

Настоящее изобретение относится к претерпевающей эрозию фармацевтической композиции, обеспечивающей уникальную кривую регулируемого высвобождения препарата нулевого порядка. Подвергаемая эрозии композиция содержит терапевтически активное вещество, растворимость которого не превышает 80 мг/мл, гидроксипропилметилцеллюлозное производное и модификаторы эрозии, выбор которых зависит от растворимости лекарства, и лекарственные наполнители, такие, как лактоза и полиоксикалиленовые производные пропиленгликоля, а также другие инертные вещества, такие как связующие и смазывающие вещества. Такая фармацевтическая композиция эродирована с постоянным объемом эрозии в течение желаемого периода времени. При проглатывании препарата основа образует два слоя, наружный слой гидратированной основы, который эродируется, и внутреннее ядро неизменной основы. Данная композиция дает кривую высвобождения нулевого порядка, отчасти ввиду того, что скорость диффузии лекарства из основы является либо ничтожно малой, либо сопоставимой со скоростью эрозии основы, и концентрация лекарства в гидратированном слое остается постоянной.

Высвобождение нулевого порядка означает, что скорость высвобождения в единицу времени активного вещества остается практически неизменной в течение всего времени действия композиции. Так, например, композиция, которая высвобождает 10% активного ингредиента в час, в течение десяти часов высвобождает примерно 100% активного вещества.

В частности, настоящее изобретение относится к претерпевающей эрозию фармацевтической композиции, формованной и спрессованной в твердую дозированную форму, обеспечивающей регулируемое высвобождение нулевого порядка терапевтически активного вещества, и эта претерпевающая эрозию композиция содержит примерно от 5 до 60% (вес/вес) терапевтически активного вещества, имеющего растворимость не более 80 мг/мл в воде при 25° С, и не менее, чем примерно от 5 до примерно 50% (вес/вес) маловязкой гидроксипропилметилцеллюлозы, а остальная часть претерпевающей эрозию композиции состоит из инертных носителей.

Составы по настоящему изобретению для приготовления претерпевающих эрозию композиций для орального ввода, обеспечивающих высвобождение нулевого порядка, получают как описано ниже. Активный ингредиент перемешивается с эфирным производным целлюлозы, таким, как Methocel® K100 LV, и с модификатором эрозии, таким как лактоза или неионное поверхностно-активное вещество, такое как полиоксикалиленовое производное пропиленгликоля (выпускаемое в продажу под торговым названием Pluronic F-68), путем прямого перемешивания или подвергается мокрой грануляции с соответствующими связующими, такими как поливинилпирролидон или оксипропилцеллюлоза. Поливинилпирролидон выпускается промышленностью под торговым названием Povidone. Гидроксипропилцеллюлоза выпускается промышленностью под названием Klucel LF. Продукт мокрой грануляции сушится при 50° С и просеивается через сито 30 меш (0,50 мм). С высушенным продуктом грануляции перемешивается смазочное вещество, такое как стеарат магния. Используя подходящий таблеточный пресс, продукт грануляции прессуется в таблетки, имеющие точно определенный вес. Активный ингредиент присутствует в композиции в количестве в пределах от 5% до 60% (вес/вес) от веса композиции.

Данная претерпевающая эрозию композиция формируется в комбинации с терапевтически активным веществом, эфирным целлюлозным производным и при желании модификатором эрозии, таким как лактоза или Pluronic F-68. Эфирное целлюлозное производное присутствует в основе в количестве в пределах от 5 до 50% (вес/вес). Предпочтительная композиция содержит целлюлозное эфирное производное в количестве в пределах от 10% до 25% (вес/вес).

Примеры целлюлозных эфирных производных, которые могут успешно использоваться по настоящему изобретению, включают гидроксипропилметилцеллюлозу или гидроксипропилцеллюлозу или их смеси. Наиболее предпочтительной претерпевающей эрозию основой является гидроксипропилметилцеллюлоза с содержанием метоксигрупп примерно 19-30% и с содержанием оксипропиловых групп от 7 до 12 %, со степенью метокси-замещения от 1,1 до 2,0 и с молекулярным весом примерно от 20000 до 26000. Д. Стеварт полимера с концентрацией 2% (вес/вес) имеет точку гелеобразования 62-90° С и вязкость при температуре 25° С в пределах от 50 до 100 сП.

Подающая система высвобождения лекарства нулевого порядка, отвечающая настоящему изобретению, пригодна для таких лекарств, как Нифедипин (Nifedipine), (E) -4- [3- [2- (4-циклобутил-2-тиазолил)этил] фенил] амино] -2,2-диэтил-4-оксомасляная кислота, (+) -цис-3- (ацетилокси) -2,3-дигидро-2-(4-метоксифенил)-5- [2-диметиламино)этил]нафто[1,2-b] -1,4-тиазепин-4(5H)-он, Цибензолин сукцинат, Дилтиазем, Флумазенил, Хлорфенамин, 4-(2,2-дифенилэтил)-1- [1-оксо-9-(3-пиридинил)нонил]пиперидин, 7-хлор-N-метил-5-(1H-пиррол-2-ил)-3H-1,4-бензодиазепин-2-амин и 5- [3-[4-(2-хлорфенил)-9-метил-6H-тиено[3,2-f] [1,2,4] триазол-4,3-a] [1,4]дiazепин-2-ил] -2-пропинил] фенантридин-6(5H) -он.

Оценку высвобождения лекарства из претерпевающей эрозию основы осуществляли способом испытания растворением по USP с использованием либо метода с сетчатой корзиной, либо метода со смесителем, при стандартных скоростях вращения. Эти методы с сетчатой корзиной и со смесителем описываются на странице 1578 публикации U.S. Pharmacopeia (USP) XXII and National Formulary (NF) XVII (The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 1990). При осуществлении обоих методов таблетку помещают в соответствующее устройство, описанное ниже, содержащее определенное количество растворяющей среды, и запускают перемешивающий элемент. Количество лекарства в растворе определяли методом ультрафиолетовой спектрофотометрии, который уже известен в технике. Устройство, используемое при осуществлении метода с сетчатой корзиной, состоит из следующих элементов: сосуд с нанесенным на него покрытием, изготовленный из стекла, с минимальной емкостью 1000 мл; электромотор; металлический приводной вал; и цилиндрической корзины. Сосуд, содержащий 900 мл определенной растворяющей

среды (например, воды, 1% неионного поверхностно-активного вещества Emulphor ON-870 в фосфатном буферном растворе, pH=7,5 или 3% лаурилсульфата натрия, pH=9,0) частично погружают в соответствующую водяную баню и уравнивают при температуре $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$. Для замедления выпаривания может использоваться подходящая крышка. Приводной вал устанавливается таким образом, чтобы его ось находилась на расстоянии не более 2 мм в любой его точке от вертикальной оси сосуда и вращалась равномерно и без значительного шатания. Используется регулирующее скорость устройство, которое позволяет выбрать скорость вращения вала и сохранять эту выбранную скорость вращения. Рекомендуемая скорость вращения сеточной корзины 100 об/мин. Расстояние между внутренним дном сосуда и сеткой корзины в ходе испытания составляет 25 ± 2 мм.

