зрения фармацевтической технологии, между воском и примененным согласно изобретению термопластом заключается в том, что активные вещества ISDN и 5-ISM в матрице или с матрицей из поливинилацетата при нагревании растворяются до прозрачности, и претерпевают в силу необходимости изменение агрегатного состояния, в то время как в известном решении присутствует суспензия или физическая смесь, содержащая активное вещество.

В противоположность уровню техники происходит, следовательно, полное расплавление активного вещества и поливинилацетата (термопласта), так что образуется "твердый" раствор.

Таким образом, хотя уже известен целый ряд лекарственных форм для продолжительной отдачи активных веществ, все еще существует потребность в улучшенных лекарственных формах.

Задачей настоящего изобретения является получение назначаемого для орального применения фармацевтического препарата с замедленным освобождением активного вещества без содержащихся в нем остаточных количеств растворителя, который можно перерабатывать дальше как в составные лекарственные формы (Multiple Unit Dosage Forms), так и в монолитные лекарственные формы (Single Units). Далее, задачей изобретения является разработка способа получения подобного фармацевтического препарата с замедленным освобождением активного вещества, который исключает применение растворителей.

Одновременно при сохранении хорошего фармацевтического качества должна существовать возможность изменения количества введенного активного вещества в широких пределах и высвобождение активного вещества должно быть управляемым.

Эту задачу решают таким образом, что фармацевтическая лекарственная форма не содержит растворителей и состоит из охлажденного гранулированного расплава, содержащего по меньшей мере расплавленное активное вещество и по меньшей мере вспомогательное вещество.

Расплавленное активное вещество служит растворителем для по меньшей мере растворимого, способствующего замедленному высвобождению вспомогательного вещества. В этом отношении

расплав активного вещества является растворителем для вспомогательного вещества. Оба вместе содействуют влажному гранулированию для образования замедляющей матрицы.

В фармацевтической лекарственной форме по изобретению в качестве активных веществ можно применять все фармакологически активные вещества, которые не разлагаются в расплаве и полностью или частично растворяют вспомогательные вещества.

Лекарственными формами могут быть твердые формы, такие как таблетки, гранулы, капсулы, зерна и драже. С исключительным успехом применяют гранулы и спрессованные в быстро разлагающиеся таблетки и гранулы. Эти формы претерпевают воспроизводимую кинетику движения в желудочно-кишечном тракте. Время их перехода от желудка до толстой кишки можно с успехом предвидеть. Независимо от приема пищи (Davis S.S. et al. // *Int. J. Pharmaceutics*, 1984, 21, 331-340). Оно составляет обычно 3-4 ч (Hardy J.C. // *J. Nucl. Med.*, 1984, 25, 59).

Лекарственные формы препарата по изобретению отличаются тем, что их можно приспособлять простым, известным специалисту, способом к соответствующим требованиям высвобождения активного вещества.

При изготовлении заявленной лекарственной формы могут быть использованы следующие вещества:

а) активные вещества - ибупрофен, биперидин, ацетилсалициловая кислота, индометацин и бензокаин;

б) термопласты - полиакрилат, этилцеллюлоза, сложные эфиры целлюлозы, например, целлюлозотриацетат, полилактид и полигликолид, а также их смеси.

Так, по одному из вариантов осуществления изобретения в качестве активного вещества используют изосорбиддинитрат.

По другому - изосорбит-5-мононитрат (5-ISM).

В качестве образующих матрицу вспомогательных веществ применяют преимущественно термопласты.

Выгодно введение вспомогательных веществ, представляющих комбинацию из поливинилацетата и высокодисперсной двуокиси кремния (Аэрозил®).

Лекарственная форма представляет таблетку, гранулу, капсулу или драже.

Фармацевтическую лекарственную форму по изобретению можно получать расплавлением смеси, состоящей по мень-

шей мере из активного вещества и по меньшей мере из вспомогательного вещества, перемешиванием до получения однородной, равномерно увлажненной массы и затем гранулированием.

Фармацевтическую лекарственную форму по изобретению можно получать также способом экструзии расплава.

Ниже изобретение описывается подробнее.

Изменением количественных соотношений введенного активного вещества или смеси активных веществ и вспомогательного вещества или изменением соотношения массы к поверхности формованных изделий можно задавать определенные свойства фармацевтической лекарственной форме.

Применение не растворимых в воде веществ, как тальк или высокодисперсная двуокись кремния, в сочетании с растворимым в воде образователем матрицы, например, поливинилацетатом (PVA), приводит к устойчивому каркасу матрицы.

Каркас обеспечивает структурную устойчивость и поддерживает поры формы открытыми. Клейкость снижается.

Добавление растворимых в воде веществ, как лактоза, повышает пористость и, следовательно, скорость высвобождения активного вещества. Тальк, как механическое препятствие, удлиняет пути диффузии и приводит к замедлению высвобождения активного вещества.

