

Даний винахід належить до галузі фармацевтичної технології і стосується стабілізації профілю вивільнення з композиції, яка містить високу дозу активної речовини, яка є малорозчинною у водному середовищі.

Тобто, даний винахід стосується способу попередньої фізичної обробки активної речовини, і завдяки цій обробці технологічно важливі фізичні властивості активної речовини змінюються таким чином, щоб дозволяти одержання більш стійкої композиції, яка має стійкий і відтворюваний профіль вивільнення протягом усього терміну зберігання медикаменту.

Загальновідомо, що деякі активні речовини мають технічно несприятливі властивості, і/або вивільнення активної речовини з дозованої форми є слабким або недостатнім.

Шляхом порівняння профілів було виявлено, що швидкість вивільнення з композиції високої дози активної речовини, яка є малорозчинною у водному середовищі, змінюється з часом, що є більш вираженим в умовах прискореного аналізу стійкості.

В основі даного винаходу лежить потреба у простому й ефективному способі попередньої обробки такої активної речовини, який максимально знижує вплив часу зберігання або старіння таким чином, що протягом усього терміну зберігання швидкість вивільнення забезпечує оптимальну й відновлювану концентрацію у крові активної речовини для досягнення терапевтичного ефекту протягом більш тривалого періоду часу.

При дослідженні шляхів стабілізації профілю вивільнення активної речовини з фармацевтичної композиції було знайдено кілька джерел, здебільшого статей. У публікації Raghunatan et al. автори попередньо обробляли комплекс іонообмінної смоли та фенілпропаноламіну з застосуванням ПЕГ і, таким чином, вивільнення активної речовини уповільнювалося [J. Pharm.Sci. (1981) 70(4), 379-84]. У публікації Dahl et al. описано вплив нагрівання та висушування на профілі вивільнення таблеток, вкритих ацетамінофеном, порівняно з попередньо обробленими таблетками [Drug Dev. Ind. Pharm. (1990) 16 (14) 2097-107]. У публікації Stamato описано вплив розміру частинок або краплинок емульсії, а отже, пор на другій фазі двофазного вкривання, на поліпшення профілю вивільнення [Proc. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater. 19th (1992) 383-4]. У публікації Wagner et al. описано вплив концентрації дисперсії та температури тверднення еудрагіту на зменшення вивільнення активної речовини та на відновлюваність і стійкий профіль вивільнення [World Meet. Pharm., Biopharm. Pharm. Technol, 1st (1995) 383-4]. У публікації Garcia-Anton et al. описано поліпшення профілю вивільнення шляхом мікроінкапсуляції гідрофільної або гідрофобної активної речовини [Sci. Conf. Asian Soc. Cosmet. Sci., 3rd (1997) 93-5]. У публікації Araujo et al. описано стійкий профіль уповільненого вивільнення фенілпропаноламіну в концентрації 40-80% зі сферонізованих / штампованих гранул активної речовини та MCC, причому гранули були вкриті ЕС [Pharm. Technol. (1999) 23(9) 60, 62, 64, 66, 68, 70]. У патентній заявці EP-A-1 020 186 описано таблетки для уповільненого вивільнення трамadolu зі стійким профілем вивільнення під час зберігання, причому таблетки містили MCC і були вкриті дисперсією ЕС. У патентній заявці WO 2000/74709 описано поліестерні мікросфери для стабілізації та поліпшення профілю вивільнення інкапсульованих активних речовин, наприклад, інсуліну. У публікації Schmidt et al. Описано стійкий профіль вивільнення при зберіганні протягом 3 місяців при 20°C та знижене вивільнення активної речовини з вкритих гранул у ПЕГ при 40°C [Int. J. Pharm. (2001) 216(1-2) 9-16]. У публікації Maejima et al. описано вплив вкривання плівкою тальку та триетилцитрату на стабілізацію швидкості вивільнення теофіліну в концентрації 20% з гранул, вкритих акриловими полімерами [Pharm. Dev. & Technol. (2001) 6(2) 211-21]. У публікації Wesseling et al. описано вплив часу пластифікації, умов тверднення, часу зберігання та властивостей ядра на вивільнення активної речовини та знижений, а отже, стійкий профіль вивільнення теофіліну або хлорфеніламін малеату завдяки термічній додатковій обробці, тобто затвердненню вкритих гранул [Pharm. Dev. & Technol (2001) 6(3) 325-31]. У публікації Chen et al описано вплив складу та структури носіїв на профіль вивільнення діазепаму з мікросфер [Shenyang Yaoke Daxue Xuebao (2001) 18(3), 162-5]. У документі EP 415522 (Приклади 1-4) описано процес, у якому суміш водних розчинників, яка містить ізопропанол, воду та оцтову кислоту, додають до активної речовини (ондансетрону), висушеної і зволоженої. Одержані кристали активної речовини мають змінені фізичні властивості, наприклад, зменшений розмір кристалів. У патентній заявці EP-A-454 396 описано поліпшення властивостей таблетування, якщо активну речовину попередньо змішати з лимонною кислотою, а у патентній заявці JP 60-163823 описано, наприклад, таблетки з кларитроміцином та лимонною кислотою.