Устройство, используемое в смесительном методе, такое же, как в корзиночном методе, с той разницей, что в качестве перемешивающего элемента используется устройство, образуемое из лопасти и вала. Вал расположен таким образом, что ось удалена не более, чем на 2 мм в любой его точке от вертикальной оси сосуда, и вращается равномерно без значительного шатания. Рекомендуемая скорость лопастного смесителя 50 об/мин. Расстояние, поддерживаемое между лопастью и внутренним днищем сосуда в ходе испытания составляет 25 ± 2 мм. Используемая среда растворения является стандартной (то есть 900 мл имитированного желудочного сока или 1% неионного поверхностно-активного вещества Emulphor ON-870 в фосфатном буферном растворе, pH=7,5 при 37°C). Анализ лекарства осуществляли методом ультрафиолетовой спектрофотометрии.

Кривую эрозии таблетки определяли, используя Аппарат 1 по USP (корзиночный метод). Процедура аналогична той же, что и в описанном выше методе для оценки высвобождения лекарства. Таблетку помещали в сетчатую корзину по USP и погружали в 900 мл очищенной воды при скорости вращения устройства 100 об/мин. Через определенный интервал времени корзину с оставшейся таблеткой удаляли из среды и таблетку высушивали в печи при температуре 50°C в течение не менее 18 часов и/или до достижения постоянного веса. Процент эрозии рассчитывали по потере веса таблетки.

Схематическое описание механизма высвобождения системы подачи лекарства представлено на фиг.1. На фиг.1 показана основа, имеющая наружный гидратированный слой, претерпевающий эрозию, и внутреннее ядро, которое остается неизменным. В композициях по настоящему изобретению скорость диффузии лекарства из основы ничтожно мала или сопоставима со скоростью эрозии основы, и концентрация лекарства в гидратированном слое остается неизменной. Высвобождение лекарства регулируется постоянным объемом эрозии основы. Количество лекарства, высвобождаемое за время t (M_t) определяется следующей формулой:

$$M_t = V_t C \quad (\text{Формула 1})$$

$$dV_t/dt = k_0 \quad (\text{Формула 2})$$

где V_t - объем гидратированного слоя, эродировавшего за время t ; C - концентрация лекарства в гидратированном слое; и dV_t/dt - скорость эрозии (k_0), которая является постоянной.

Скорость высвобождения лекарства, dM_t/dt является величиной нулевого порядка, когда концентрация лекарства в гидратированном слое C , остается постоянной. Растворение или эрозия самой основы после гидратации НРМС приводит в результате к высвобождению активного ингредиента, диспергируемого в основе.

Как показано на фиг.2-7 и 9-16, фармацевтические композиции по изобретению дают кривые высвобождения нулевого порядка в заданной среде растворения. Использование высокорастворимого лекарства, такого как хлорфенираминmaleat, в фармацевтической композиции с полимером по настоящему изобретению, не дает кривую высвобождения нулевого порядка в среде растворения, как показано на фиг.8, за счет дополнительной диффузии активного вещества.

На фиг.4 видно, что скорость высвобождения терапевтически активного агента из фармацевтической композиции напрямую связана со скоростью эрозии композиции.

Композиция по изобретению с регулируемым высвобождением основы (релиз-контроль - РК) далее проиллюстрирована примерами, не ограничивающими объем настоящего изобретения.

Пример 1

Ингредиенты	мг/таблетку
(Е) -4- [[3- [2- (4-циклобутил-2-тиазолил)этилен] фенил]амино]-2,2-диэтил-4-оксо-масляная кислота)	100,0
Pluronic F68	100,0
Methocel K100LV	135,0
Водная лактоза	135,0
Povidone K30	28,5
Стеарат магния	1,5

Кривые высвобождения лекарства для таблеток РК весом 100 мг показаны на фиг.2 и 3. Сравнение кривых высвобождения и эрозии 100 миллиграммовых таблеток РК (Е)-4- [[3- [2-(4-циклобутил-2-тиазолил)этилен]фенил]амино] -2,2-диэтил-4-оксо-масляной кислоты) показано на фиг.4.

Пример 2

Ингредиенты	мг/таблетку
(Е) -4- [[3- [2- (4-циклобутил-	

2-тиазолил)этинил] фенил]-
амино] -2,2-диэтил-4-оксо-
масляная кислота)
Povidone K30
Methocel K100LV
Безводная лактоза
Стеарат магния

100,0
20,0
31,2
46,8
2,0

Кривая высвобождения 100 миллиграммовых таблеток РК (Е)-4-[[3-[2-(4-циклобутил-2-тиазолил)э-
тенил] фенил] amino] -2,2-диэтил-4-оксомасляной кислоты) показана на фиг.5.

Пример 3

Ингредиенты
(+) -цис-3- (ацетилокси)-
2,3-дигидро-2- (4-метокси-
фенил) -5- [2- (диметил-
амино)этил] нафто [1,2-в]-
1,4-тиазепин-4(5Н)-он
Безводная лактоза
Methocel K100LV
Povidone K30
Стеарат магния

мг/таблетку
54,0
200,0
125,0
20,0
3,0

Кривая высвобождения 54-миллиграммовых таблеток РК (+)-цис-3-(ацетилокси)-2,3-дигидро-2- (4-ме-
токсифенил)-5-[2- (диметиламино)этил] нафто [1,2-в]-1,4-тиазепин-4(5Н)-она показана на фиг.6.

Пример 4

Ингредиенты
Цибензолин сулфат
Methocel K100LV
Povidone K30
Стеариновая кислота
Syloid 244
Стеарат магния

мг/таблетку
232,0
200,0
50,0
5,0
5,0
10,0

Кривая высвобождения таблеток РК Цибензолин сулфата показана на фиг.7.

Пример 5

Ингредиенты
Хлорфенамин малеат
Безводная лактоза
Methocel K100LV
Povidone K30
Стеарат магния

мг/таблетку
54
200
125
20
6

Кривая высвобождения таблетки хлорфенамин малеата показана на фиг.8.

Пример 6

Ингредиенты
(Е) -4- [[3- [2- (4-цикло-
бутил-2-тиазолил)этинил]-
фенил] amino]-2,2-ди-
этил-4-оксомасляная
кислота)
Methocel K100LV

мг/таблетку
300,0
52,9

Кривая высвобождения таблетки показана на фиг.9.

Пример 7

Ингредиенты
(Е) -4- [[3 [2- (4-цикло-
бутил-2-тиазолил)этинил]-
фенил] amino] -2,2-ди-
этил-4-оксомасляная
кислота)
Klucel LF
Methocel K100LV
Безводная лактоза
Стеарат магния

мг/таблетку
300
18
60
216
6

Кривая высвобождения таблетки показана на фиг.10.

Пример 8

Ингредиенты
(Е)-4-[[3-[2-(4-циклобутил-2-
тиазолил)этинил] фенил]
амино]-2,2-диэтил-4-оксо-
масляная кислота)
Klucel LF

мг/таблетку
300
18

Methocel K100LV	30
Безводная лактоза	246
Стеарат магния	6

Кривая высвобождения таблетки показана на фиг.11.

Пример 9

Ингредиенты	мг/таблетку
(Е)-4- [[3- [2- (4-циклобутил-2-тиазолил)этинил] фенил]-амино] -2,2-диэтил-4-оксо-масляная кислота)	300
Methocel K100LV	90
Klucel LF	18
Безводная лактоза	186
Стеарат магния	6

Кривая высвобождения таблетки показана на фиг.12.

Пример 10

Ингредиенты	мг/таблетку
4-(2,2-дифенилэтинил)-1-[1-оксо-9-(3-пиридирил)нонил]-пиперидин, измельченный до частиц микронного размера	300,0
Klucel LF	18
Безводная лактоза	150
Methocel K100LV	126
Стеарат магния	6

Кривая эрозии таблетки показана на фиг.13.

