

Даний винахід стосується нових маленьких пілюль ітраконазолу, процесу виготовлення вказаних пілюль, та дозованих форм для перорального споживання, які містять в собі терапевтичне ефективну кількість вказаних пілюль, при тому що дозована форма, яка містить разову дозу, може бути призначена один раз на добу пацієнту, що страждає на грибову інфекцію.

Розроблення ефективної фармацевтичної протигрибової композиції, яка містить такі протигрибові сполуки, як ітраконазол, значно ускладнюється тим, що вказана протигрибова сполука дуже погано розчинюється у воді. Розчинність та біодоступність вказаної сполуки підвищується шляхом її поєднання із циклодекстринами або їх похідними, як це описано в патенті WO-85/02767 і US-4,764,604.

В патенті WO-94/05263, що був опублікований 17 березня 1994, описані пілюлі, які мають ядра з цукру 600-710 μ M (25-30 меш), що покриті протигрибовою сполукою, частіше ітраконазолом (або саперконазолом) і полімером, зокрема гідроксипропілметилцелюлозою. Покриті герметичним покриттям ядра стають гранулами. Гранули поміщені в капсули, які пристосовані для перорального прийому. Ітраконазол легко вивільняється з поверхні покритих оболонкою гранул, що сприяє підвищенню біодоступності ітраконазолу (або саперконазолу) порівняно з іншими відомими пероральними дозованими формами ітраконазолу.

Технологія виготовлення покритих оболонкою пілюль, що є описаною в патенті WO-94/05263, потребує спеціальної методики та спеціального обладнання в умовах спеціалізованого фабричного виробництва. Дійсно, гранули, що описані в прототипі, виготовлені за відповідною складною методикою, яка потребує численної кількості маніпуляційних етапів. По-перше, лікарський розчин виготовляється шляхом розчинення у прийнятному розчиннику відповідної кількості протигрибового агенту та гідрофільного полімеру, бажано гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ). Прийнятна розчинна система є сумішшю метиленхлориду та спирту. У вказаній суміші принаймні 50% ваги повинен становити метиленхлорид, що виступає як розчинник для лікарської речовини. Оскільки гідроксипропілметилцелюлоза не може бути повністю розчинена у метиленхлориді, до суміші повинен бути доданий спирт у кількості, що становить, принаймні, 10% ваги. В подальшому цукрові кульки (25-30 меш) покривають шаром препарату у грануляторі з рідинною підложкою, що має в своєму дні пульверизатор. Необхідно з обережністю контролювати не тільки об'єм, що розпилюється, але й температурний режим в грануляторі з рідинною підложкою, який також є дуже важливим. Отже, цей процес потребує ретельного контролю, який має сприяти отриманню високоякісної продукції, що може бути репродукована. Однак, хоча ця технологія є адекватною, вона залишається частковою, оскільки певна кількість залишкових органічних розчинників, таких як метиленхлорид, метанол або етанол, залишається присутньою в покривному шарі. З метою вилучення будь-яких розчинників, які можуть залишатися в продукті, що є проміжним в процесі отримання лікарського покривного шару, необхідно застосувати етап екстра-висушування. В подальшому наносять плівку для покриття.

Наступне ствердження, що міститься в патенті WO-94/05263, стосується того, що розмір ядер є важливим. З одного боку, якщо ядра надто великі - вони мають недостатню поверхню, доступну для нанесення лікарського покривного шару, що призводить до більш товстого шару. Це ускладнює проблеми виробничого процесу, які пов'язані з інтенсивною процедурою висушування, що необхідна для зменшення рівню залишкових розчинників в покривному шарі. Жорсткі умови висушування можуть мати побічний ефект - вивільнення препарату з пілюлі і, відповідно, повинні бути максимально контролювані під час виробничого процесу. З іншого боку, маленькі ядра мають більшу загальну поверхню, доступну для покриття, внаслідок чого покривний шар тонший.

Відповідно, подальше зниження інтенсивності етапу висушування може бути використане для зниження рівню залишкових розчинників. Ядра, які були дуже маленькими, наприклад 500 - 600мкм (30 - 35 меш), однак, мали недолік - вони виявили значну тенденцію до агломерації під час процедури покриття. Отже, був зроблений висновок, що розмір ядер 600 - 710мкм (25 -30 меш) виявив себе як оптимальний, при застосуванні ядер саме цього розміру не відбувалося ані агломерації, ані зростання інтенсивності етапу висушування, яка б могла негативно вплинути на процес виробництва.