Однак, у патентній та іншій літературі з цієї галузі немає жодного посилання на розв'язання даної проблеми, тобто на здійснення або опис попередньої обробки або зволоження активної речовини при одержанні композиції, що могло б уможливити або забезпечити стійкий і відтворюваний профіль вивільнення активної речовини протягом усього терміну зберігання. Так само немає посилання і на властивості активної речовини, які додатково вимагають стабілізації профілю вивільнення.

Метою винаходу є спосіб попередньої фізичної обробки активної речовини, завдяки якому технологічно важливі фізичні властивості активної речовини змінюються таким чином, щоб одержана з неї композиція, корисна для профілактики та/або лікування у медицині, мала більш стійкий профіль вивільнення активної речовини протягом усього терміну зберігання медикаменту, порівняно з композицією такого самого складу, але без попередньої обробки.

Технологічно важливими фізичними властивостями фармацевтично активних речовин є, наприклад, розмір частинок, форма та пористість, властивості плинності (рухливість, кут природного укосу), об'ємна та насипна густина, гідрофільність/гідрофобність, крайовий кут, розчинність та швидкість розчинення, здатність до пластичної/пружної деформації і т. ін.

Фізичними способами, які застосовують у фармацевтичній технології для зміни або регулювання технологічно важливих властивостей активних речовин є, наприклад, перемелювання, просіювання, подрібнення, мікронізація, розтирання, адсорбція в носії з високоактивною поверхнею, гранулювання, ліофілізація, рекристалізація і т. ін.

Таким чином, за допомогою відносно відомого способу досягають несподіваного результату - більш стійкого і більш відтворюваного профілю вивільнення активної речовини.

Розчинник або суміш розчинників, які застосовують у даному винаході, характеризуються слабкою розчинністю в них кожної активної речовини.

Вибір активної речовини, прийнятної для даного винаходу, залежить не стільки від терапевтичного класу, до якого вона належить, або від її хімічної структури чи скелета, скільки від її властивостей, зокрема, фізичних.

Параметри активної речовини, для якої може бути доцільною попередня обробка:

- якщо її частка у масі всієї композиції перевищує 30%, в оптимальному варіанті - понад 40%;
- якщо вона є практично нерозчинною, тобто менше, ніж приблизно 0,1 тл, у застосованому розчиннику, в оптимальному варіанті - у воді;
- якщо у мікронізованій формі її важко безпосередньо таблетувати або інкапсулювати;
- якщо її частинки є великими ( $d(0,5) > 100\text{мкм}$ ,  $d(0,9) > 200\text{мкм}$ ), крихкими і/або пористими і, як такі, змінюють свою розчинність з часом, а отже, потребують мікронізації. Крихкими є частинки, які починають кришитися при суспендуванні у воді та піддаванні їх дії ультразвуку потужністю 5Вт в об'ємі 1л (питома потужність становить 5Вт/л). Пористими є частинки, у яких питома поверхня пор становить більше 20% від усієї питомої поверхні.

Прикладом активної речовини, що відповідає вищезазначеним умовам, є кларитроміцин, наприклад, у фармацевтичних формах контрольованого вивільнення.

Якщо при застосуванні технології прямого таблетування виробляють таблетки з кларитроміцином, що має розмір частинок понад 200мкм, їх розчинення з часом помітно збільшується.

Якщо таблетки з кларитроміцином, що має розмір частинок понад 200мкм, виробляють із застосуванням технології водного гранулювання, їх розчинення з часом помітно зменшується - найбільш вірогідно, через часткову рекристалізацію кларитроміцину під час водного гранулювання та висушування. Деякі інгредієнти таблеток додатково впливають на ступінь уповільнення вивільнення (експериментально було продемонстровано, що, наприклад, лимонна кислота сприяє уповільненню).