Пример 11

Ингредиенты	мг/таблетку
7-хлор-N-метил-5-(1H-пиррол-2-ил)-3H-1,4-бензодиазепин-2-амин, измельченный до частиц микронного размера	300
Klucel LF	18
Безводная лактоза	150
Methocel K100LV	126
Стеарат магния	6

Кривая эрозии таблетки показана на фиг. 14.

Пример 12

Ингредиенты	мг/таблетку
5-[3- [4-(2-хлорфенил)-9-метил-6H-тиено[3,2-f][1,2,4]триазоло[4,3-a] [1,4]дiazепин-2-ил]-2-пропинил]фенантридин-6(5H)-он, измельченный до частиц микронного размера	75
Klucel LF	9
Безводная лактоза	113
Methocel K100LV	100
Стеарат магния	3

Кривая эрозии таблетки показана на фиг.15.

Пример 13

Ингредиенты	мг/таблетку
Флюмазенил	100
Methocel K100LV	250
Безводная лактоза	60
Povidone K30	36
Стеарат магния	4

Кривая эрозии таблетки показана на фиг. 16.

На фиг.1 показано схематическое изображение дозированной формы фармацевтической композиции по данному изобретению.

На фиг.2 показана кривая высвобождения фармацевтической композиции по примеру 1 в 900 мл 1%-ного Emlphor ON-870 в фосфатном буферном растворе (pH=7,5) при температуре 37° С при оценке методом с сетчатой корзиной, вращающейся со скоростью 100 об/мин.

На фиг.3 показана кривая высвобождения фармацевтической композиции по примеру 1 в 900 мл 1%-ного Emlphor ON-870 в фосфатном буферном растворе (pH=7,5) при температуре 37° С при оценке методом с использованием смесителя, вращающегося со скоростью 50 об/мин.

На фиг.4 показаны кривые высвобождения и эрозии фармацевтической композиции по примеру 1 в 900 мл 1%-ного Emulphor ON-870 в фосфатном буферном растворе (pH=7,5) при температуре 37° С при оценке методом с сетчатой корзиной, вращающейся со скоростью 100 об/мин.

На фиг.5 показана кривая высвобождения фармацевтической композиции по примеру 2 в 900 мл 1%-ного Emulphor ON-870 в фосфатном буферном растворе (pH=7,5) при температуре 37° С при оценке методом с использованием смесителя, вращающегося со скоростью 50 об/мин.

На фиг.6 показана кривая высвобождения фармацевтической композиции по примеру 3 в 900 мл воспроизведенного желудочного сока при температуре 37° С при оценке методом с использованием смесителя, вращающегося со скоростью 50 об/мин.

На фиг.7 показана кривая высвобождения фармацевтической композиции по примеру 4 в 900 мл воды при температуре 37° С при оценке методом с сетчатой корзиной, вращающейся со скоростью 100 об/мин.

На фиг. 8 показана кривая высвобождения фармацевтической композиции по примеру 5 в 900 мл воды при температуре 37° С при оценке методом с сетчатой корзиной, вращающейся со скоростью 100 об/мин.

На фиг. 9 показана кривая высвобождения фармацевтической композиции по примеру 6 в 900 мл воды, содержащей 3% лаурилсульфата натрия (pH=9,0) при температуре 37° С при оценке методом с сетчатой корзиной, вращающейся со скоростью 100 об/мин.

На фиг.10 показана кривая высвобождения фармацевтической композиции по примеру 7 в 900 мл воды, содержащей 3% лаурилсульфата натрия (pH=9,0) при температуре 37° С при оценке методом с сетчатой корзиной, вращающейся со скоростью 100 об/мин.

На фиг. 11 показана кривая высвобождения фармацевтической композиции по примеру 8 в 900 мл воды, содержащей 3% лаурилсульфата натрия (pH=9,0) при температуре 37° С при оценке методом с сетчатой корзиной, вращающейся со скоростью 100 об/мин.

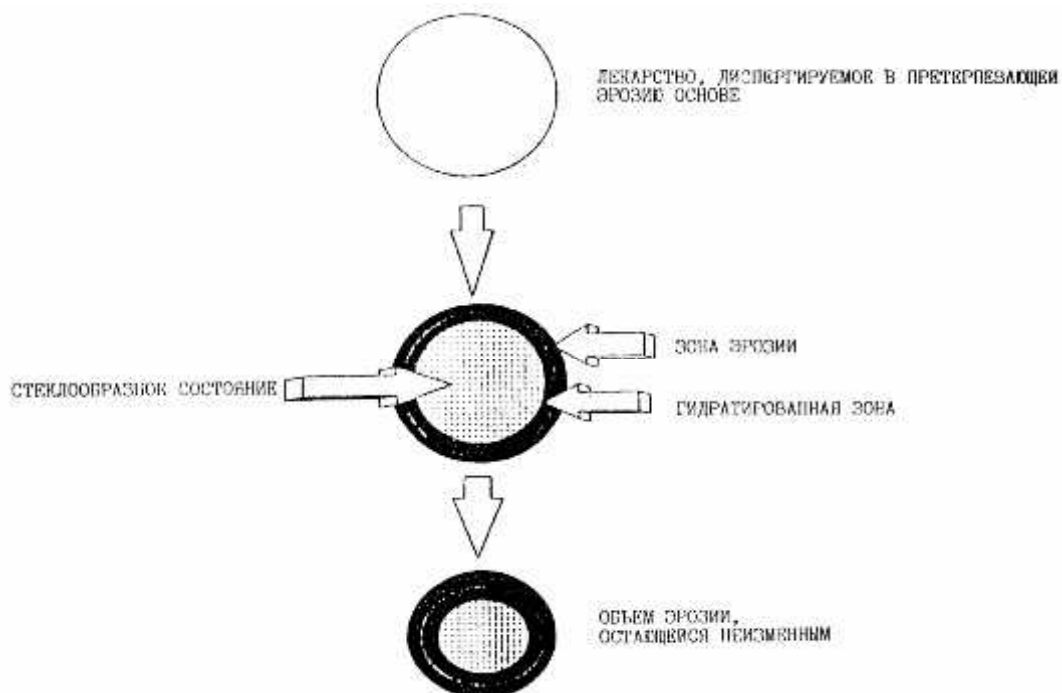
На фиг.12 показана кривая высвобождения фармацевтической композиции по примеру 9 в 900 мл воды, содержащей 3% лаурилсульфата натрия (pH=9,0) при температуре 37° С при оценке методом с сетчатой корзиной, вращающейся со скоростью 100 об/мин.

На фиг.13 показана кривая эрозии композиции по примеру 10 в 900 мл воды, содержащей 3% лаурилсульфата натрия (pH=9,0) при температуре 37° С при оценке методом с сетчатой корзиной, вращающейся со скоростью 100 об/мин.