Приблизно 460мг пілюль, що дорівнює приблизно 100мг ітраконазолу, були поміщені в капсули з твердого желатину (розмір 0), і дві такі капсули призначалися для прийому один раз на добу пацієнтам, що страждали на грибову інфекцію. Загальна вага препарату, що споживалася протягом доби, таким чином, становила $2 \times (460 + 97) \approx 1010$ мг. Капсули продаються в багатьох країнах під торговою маркою "Sporanox™". Для досягнення бажаного протигрибового ефекту необхідно, на жаль, приймати дві капсули наприкінці

їжі. Більш бажано було б мати таку фармацевтичну дозовану форму, одна одиниця якої містила б необхідну добову дозу активного інгредієнту, замість двох таких одиниць.

Ітраканазол або (±)-цис-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-дихлорфеніл)-2-(1H-1,2,4-тріазол-1-ил-метил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]феніл]-1-піперазіл]феніл]-2,4-дигідро-2-(1-метилпропіл)-3H-1,2,4-тріазол-3-он є протигрибковою сполукою широкого спектру дії, що призначена для перорального, парентерального та місцевого застосування, яка описана в патенті US-4,267,179. Дифтористий аналог цієї сполуки саперканазол або (+)-цис-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-дифторфеніл)-2-(1H-1,2,4-тріазол-1-ил-метил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]феніл]-1-піперазіл]феніл]-2,4-дигідро-2-(1-метилпропіл)-3H-1,2,4-тріазол-3-он має підвищену активність проти *Aspergillus* spp. і описується в патенті US-4,916,134. Як ітраканазол, так і саперканазол є сумішшю чотирьох діастереоізомерів, процес виготовлення та використання цих сполук описується в патенті WO-93/19061: діастереоізомери ітраканазолу і саперканазолу визначені як [2R-[2 α ,4 α ,4(R*)]], [2R-[2 α ,4 α ,4(S*)]], [2S-[2 α ,4 α ,4(S*)]], [2S-[2 α ,4 α ,4(R*)]]. Термін "ітраканазол", який використовується тут і надалі, широко інтерпретується і охоплює вільно-основні форми та фармацевтично прийнятні солі ітраканазолу або одного з його стереоізомерів, або суміш двох чи трьох таких стереоізомерів. Бажаною сполукою ітраканазолу є (±)-цис-форма вільно-основної форми. Кислотні форми можуть бути отримані внаслідок реакції між основними формами та відповідними кислотами. Відповідні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, а саме: гідрохлористу або гідробромисту кислоту, сірчану кислоту, азотисту кислоту і тому подібне; або органічні кислоти такі як, наприклад, оцтова, пропанова, гідроксиоцтова, 2-гідроксипропанова, 2-оксопропанова, етандіонова, пропандіонова, бутандіонова, (Z)-бутендіонова, (E)-бутендіонова, 2-гідроксибутандіонова, 2,3-дигідроксибутандіонова, 2-гідрокси-1,2,3-пропантрікарбоксилова, метансульфонова, етансульфонова, бензенсульфонова, 4-метил бензенсульфонова, циклогексансульфамова, 2-гідроксибензойна, 4-аміно-2-гідроксибензойна та тому подібні кислоти.

Можна відзначити, що терапевтичне ефективна концентрація ітраканазолу в плазмі легко підтримується протягом принаймні 24 годин, оскільки його період напіввиведення значно вищий. Необхідною умовою є те, щоб ітраканазол досяг плазми. Всмоктування розчиненого ітраканазолу зі шлунку не є суттєвою проблемою. Таким чином, не має необхідності у дозованій формі ітраканазолу повільного вивільнення, оскільки форми негайного вивільнення задовольнятимуть необхідним умовам. Іншими словами, головна проблема у застосуванні терапевтичне ефективної кількості ітраканазолу в першу чергу стосується впевненості - чи залишається необхідна концентрація ітраканазолу в розчині достатньо довго для того, щоб забезпечити його постачання у коло кровообігу і щоб не відбувалося перетворення ітраканазолу в форми з поганою біодоступністю, зокрема в кристалічний ітраканазол (який, наприклад, утворюється, коли осаджується у водному середовищі).