Було несподівано виявлено, що зміна швидкості вивільнення мінімізується, якщо застосовують мікронізований кларитроміцин з розміром частинок від  $d(0,9)$  до приблизно 30мкм, який зволожують мінімальною кількістю води. Таким чином, рекристалізацію підтримують на якомога нижчому рівні. У разі мікронізації кларитроміцину з великими частинками знижується також пористість частинок та крихкість. Мікронізований кларитроміцин може бути або готовим продуктом процесу основного синтезу, або може бути мікронізований згодом із кларитроміцину з великими частинками.

Зміни у швидкості вивільнення, які зберігаються у стабілізованій композиції за напружених умов випробування (вологість повітря 40°C та 75%), не є пов'язаними з відносною біодоступністю, що підтверджується *in vivo* дослідженням на здорових добровольцях.

Однак, з огляду на вищезазначені факти, водна попередня обробка є необхідною з суто технологічних міркувань також у випадках, коли мікронізований кларитроміцин включають у таблетку. Тобто, фізичні властивості мікронізованого кларитроміцину є недостатніми для прямого таблетування або інкапсуляції. У процесі зволоження з наступним висушуванням ці властивості змінюються на технологічно сприятливі (краща плинність, здатність до пресування), і активна речовина стабілізується. Висушений кларитроміцин після цього вводять у композицію сухої суміші для таблетування або інкапсуляції.

Для попередньої обробки або застосовують мікронізований кларитроміцин, або приготровляють суміш кларитроміцину та однієї або кількох додаткових речовин, яку при перемішуванні, зволожують водою або водним розчином однієї або кількох додаткових речовин (зв'язувальних речовин, полімерів та/або поверхнево-активних речовин). Одержану кларитроміцинову основу частково висушують, просіюють і висушують до потрібного ступеня вологості, наприклад, 2,5%. До сухого попередньо обробленого кларитроміцину додають просіану суміш решти інгредієнтів композиції, змішують і таблетують або інкапсулюють.

Для попередньої обробки кларитроміцину застосовують будь-який фармацевтично прийнятний наповнювач з основної групи наповнювачів, наприклад:

- заповнювачі, такі як, лактоза, мікрокристалічна целюлоза, карбонат кальцію, сульфат кальцію, гліцерилпальмітостеарат, маніт, мальтодекстрин, різні види крохмалю та целюлози, оксид магнію і т.п.;
- дезінтегруючі агенти, наприклад, Na або Ca карбоксиметилцелюлоза, SiCb (аеросил), кросповідон, целюлоза та похідні крохмалю і т.п.

Для попередньої обробки кларитроміцину (або його суміші з вищезгаданими наповнювачами) за допомогою зволоження застосовують слабкий розчинник (наприклад, воду) або розчин у цьому розчиннику одного або кількох наповнювачів з представленої нижче групи:

- емульгатори, наприклад, гуміарабік, карбомер, жирні спирти, поліоксіетиленалкільові етери, поліоксіетиленові похідні рицинової олії, поліоксіетиленові естери сорбіту та жирних кислот, стеарати поліоксіетилену, сорбітні естери, триетаноламін і т.п.;
- зв'язувальні речовини, наприклад, гуміарабік, альгінова кислота, карбомер, похідні целюлози, желатин, рослинні олії, силікати, полівінілпіролідон і т.п.;
- поверхнево-активні речовини, які можуть належати до аніонного типу, наприклад, лаурилсульфат натрію або докузат натрію, катіонного типу наприклад, бензалконій хлорид або бензетоній хлорид, або неіонного типу, наприклад, гліцерил моноолеат, полівініловий спирт, сорбітні естери, поліоксіетилен сорбіт або естери жирних кислот і т.п.;
- солі з буферним ефектом, якими є солі натрію та кальцію поліосновних органічних кислот, наприклад, лимонної або фосфорної кислоти, і т. п.

Попередньо оброблений кларитроміцин є вихідним матеріалом для суміші для прямого таблетування або інкапсуляції, у якій під час самого процесу пресування утворюється матриця, наприклад, ліпідно-гідрофільний скелет, який контролює вивільнення кларитроміцину за 24 години, як описано, наприклад, у патенті SI 20150.

Таблетки з високою дозою попередньо обробленої активної речовини можуть бути дуже еластичними, а отже, важко піддаються пресуванню, і тому вони мають відносно низьку твердість. Зазвичай буває дуже важко вкривати такі таблетки плівкою.