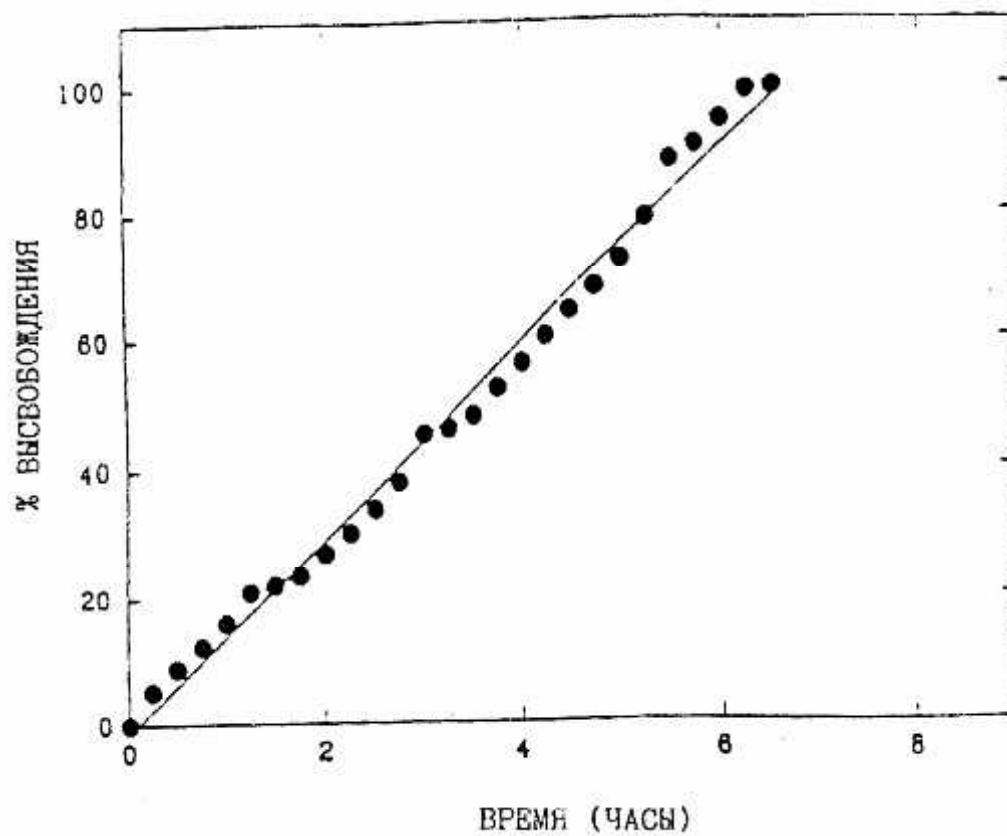
На фиг.14 показана кривая эрозии композиции по примеру 11 в 900 мл воды при температуре 37° С при оценке методом с сетчатой корзиной, вращающейся со скоростью 100 об/мин.

На фиг.15 показана кривая эрозии композиции по примеру 12 в 900 мл воды при температуре 37° С при оценке методом с сетчатой корзиной, вращающейся со скоростью 100 об/мин.

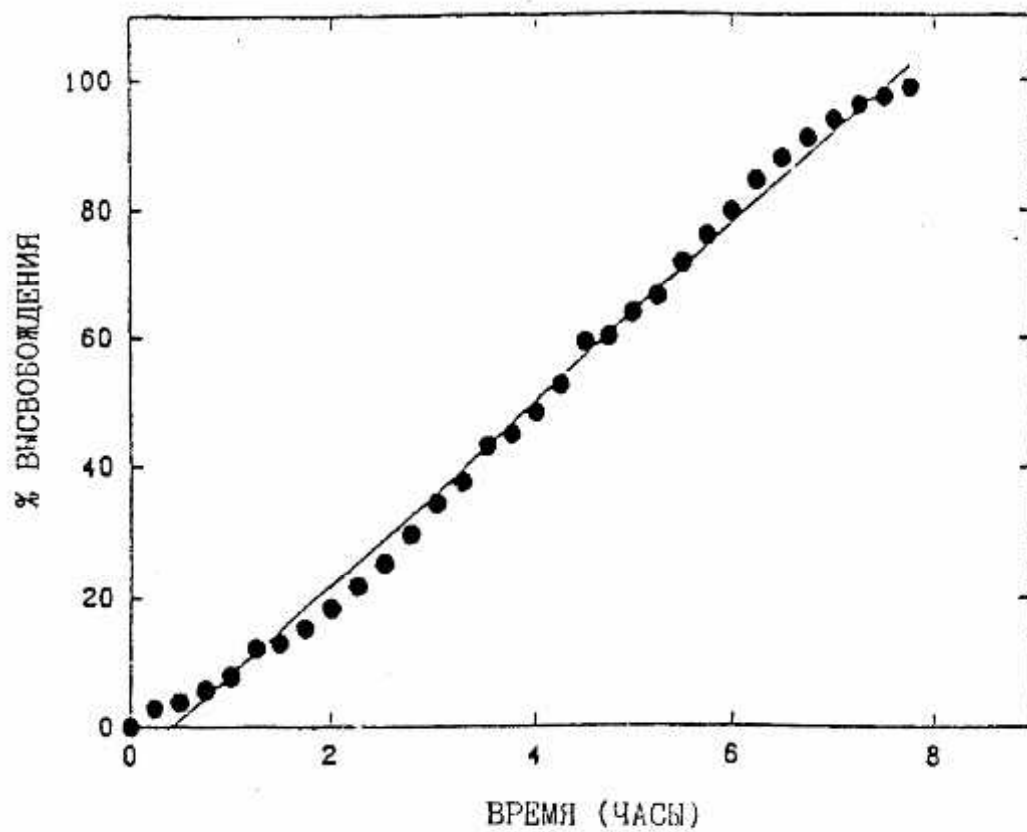
На фиг.16 показана кривая эрозии композиции по примеру 13 в 900 мл фосфатного буферного раствора (pH=7,4) при температуре 37° С при оценке методом с сетчатой корзиной, вращающейся со скоростью 100 об/мин.