Несподівано було виявлено, що гранули, значно менших розмірів ніж ті, що описані в патенті WO-94/05263 і з кращою біодоступністю, можуть бути вироблені конвенційним способом. У цих нових гранул розмір ядра значно менший, ніж у тих, що були виготовлені в прототипі, і тепер загальний об'єм 200мг ітраканазолу може бути поміщений в одну, а не в дві капсули. Додамо, що загальна вага медикаменту, що вживається за добу менша за 1010мг.

Даний винахід пропонує фармацевтичну композицію ітраканазолу (або саперканазолу) та водно-розчинного полімеру, яка може бути призначена пацієнту, що страждає від грибкової інфекції, у єдиній дозованій формі раз на добу. Дозована форма містить терапевтично ефективну кількість нових гранул, як це буде описано нижче.

Зокрема даний винахід стосується пілюль, що містять: а) центральне закруглене або сферичне ядро б) покриваючу плівку з водорозчинного полімеру та протигрибковий агент і в) поверхневий покривний шар полімеру і відрізняються тим, що ядро має діаметр приблизно від 250 до 600мкм (30-60меш), бажано від 250 до 500мкм (35-60меш), більш бажано приблизно від 250 до 425мкм (40-60 меш) і оптимально - приблизно від 250 до 355мкм (45-60меш).

Пілюлі, гранули або ядра з розмірами, що вказані, можуть бути отримані шляхом просіювання крізь номінальні стандартні тестові сита, як це описано в CRC Handbook, 64th ed, page F-114. Номінальні стандартні сита відрізняються стандартними значеннями ширини меш-вічок (μм), DIN 4188 (мм), ASTM E 11-70(No), Tyler® (меш) або BS 410 (меш). Згідно з даним описом та формулою винаходу, розміри часток відповідають ширині меш-вічок в мкм і відповідають номеру Сита в стандарті ASTM E 11-70.

Матеріали, що можуть бути використані як ядра в пілюлях, згідно з даним винаходом, різноманітні, при умові, що вказані матеріали є фармацевтично прийнятними і мають відповідні розміри (приблизно 45-60 меш) та міцність.

Прикладами таких матеріалів є полімери, такі як пластичні смоли; неорганічні речовини, такі як кремнезем, скло, гідроксиапатит, солі (натрію або кальцію хлорид, кальцію або магнію карбонат) і тощо; органічні речовини, такі як активоване вугілля, кислоти (лимонна, фумарова, тартарова, аскорбінова тощо) і вуглеводи та їх похідні. Зокрема прийнятними матеріалами можуть бути вуглеводи, такі як цукри, олігоцукриди, поліцукриди та їх похідні, наприклад, глюкоза, рафтоза, лактоза, галактоза, сукроза, манітол, сорбітол, декстрин, мальтодекстрин, целюлоза, мікрокристалічна целюлоза, натрій карбоксиметил целюлоза, крохмалі (кукурудза, рис, картопля, пшениця, тапіока) і тому подібні вуглеводи.

Зокрема бажано, щоб матеріали, які можуть бути використані як ядра для пілюль у цьому винаході, були представлені цукровими сферами з показником дисперсності 45-60 меш (USP 22/NF XVII, р. 1989), які складаються з 62, 5%-91,5% (вага по вазі) сукрози, залишок яких становить крохмаль і, можливо, також, декстрини, які є фармацевтично інертними або нейтральними речовинами. Відповідно ці ядра також відомі як нейтральні пілюлі.

Пілюлі, що можуть бути отримані з цукрових ядер з показником дисперсності 45-60 меш, складаються приблизно (відсоткове співвідношення ваги компонентів до загальної ваги пілюлі): а) від 10 до 25% матеріалу ядер; b) від 39 до 60% водорозчинного полімеру; с) від 26 до 40% протигрибкового агенту; та d) від 4 до 7 % герметизувального покривного полімеру.