В теплом состоянии состоящую из расплавленного активного вещества и растворенных в нем вспомогательных веществ массу можно месить и формовать так, что можно получать совершенно однородную смесь. При низкой температуре, особенно при температуре тела, тем не менее сохраняется полная структурная устойчивость этой массы. Эта устойчивость сохраняется также в присутствии воды или пищеварительных соков.

На основании имеющегося при высокой температуре термопластического свойства для получения смеси можно использовать способ экструзии расплава.

**Пример 1.** 2,5 г ISDN/лактозы-смеси, состоящей из 40% ISDN и 60% лактозы, смешивают в сухом виде с 0,7 г просеянной доли мелких фракций поливинилацетата (торговая марка Vinapas B 5 специальный) и 0,6 г высокодисперсной двуокиси кремния (Aerosil 200®), просеивают через чайное ситечко, нагревают в фарфоровой ступке в сушильном шкафу с температурой около 80°C и замешивают с помощью пестика, пока не образовалась

однородная, равномерно увлажненная, вязкая масса. Во время охлаждения разбрызгивают над массой немного ISDN/лактозы-смеси 40/60 для прививки и замешивают при помощи пестика. Кристаллизация при замешивании давала через некоторое время вполне твердый материал, который постепенно дальше отверждался. Он был немного пластичным, но также легко ломался. Небольшие куски этого материала раскатывают на тонкие жгуты на нагретой металлической пластине при 40–50°C и после охлаждения их режут на маленькие куски. На следующий день куски пропускают через сито 1 мм. Долю мелких фракций просеивают через чайное ситечко.

Табл. 1 показывает высвобождение активного вещества в пробирке неспрессованных формованных изделий при pH 1,2 и при постоянной температуре  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  в зависимости от времени и при перемешивании методом согласно Европейской фармакопеи (Ph. Eur.).

В качестве жидкости для испытания применяют 800 мл искусственного желудочного сока с pH 1,2, полученного из 2 г NaCl с 0,1 н. HCl до 1 л. Скорость перемешивания составляет 120 об/мин.

Эти результаты по высвобождению показывают пригодность формованных изделий для переработки в Multiple Unit Dosage Forms, например, капсулы.

**Пример 2.** Получение гранул и получение быстро разлагающихся таблеток 2,5 г ISDN/лактозы-смеси, состоящей из 40% ISDN и 60% лактозы, смешивают в сухом виде с 0,7 г просеянной долей мелких фракций поливинилацетата (торговая марка Vinapas B 5 специальный) и 0,6 г высокодисперсной двуокиси кремния (Aerosil 200°), просеивают через чайное ситечко, нагревают в фарфоровой ступке в сушильном шкафу с температурой около 80°C и замешивают с помощью пестика, пока не образовалась однородная, равномерно увлажненная, вязкая масса. Во время охлаждения разбрызгивают над массой немного ISDN/лактозы-смеси 40/60 для прививки и замешивают при помощи пестика. Кристаллизация при замешивании давала через некоторое время вполне твердый материал, который постепенно отверждался дальше. Он был немного пластич-

ным, но также легко ломался. Небольшие куски этого материала на обогретой металлической пластине при 40–50°C раскатывают на тонкие жгуты, после охлаждения их режут на маленькие куски и просеивают через сито 1 мм. К гранулам примешивают другие, обычные для таблетирования добавки. Затем таблетуют с давлением прессования 2 т.

Табл. 2 показывает высвобождение активного вещества в пробирке таблеток при pH 1,2 при постоянной температуре  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  в зависимости от времени, и при перемешивании согласно методу Европейской фармакопеи (Ph. Eur.).

В качестве жидкости для испытаний применяли 800 мл искусственного желудочного сока, pH 1,2, полученного из 2 г NaCl с 0,1 н. HCl до 1 л. Скорость перемешивания составляет 120 об/мин.

**Пример 3.** Получение не содержащих растворителей фармацевтических лекарственных форм по способу экструзии расплава и переработка в матричные таблетки.

2,5 кг ISDN/лактозы-смеси, в составе 40% ISDN и 60% лактозы, смешивают с просеянной долей мелких фракций 2,75 кг талька, 0,11 кг стеарата магния, 6,35 кг лактозы, 0,75 кг поливинилацетата и 0,025 кг окиси железа и еще раз просеивают через сито 3 мм. Затем смесь подают в двухшнековый плавильный экструдер, в котором смесь при тепловом воздействии (температура 60–100°C) замешивают до однородной, равномерно увлажненной вязкой массы. Охлажденный жгут полученного материала перерабатывают в тонкие обрезки. Последние просеивают через сито Фревитта 1,25 мм. Полученный гранулят при давлении прессования 2 т прессуют в таблетки.

Табл. 3 показывает высвобождение активного вещества в пробирке из таблеток, полученных по примеру 3, при pH 1,2, и при постоянной температуре  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  в зависимости от времени, в соответствии с аппаратом III USP XX, с. 959.