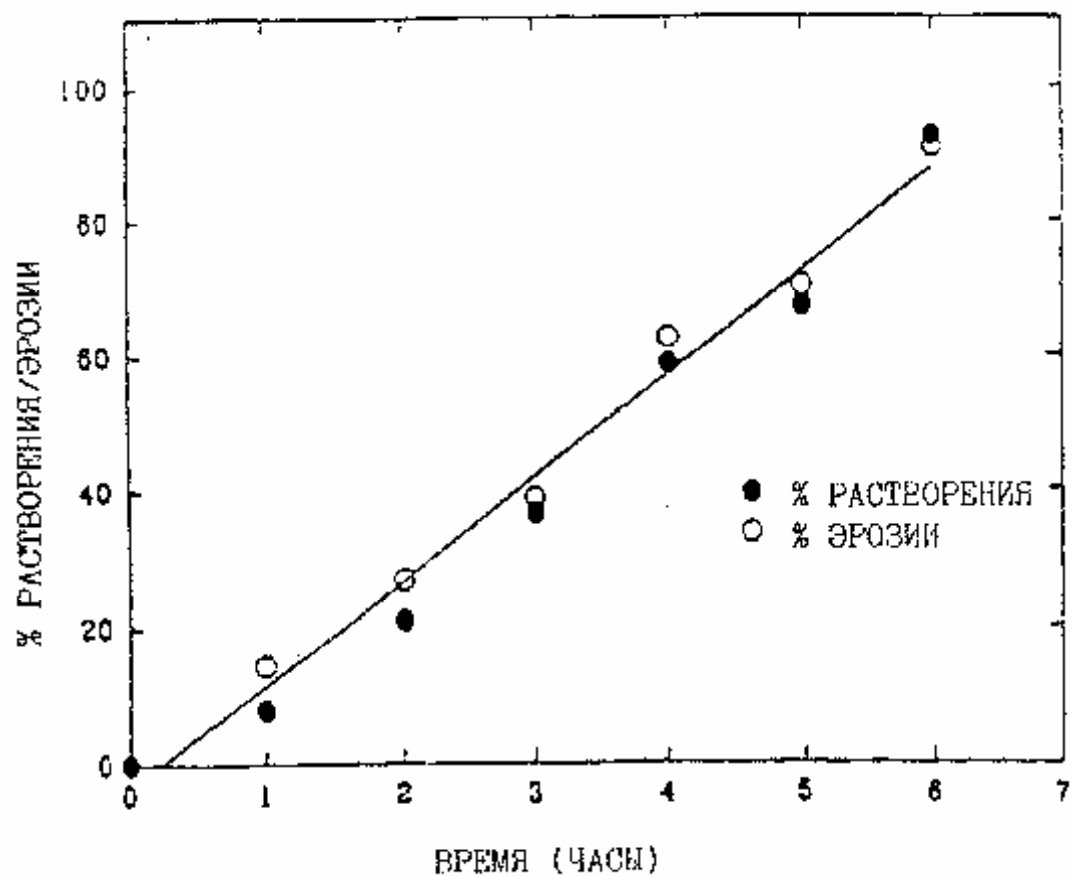
Фиг. 1



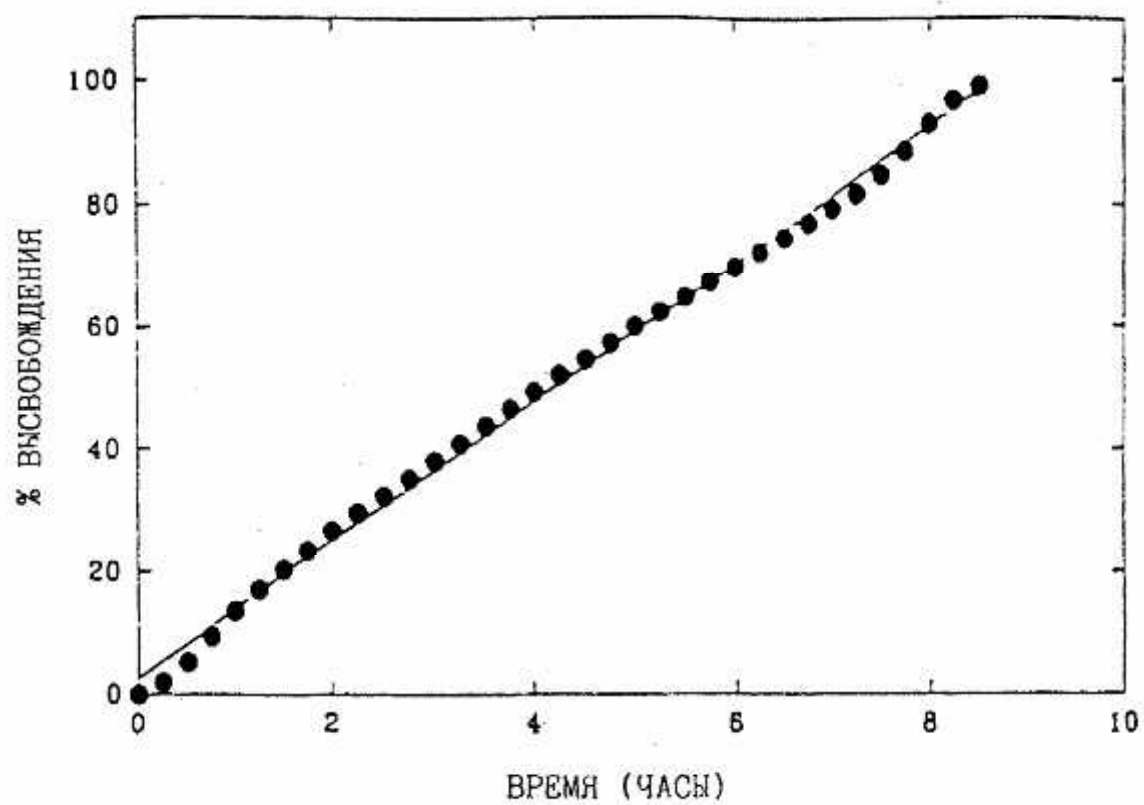
Фиг. 2



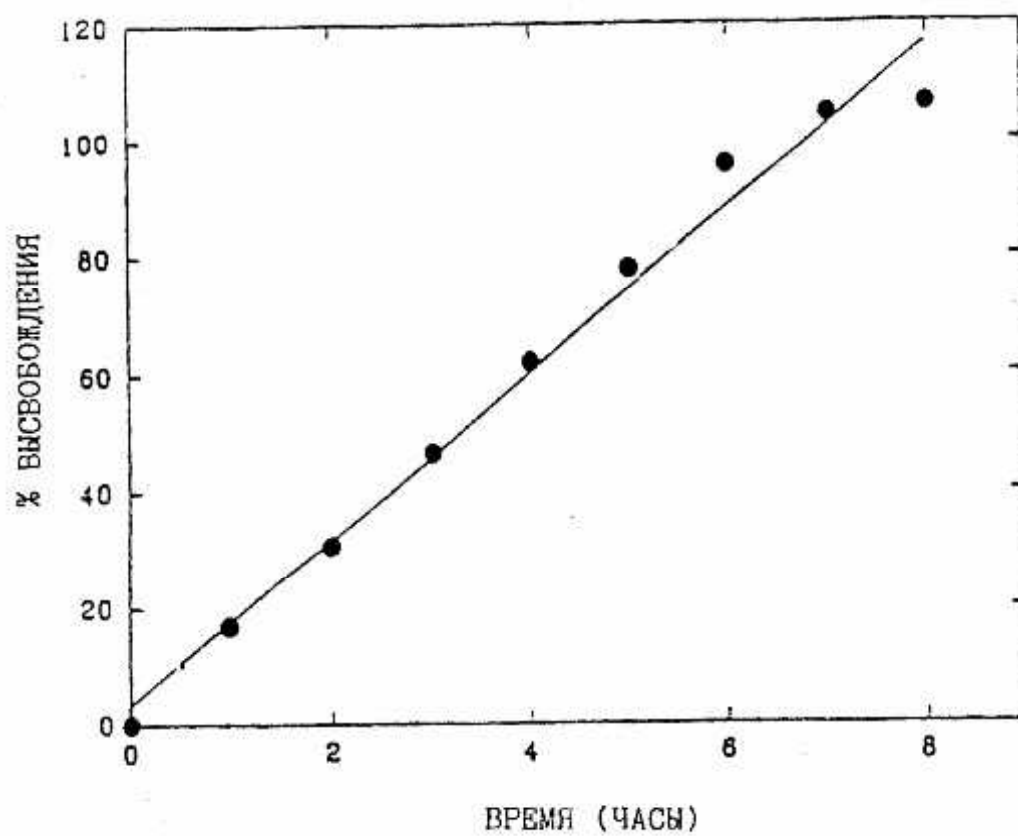
Фиг. 3



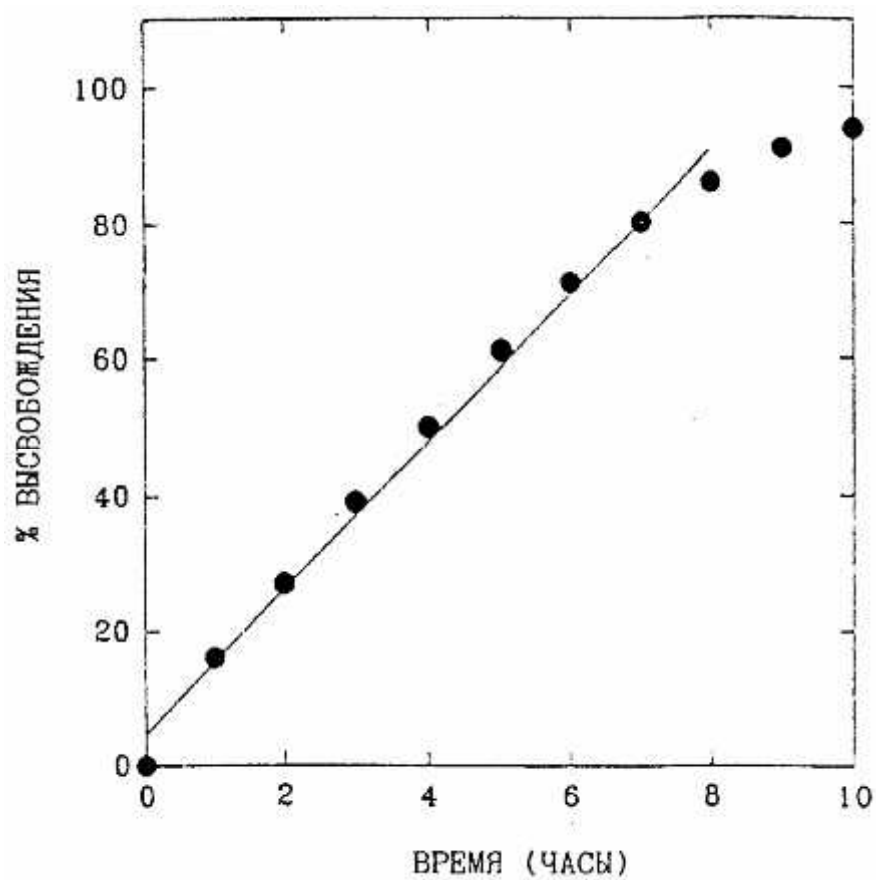