Водорозчинний полімер в пілюлі, згідно з даним винаходом, є полімером, що має приблизно в'язкість від 1 до 100мПа * с, коли його розчиняють в 2% водяному розчині при 20°C розчину. Наприклад, водорозчинний полімер може бути обраний з групи, що охоплює:

- Акілцелюлози, наприклад, метилцелюлоза
- Гідроксиалкілцелюлози, наприклад, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, гідроксибутилцелюлоза
- Гідроксиалкіл-алкілцелюлози, такі як гідроксиметил-метилцелюлоза та гідроксипропіл-метилцелюлоза
- Карбоксиалкілцелюлози, наприклад, карбоксиметилцелюлоза
- Алкільовані металеві солі карбоксиалкілцелюлоз, наприклад, натрію карбоксиметилцелюлоза,
- Карбоксиалкіл-алкілцелюлози, наприклад, карбоксиметилетилцелюлоза
- Ефіри карбоксиалкілцелюлози
- Крохмалі
- Пектини, наприклад, натрію карбоксиметиламілопектин
- Деривати хітину, такі як хітосан
- Поліцукрози, наприклад, альгінова кислота, алкільовані метали та солі амонію, каррагенани, галактоманани, траганат, агар-агар, гумі арабіка, гуарова гума та ксантанова гума,
- Поліакрилові кислоти та їх солі
- Поліметакрилові кислоти та їх солі, сополімери метакрилату
- Полівініловий спирт
- Полівінілпіралідон, сополімери полівінілпіралідону, що містять вініл-ацетат
- Оксиди поліалкілену, наприклад, поліетилену оксид, поліпропілену оксид, тасополімери етилен- та пропілен оксидів.

Полімери, що не були згадані, але які фармацевтично прийнятні і мають відповідні фізико-хімічні властивості, що були визначені вище, можуть бути прийнятними для виготовлення часток, згідно з даним винаходом.

Лікарський покривний шар включає водорозчинний полімер, такий як гідроксипропілметилцелюлоза (Methocel®, Phamacoat®), метакрилат (Eudragit E®), гідрокси пропіл целюлоза (Klucel®) або полівідон. Бажаний водорозчинний полімер - гідроксипропілметилцелюлоза або ГПМЦ. Вказаний ГПМЦ містить достатню кількість гідроксипропілових та метоксильних груп, що робить його водорозчинним. ГПМЦ, що має ступінь метоксилювання від приблизно 0,8 до приблизно 2,5, а молярне заміщення гідроксипропілу становить від 0,05 до 3,0, є водорозчинним. Ступінь заміщення метоксильних груп відповідає середньому числу груп ефіру метилу, що присутні в дегідратованій глюкозній ланці молекули целюлози. Молярне заміщення гідроксипропілу відповідає середньому числу молей оксиду пропілену, які реагують з кожною дегідратованою глюкозною ланкою молекули целюлози. Гідроксипропілметилцелюлоза відома в Сполучених Штатах під назвою гіпромелози (див. Martindale, The Extra Phamascopoeia, 29th edition, page 1435). Бажано, щоб гідроксипропілметилцелюлоза була низької в'язкості, тобто приблизно 5мПа*с. Використовується, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза 2910 5мПа*с. З чотирьох чисел номеру "2910" перші два визначають приблизний процентний вміст метоксильних груп, а третє та четверте - процентний вміст гідроксипропілових груп. 5мПа*с - параметр, що вказує на приблизну в'язкість 2% водного розчину при 20°C.

До прийнятних для використання у даному винаході ГПМЦ належать такі, що мають в'язкість від 1 до 100мПа*с, зокрема від 3 до 15мПа*с, бажано - 5мПа*с, найкращим для використання у даному винаході типом ГПМЦ, з тих що мають в'язкість 5мПа*с, є комерційне доступний ГПМЦ 2910 5мПа*с.

Бажаними протигрибковими агентами, що використовуються як ліки у вказаному лікарському шарі, є ліпофільні протигрибкові азолі, зокрема ітраконазол. Оптимальне розчинення можна отримати, коли субстанція препарату надана у вигляді твердої дисперсії або у розчиненому стані, що може бути підтверджено диференційним скануванням.