В качестве жидкости для испытания применяли 800 мл искусственного желудочного сока, pH 1,2, полученного из 2 г NaCl с 0,1 н. HCl до 1 л. Частота подъема аппарата III составляла 30 с.

Т а б л и ц а 1

Испытание в пробирке неспрессованных формованных изделий на высвобождение активного вещества

Время, через, ч	Неспрессованное активное вещество, % общего содержания
1	34,9
2	50,1
4	68,2
6	78,6

Т а б л и ц а 2

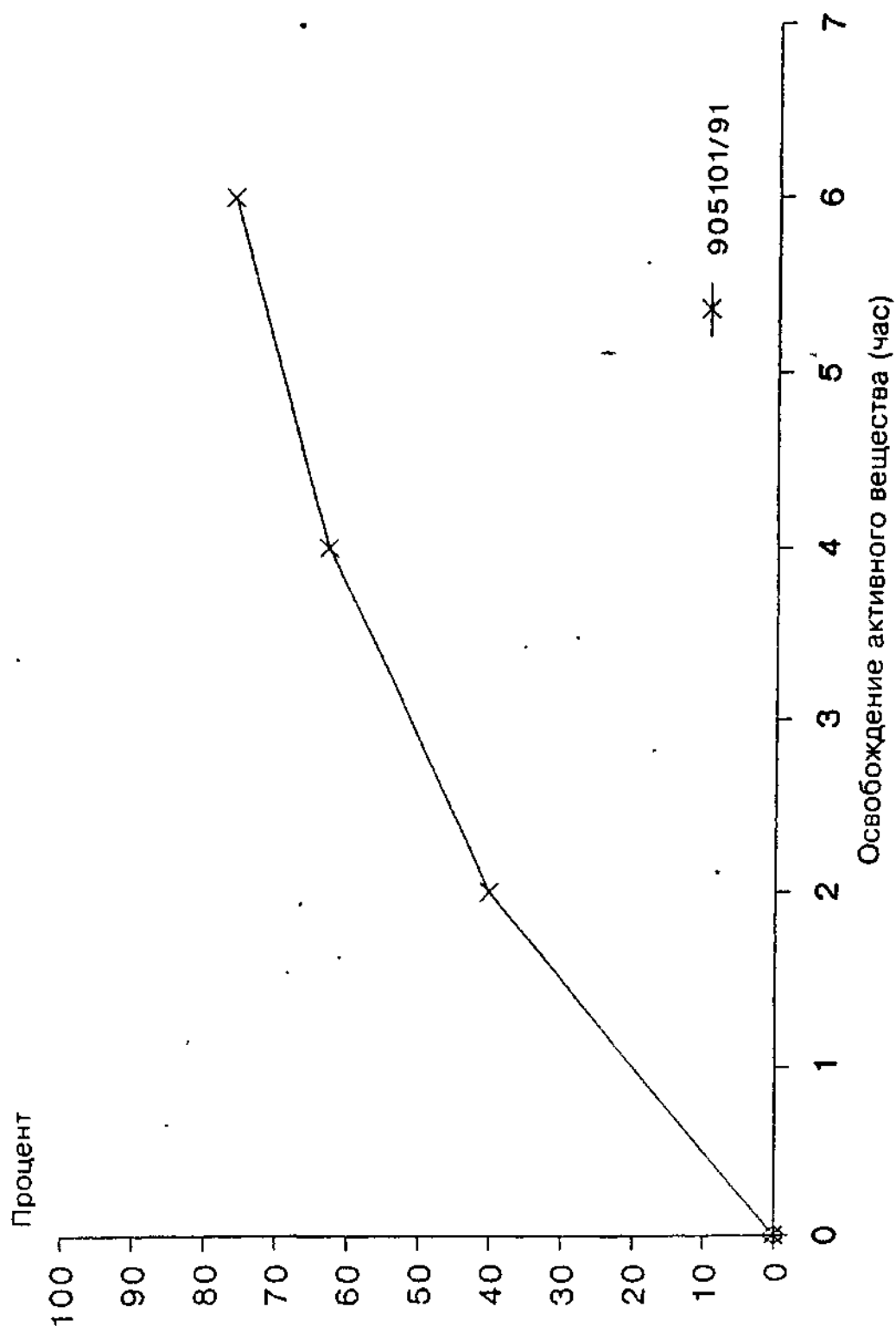
Испытание в пробирке таблеток на высвобождение активного вещества

Время, через, ч	Освобожденное активное вещество, % общего содержания
1	35,8
2	51,0
4	69,1
6	80,0

Т а б л и ц а 3

Испытание в пробирке полученного спрессованного в таблетки гранулята

Время, через, ч	Освобожденное активное вещество, % общего содержания
2	46,0
4	64,2
6	77,2



Упорядник

Техред М. Келемеш

Коректор О.Обручар

Замовлення 508

Тираж

Підписне

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

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