Фиг. 4



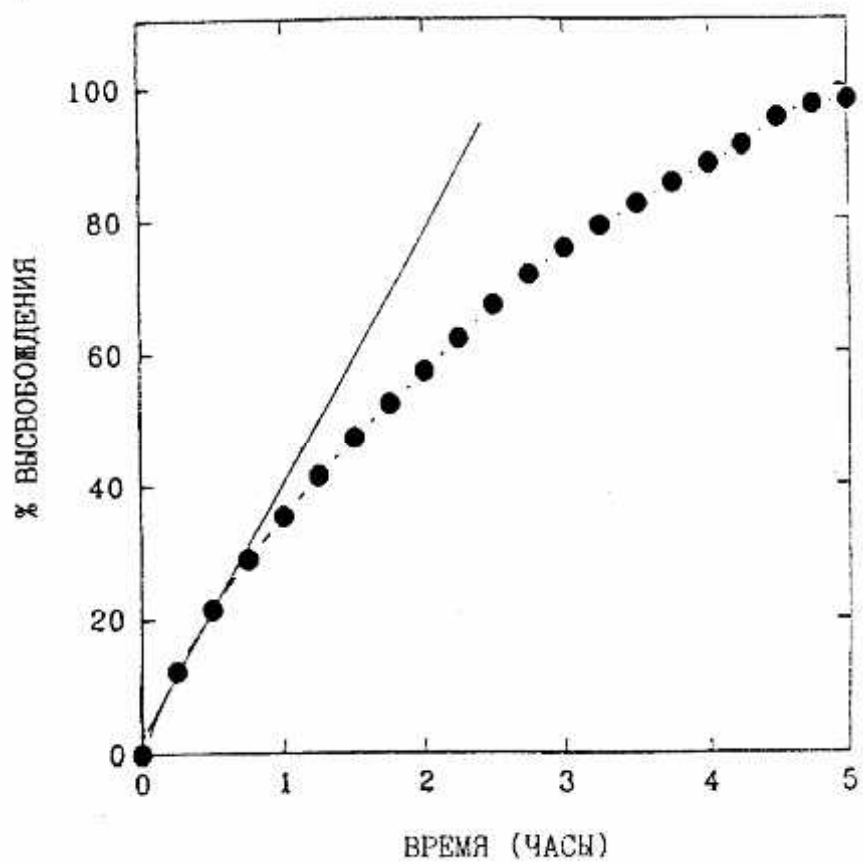
Фиг. 5



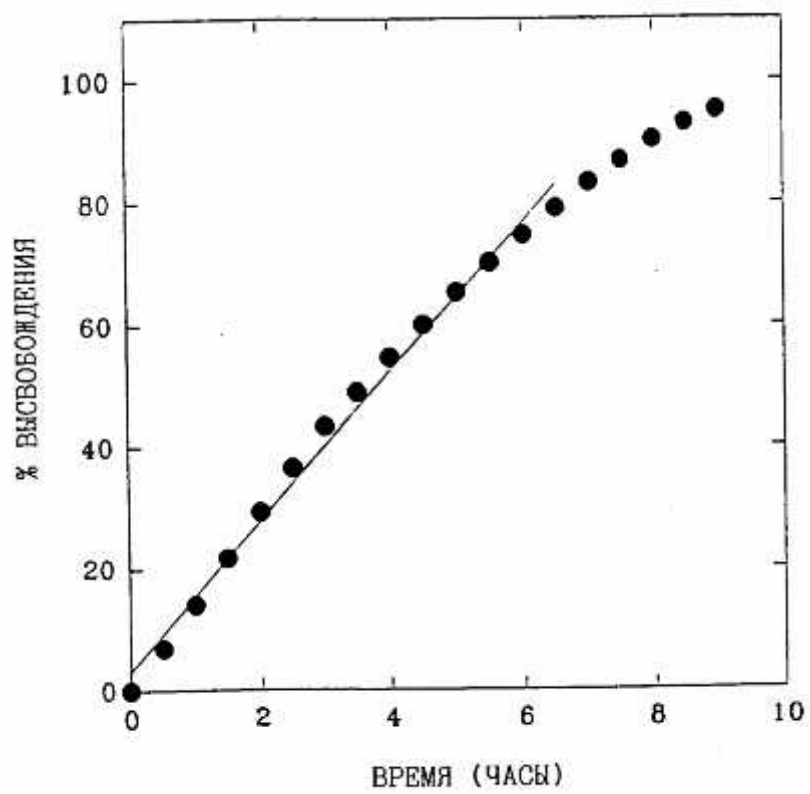
Фиг. 6



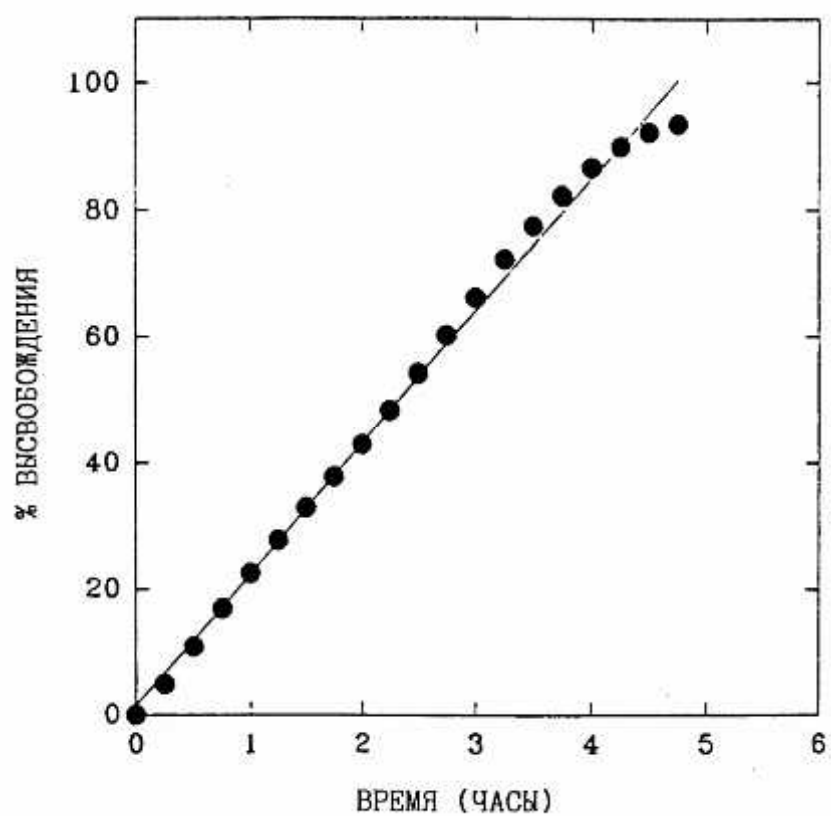
Фиг. 7



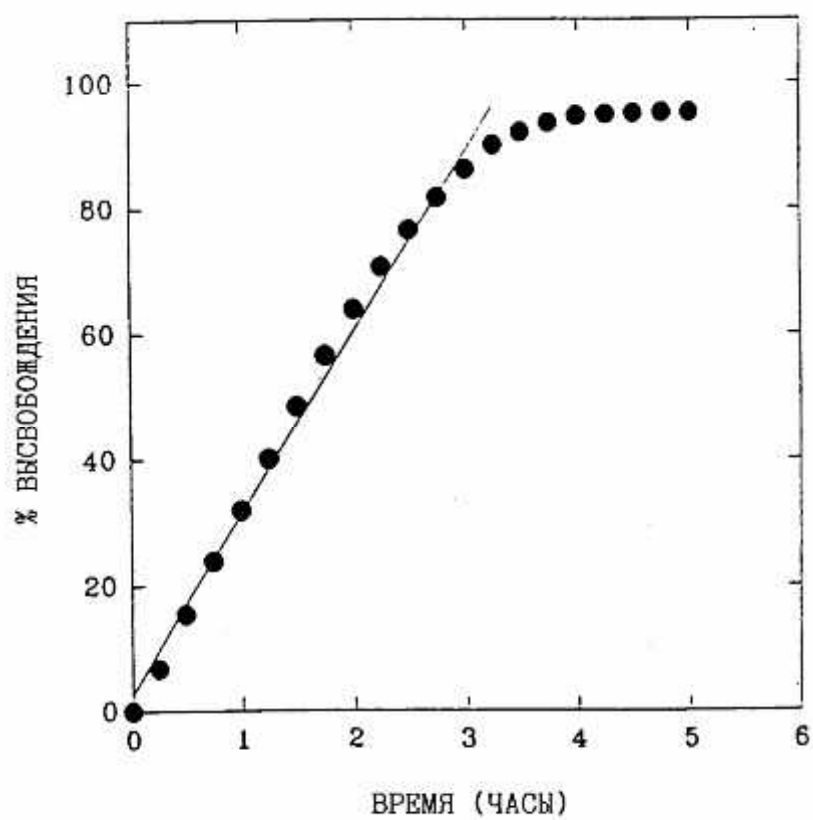