Співвідношення ваги окремих компонентів до загальної ваги препарату: для полімеру таке співвідношення лежить у проміжку значень від 1:1 до 1:12, бажано від 1:1 до 1:5. У випадку з ітраконазолом (ГПМЦ 2910 5мР. а.) вказане співвідношення може знаходитись у проміжку приблизно від 1:1 до 1:2, оптимально - 1:1,5 (або 2:3) співвідношення ваги ітраконазолу до ваги інших водорозчинних полімерів може бути визначено спеціалістом завдяки прямому експерименту. Нижня межа визначається певними практичними міркуваннями. Дійсно, у терапевтично-ефективній кількості ітраконазолу, що застосовується (від 50мг до 300мг, бажано 200мг на добу), нижня межа співвідношення залежить від максимальної кількості суміші, що може бути поміщена в одну дозовану форму розміру, що може бути використаний в практиці. Коли відносна кількість водорозчинних полімерів дуже висока, абсолютна кількість суміші, необхідна для досягнення терапевтичного рівня буде надто високою, для того щоб бути поміщеною в одну капсулу або таблетку. Капсули, наприклад, мають максимальний об'єм приблизно 0,95мл (розмір 00), а пілюлі розраховані на максимум 70% (вага по об'єму), що відповідає вазі в 0,665г. Відповідно, нижня межа кількості ітраконазолу у відношенні до гідроксипропілметилцелюлози становить приблизно 1:12 (50мг ітраконазолу + 600мг водорозчинного полімеру).

З іншого боку, якщо співвідношення дуже високе, то це значить, що кількість ітраконазолу є відносно високою у порівнянні з кількістю водорозчинного полімеру, що може обумовити ризик недостатнього розчинення ітраконазолу у водорозчинному полімері і, таким чином, не буде досягнута необхідна біодоступність. Верхня межа співвідношення 1:1 обумовлена тим, що, як було відзначено, при перевищенні вказаного співвідношення ітраконазол не повністю розчинявся в ГПМЦ. Треба взяти до уваги, що верхню межу співвідношення 1:1 можливо не оцінювати для, зокрема, водорозчинних полімерів, через те, що це може бути легко встановлено, однак під час експериментального періоду було виявлено, що тверді дисперсні системи в яких співвідношення препарат : полімер перевищує 1:1, також охоплюються рамками даного винаходу.

Лікарський шар пілюлі, як це описано вище, може містити один або більше фармацевтичне прийнятних компонентів, таких як, наприклад, пластифікатори, ароматизатори, барвники, консерванти тощо. Вказані компоненти повинні бути інертними, іншими словами, вони не повинні проявляти ніякої деградації або декомпозиції в умовах виробничого процесу.

В даній композиції ітраконазол : ГПМЦ 2910 мПа*с бажано, щоб кількість пластифікаторів була невеликою - від 0% до 15%(вага по вазі), бажано - менш, ніж 5% (вага по вазі), більш бажано - 0% (вага по вазі). Проте з іншими водорозчинними полімерами пластифікатори можуть бути використані в інших, більших кількостях. Відповідні пластифікатори є фармацевтичне прийнятними, до їх числа належать багатоатомні спирти з низькою молекулярною вагою, такі як етиленгліколь, пропіленгліколь, 1,2-бутиленгліколь, 2,3-бутиленгліколь, стирол гліколь; поліетиленгліколі, такі як діетиленгліколь, триетиленгліколь, тетраетиленгліколь; інші поліетиленгліколі, що мають молекулярну вагу, меншу за 1,000г/моль; поліпропіленгліколі, що мають молекулярну вагу, меншу за 200г/моль; гліколеві ефіри, такі як монопропіленглікольмоноізопропіловий ефір, пропіленглікольмоноетиловий ефір, діетиленглікольмоноетиловий ефір, естеризовані типи пластифікаторів, такі як сорбітолу лактат, етилу лактат, бутилу лактат, етилу гліколят, алілу гліколят; аміни, такі як моноетаноламін, діетаноламін, триетаноламін, моноізопропаноламін, триетилентетраамін, 2-аміно-2-метил-1,3-пропанедіол тощо. Виходячи із зазначеного, перевагу віддають поліетиленгліколям з низькою молекулярною вагою, етиленгліколю, поліпропіленгліколям з низькою молекулярною вагою, особливо пропіленгліколю.