Іншою метою винаходу є покриття, яке дозволяє подолати ці труднощі.

Ядра таблеток з високою дозою попередньо обробленої активної речовини можуть за їх фізичними властивостями відрізнятися від ядер таблеток, які виготовляють згідно з традиційними, уже відомими процесами.

Змінені фізичні властивості ядер таблеток вимагають більш жорсткого плівкового покриття, якого досягають шляхом додавання до звичайної композиції плівкового покриття (у якій агент, що утворює плівку, є полімером низької молекулярної маси з в'язкістю приблизно 6мПа) полімеру з вищою молекулярною масою та в'язкістю більше приблизно 6мПа, в оптимальному варіанті - приблизно 15мПа. Таким чином значно поліпшують ефективність покриття ядер таблеток з високою дозою попередньо обробленої активної речовини.

Як полімери застосовують етери целюлози, наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу та гідроксипропілцелюлозу.

Співвідношення мас між полімерами вищої та нижчої молекулярної маси у плівковому покритті становить принаймні приблизно 1:9, в оптимальному варіанті - приблизно 3:7.

Інші інгредієнти у плівковому покритті можуть бути звичайними, такими як пластифікатори, наповнювачі, барвники, поліруючі агенти. Як розчинники застосовують, наприклад, воду або етанол.

Водночас це плівкове покриття також забезпечує маскування можливого неприємного смаку активної речовини.

Фармацевтична композиція, одержана з активної речовини, модифікованої згідно з винаходом, може бути застосована для лікування та профілактики хвороб, відомих для кожної конкретної речовини; наприклад, якщо активна речовина є кларитроміцином, то для лікування та профілактики бактеріальних інфекцій.

Винахід пояснюється нижче на Прикладах, які не обмежують його обсягу.

#### Приклад 1

Склад композиції таблетки:

Ядро

мікронізований кларитроміцин	500,0 мг
HPMC E50 Premium©	200,0 мг
гліцерилбегенат	250,0 мг
полівінілпіролідон K-25®	60,0 мг
мікрокристалічна целюлоза	35,5 мг
стеаринова кислота	15,0 мг
SiO <sub>2</sub> (аеросил 200)	5,0 мг
стеарат кальцію	25,0 мг
тальк	5,0 мг

поліоксіетилен 20 олеат (полісорбат 80V®)	24,5 мг
демінералізована вода	110,0 мг

Кларитроміцин та більшу частину PVP попередньо обробляли водним розчином PVP (менша частина) та полісорбату при перемішуванні в технологічній установці, а потім висушували в потоці гарячого повітря. Суху кларитроміцинову основу змішували до гомогенного стану з наповнювачами HPMC, гліцерилбегенатом, мікрокристалічною целюлозою, стеаратом кальцію, стеариновою кислотою, аеросил ом та тальком. Суміш таблетували.

#### Приклад 2

Такий самий, як Приклад 1, з тією різницею, що приготувляли суху суміш кларитроміцину та всієї кількості PVP, і що її зволожували водою.

#### Приклад 3

Такий самий, як Приклад 1, з тією різницею, що приготувляли суху суміш кларитроміцину та всієї кількості PVP, і що її зволожували водним розчином лаурилсульфату натрію.

#### Приклад 4

Такий самий, як Приклад 1, з тією різницею, що приготувляли суху суміш кларитроміцину та всієї кількості PVP, і що її зволожували водним розчином полісорбату 80.

#### Приклад 5

Ядро, виготовлене з композиціями або згідно з процесами за Прикладами з 1 по 4, може мати покриття:

Покриття

гідроксипропілметилцелюлоза (6 мПа)	14,0 мг
гідроксипропілметилцелюлоза (15 мПа)	6,0 мг
гідроксипропілцелюлоза	5,6 мг
поліетиленгліколь	2,0 мг
оксид заліза	0,5 мг
діоксид титану	8,1 мг
ванільний ароматизатор	1,0 мг
тальк	2,8 мг
етанол	335,3 мг
демінералізована вода	45,7 мг
тальк	0,7 мг

З гідроксипропілметилцелюлоз, гідроксипропілцелюлоз, оксиду заліза, діоксиду титану, поліетиленгліколю, тальку та ароматизатора одержували дисперсію в суміші етанолу та демінералізованої води і ядра таблеток вкривали цією дисперсією. І нарешті, таблетки полірували тальком.