Фиг. 8



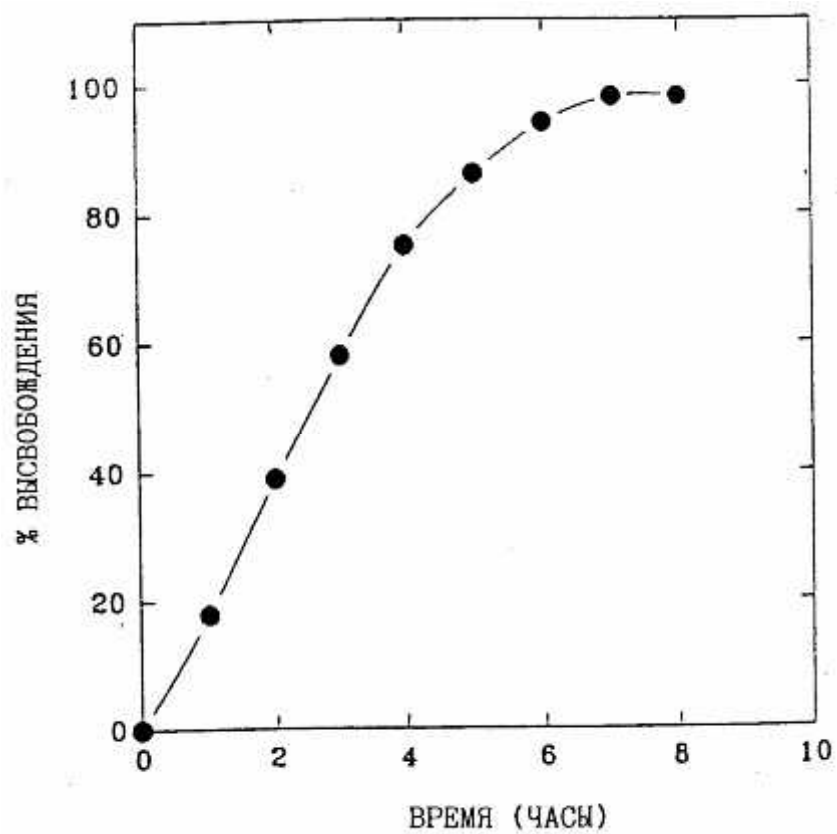
Фиг. 9



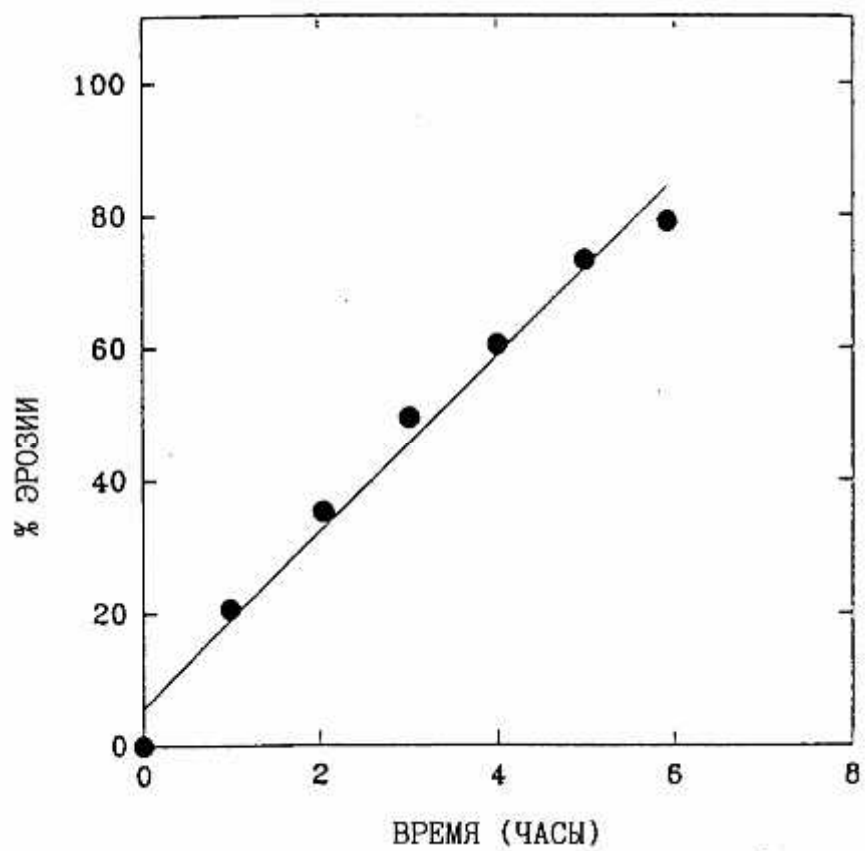
Фиг. 10



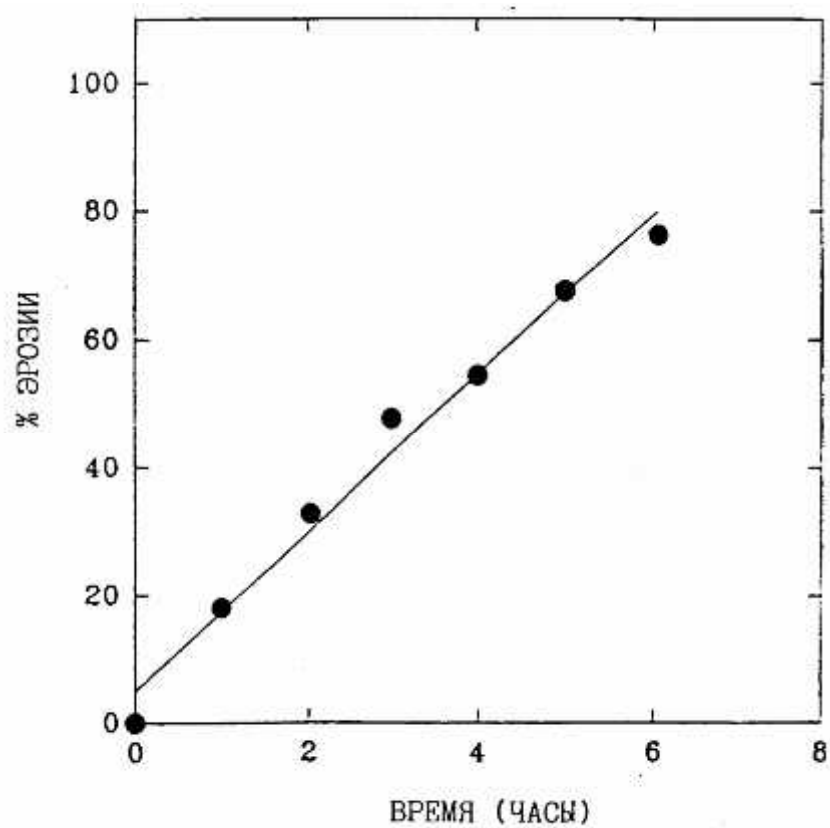
Фиг. 11



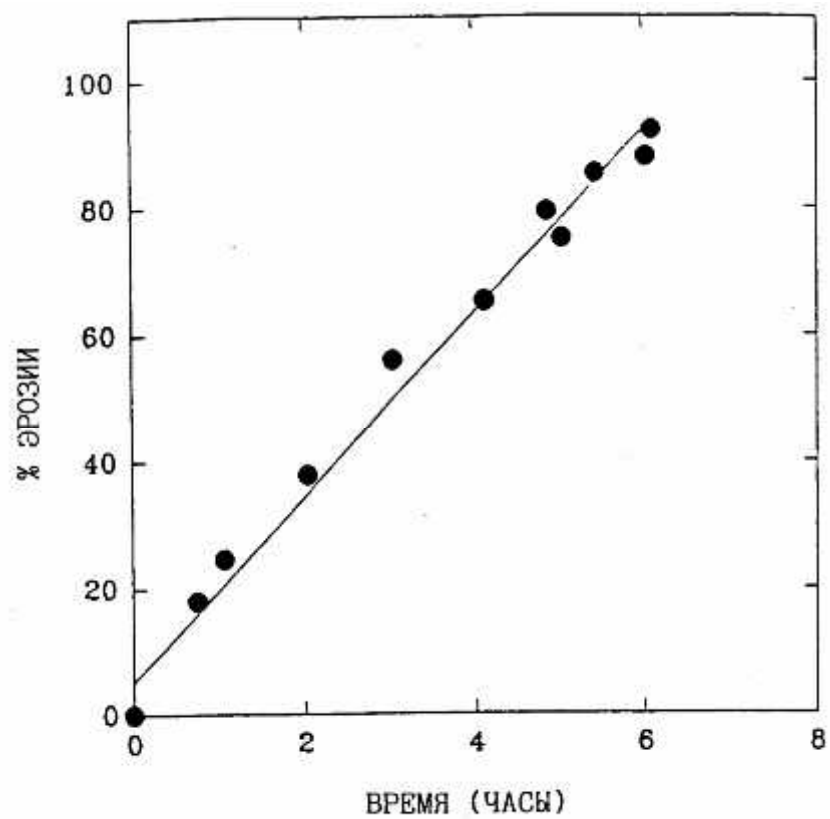