Поверхневий герметичний полімерний шар накладається на покриті препаратом ядра для попередження склеювання пілюлі, що може супроводжуватися таким небажаним ефектом, як супутнє зниження швидкості розчинення і біодоступності. Бажано, щоб як поверхневий герметичний полімерний шар був використаний тонкий шар поліетиленгліколю (ПЕГ), зокрема, поліетиленгліколю 20000 (Macrogol 20000).

Пілюлі, яким надається перевага, складаються приблизно з: а) 16,5-19%

цукрового ядра b) 43-48% гідроксипропілметилцелюлози 2910 5мПа*с; c) 29-33% ітраконазолу; d) 5-6% поліетиленгліколю 20000.

Додамо, що пілюлі, згідно з даним винаходом, можуть також містити різноманітні додаткові речовини, такі як згущувачі, мастильні речовини, поверхнево-активні речовини, консерванти, комплексо-утворюючі та хелатні агенти, електроліти або інші активні інгредієнти, наприклад протизапальні, антибактеріальні агенти, дезінфектанти або вітаміни.

Пілюлі, згідно з даним винаходом, можуть бути зручно розміщені в різноманітних фармацевтичних дозованих формах. Прийнятні дозовані форми містять ефективну протигрибкову кількість пілюлі, як це описано вище. Бажано, щоб пілюлі були поміщені в тверді желатинові капсули таким чином, щоб на кожну дозовану форму приходилось 100 або 200мг активного інгредієнту. Наприклад, тверді желатинові капсули, що мають розмір 00, розраховані на пілюлі, 29-33 відсотка ваги яких становлять ітраконазол або саперконазол, що еквівалентно приблизно 200мг активного інгредієнту.

Пілюлі, згідно з даним винаходом, зручно виготовляються наступним способом. Покривний розчин, що містить препарат, виготовляється шляхом розчинення у прийнятній розчинній системі відповідної кількості протигрибкового агенту і водорозчинного полімеру. Прийнятна розчинна система містить суміш метиленхлориду і спирту, бажано етанолу, який може бути денатурований, наприклад, бутанолом. Принаймні 50% відсотків ваги зазначеної суміші повинно падати на метиленхлорид, який грає роль розчинника для лікарської субстанції. Оскільки гідроксипропілметилцелюлоза не повністю розчиняється у метиленхлориді, необхідно додати принаймні 10% спирту. Бажано, щоб для покривного розчину було використано відносно низьке співвідношення метиленхлориду до спирту, наприклад, щоб значення співвідношення метиленхлорид/спирт знаходилося в інтервалі від 75/25 (вага по вазі) до 55/45 (вага по вазі), зокрема приблизно 60/40 (вага по вазі). Кількість сухого залишку, наприклад, протигрибкового агенту і водорозчинного полімеру, в лікарському покривному розчині може знаходитись у проміжку значень від 7 до 10% (вага по вазі), бажано - 8,7%.

Процес нанесення препарату (у промисловому масштабі) може бути зручно виконаний у грануляторі з рідинною підложкою (наприклад типу Glatt WSG-30 або GPSG-30), обладнаному донною пульверизаційною втулкою Вюрстера (наприклад 18-дюймовою втулкою Вюрстера). В лабораторних умовах процес може бути виконаний за допомогою приладу типу Glatt WSG-1 із 6-дюймовою донною втулкою Вюрстера. Природно, що параметри процесу залежать від обладнання, що використовується.

Швидкість пульверизації повинна ретельно регулюватися. Дуже низька швидкість пульверизації призводить до висушування частини лікарського розчину, призначеного для покриття, і наслідком цього є недостатня кількість кінцевого продукту. Надто висока швидкість пульверизації веде до підвищення вологості і наступної агломерації. Агломерація і досі є найбільш серйозною проблемою. Нижча швидкість пульверизації має застосовуватись на початку процесу і підвищуватись пропорційно тривалості процесу покриття і зростанню пілюлі.

Повітряний тиск пульверизації, який використовується для нанесення лікарського розчину, також може впливати на процес покриття. Низький пульверизаційний повітряний тиск спричиняє формування великих крапель, наслідком чого є зростання тенденції до агломерації. Високий пульверизаційний повітряний тиск може надійно запобігти висушуванню під час пульверизації лікарського розчину і це не розглядається як проблема. Відповідно, ще на початковому етапі пульверизаційний повітряний тиск може підтримуватись на максимальному рівні.

Флюїдизаційний об'єм повітря може бути проконтрольований завдяки випускному клапану повітря апарату і повинен підтримуватись таким чином, щоб забезпечити оптимальну циркуляцію пілюль. Дуже низький об'єм є причиною недостатньої флюїдизації пілюлі; надто високий об'єм повітря буде перешкоджати циркуляції через розвиток в апараті потоків повітря у протилежному напрямку. В даному процесі оптимальні умови були отримані, коли випускний повітряний клапан було відкрито на 50% від максимуму і поступово по мірі наростання процесу отвір відкривався до 60% від максимуму. Бажано, щоб процес нанесення покриття виконувався при температурі вхідного повітря від 50°C до 55°C. Вища температура може прискорити процес, але недоліком цього є те, що розчинник випаровується з такою швидкістю, що покривна рідина нерівномірно вкриває поверхню пілюль, внаслідок чого формується лікарський шар з дуже високою пористістю. Оскільки загальний об'єм покритих пілюль зростає, розчинення препарату відчутно знижається до неприйнятного рівню. Очевидно, що оптимальна температура процесу в подальшому буде залежати від обладнання, що використовується, природи

ядра і протигрибкового агенту, разового об'єму, розчинника і швидкості пульверизації.

Параметри, що визначаються для досягнення оптимальних результатів покриття, є описаними більш детально в прикладі, що наведений нижче. При проведенні процесу нанесення покриття за цими умовами, були спостережені відтворювальні результати.

З метою зниження рівня залишкового розчинника в лікарському шарі, покриті ним ядра можуть бути зручно висушені в будь-якому апараті для висушування. Добрі результати можуть бути отримані при використанні вакуумного барабану для висушування, який здатний працювати принаймні 24 години, бажано - 36 годин в температурному режимі від 60°C до 90°C, бажано - приблизно 80°C, а параметри зниженого тиску знаходяться в проміжку значень 150 - 400мбар (15 - 40кПа), бажано - 200 - 300мбар. (20 - 30кПа). Вакуумний барабан для висушування зручно обертається із мінімальною швидкістю, наприклад 2-3 оберти за хвилину. Після сушки покриті препаратом ядра можуть бути просіяні.

Герметичний покривний полімерний шар наносять на покриті препаратом ядра у грануляторі з рідинною підложкою із донною втулкою Вюрстера для пульверизації. Герметичний розчин для покриття може бути виготовлений шляхом розчинення відповідної кількості герметичного покривного полімеру у прийнятній розчинній системі. Така система, наприклад, суміш метиленхлориду і спирту, бажано етанолу, який може бути денатурований, наприклад, бутаном. Співвідношення метиленхлорид/спирт, що використовується, може бути подібним до того співвідношення, яке було використане в процесі виготовлення лікарського шару, тобто це співвідношення знаходиться в проміжку від 75/25 (вага по вазі) до 55/45 (вага по вазі) і, зокрема, 60/40 (вага по вазі). Кількість герметичного покривного полімеру в герметичному покривному пульверизованому розчині може становити від 7 до 12% (вага по вазі) і бажано - 10%. Бажано перемішувати герметичний покривний пульверизований розчин під час процесу нанесення покриття. Параметри, яких необхідно дотримуватись на цьому етапі, по суті подібні до тих, що використовуються під час процесу нанесення препарату. Відповідні умови більш детально описані в прикладі, що буде наведений нижче.

Наступний етап висушування може стати необхідним після нанесення герметичного покривного полімерного шару. Надлишкові розчинники можуть бути легко вилучені під час встановлення параметрів роботи апарату, за 5-15 хвилин після того, як буде виконаний процес пульверизації.

Як процес нанесення препарату, так і процес нанесення герметичної оболонки бажано проводити в інертному середовищі, наприклад у азоті. Бажано, щоб обладнання для нанесення покриття було заземлено і було обладнано відповідною системою для відновлення початкового об'єму, яка б містила ефективну систему конденсації.