Фиг. 12



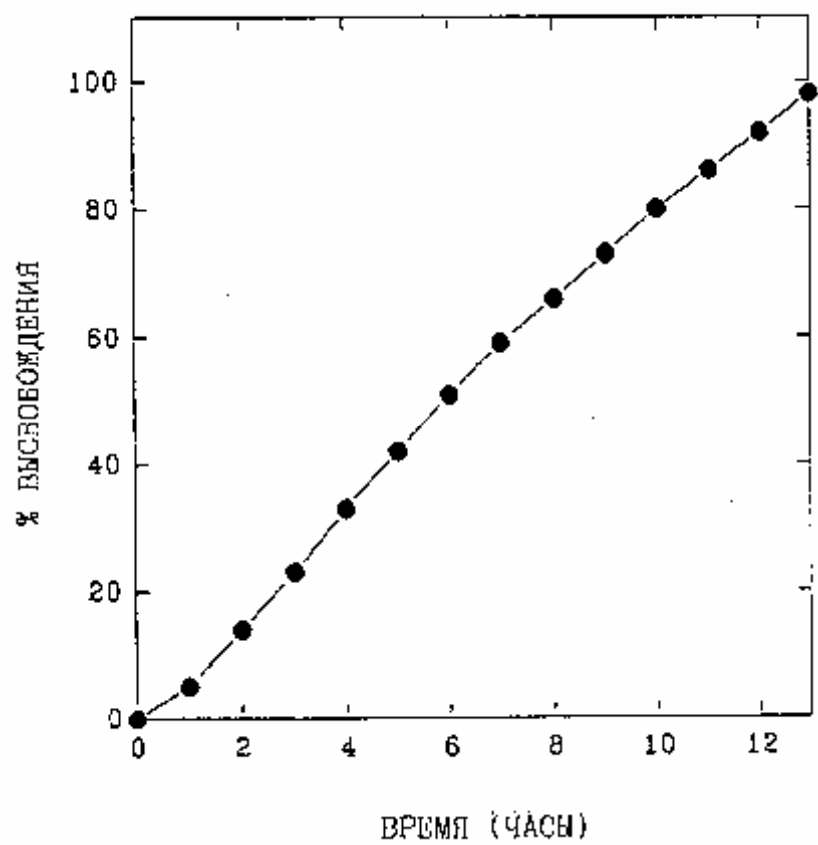
Фиг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16

Тираж 50 екз.

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