Покриті препаратом і герметичною оболонкою пілюлі можуть бути поміщені в тверді желатинові капсули за допомогою стандартного апарату для автоматичного наповнення капсул. Відповідне обладнання для заземлення і деіонізації можуть запобігти розвитку електростатичних зарядів.

Швидкість наповнення капсул може впливати на розподіл ваги і повинна бути контрольована. Добрі результати отримують, коли швидкість роботи обладнання становить 75 - 85% від максимальної, а в багатьох випадках - при роботі на максимальній швидкості.

Також розглядаються фармацевтичні дозовані форми для перорального призначення, такі як таблетки. Вони можуть бути вироблені за допомогою загальновідомих технологій виробництва із застосуванням загальновідомих інгредієнтів або компонентів і загальновідомих апаратів для виготовлення таблеток. Додамо, що вони можуть бути вироблені за низькою собівартістю. Форма таблеток може бути круглою, овальною або довгастою. З метою підвищення зручності ковтання пацієнтом великих дозованих форм, бажано щоб дані таблетки мали відповідну форму. Відповідно бажано, щоб таблетки, які можуть бути зручно проковтнуті, мали скоріше довгасту, ніж круглу форму. Особливо бажано, щоб таблетки мали двовипуклу сплюснену форму. Як обговорено тут і надалі більш детально, прозора оболонка таблеток повинна бути такою, що дозволяє їх легко проковтнути.

Таблетки, що дають ефект негайного вивільнення протигрибкового агента при пероральному споживанні і тому мають добру біодоступність, повинні бути виготовлені таким чином, щоб ці таблетки розпадалися одразу у шлунку (негайне вивільнення) і частки, що вивільнюються повинні розташовуватись окремо одна від одної так, щоб вони не з'єднувались, давали високу локальну концентрацію протигрибкового агенту і можливість осадження препарату (біодоступність). Бажаний ефект може бути досягнутий шляхом гомогенного розподілення зазначених часток в суміші дезінтегрантів і розчинників.

Прийнятними дезінтегрантами є такі, що мають високий коефіцієнт розширення. Прикладами таких речовин є гідрофільні, нерозчинні або малорозчинні у воді полімери з поперечними міжмолекулярними зв'язками, такі як кросповідон (полівінілпіралідон з поперечними міжмолекулярними зв'язками) та кроскармелоза (натрію карбоксиматилцелюлоза з поперечними міжмолекулярними зв'язками). Кількість дезінтегрантів у таблетках негайного вивільнення, згідно з даним винаходом, може становити від 3 до 15% (вага по вазі), бажано - від 7 до 9%, зокрема - 8,5% (вага по вазі). Ця кількість може бути більшою, ніж звичайно у таблетках для того, щоб забезпечити остаточне розповсюдження часток у великому об'ємі шлункового вмісту після споживання. Оскільки дезінтегранти за своєю природою підтримують властивості вивільнення з таблеток, коли вони застосовуються у великій кількості, бажано розводити їх інертними речовинами - розчинниками та наповнювачами.

Різноманітні матеріали можуть бути використані як розчинники або наповнювачі. Прикладами є висушена розпиленням або зневожена лактоза, сукроза, декстроза, маніт, сорбіт, крохмаль, целюлоза (наприклад мікрокристалічна целюлоза Avicel™), дигідрований або зневожений двоосновний фосфат кальцію та інші відомі речовини та їх суміші. Бажано є розповсюджена у торговельній мережі суміш моногідрату лактози (75%) з мікрокристалічною целюлозою (25%), яка була піддана розпилювальній сушці і яку можна придбати під назвою Microcelas™. Кількість розчинників або наповнювачів у таблетках знаходиться у проміжку значень приблизно від 20% до 40% (вага по вазі). Бажано - від 25% до 32% (вага по вазі).

Таблетки можуть містити різноманітні інші загальновідомі компоненти (як один так і більше), такі як зв'язуючі, буферні агенти, мастильні, пом'якшуючі та склеюючі агенти, підсолоджувачі, ароматизатори та барвники. Деякі компоненти можна використовувати одразу для декількох цілей.

Мастильні та пом'якшувальні агенти можуть бути застосовані при виробництві певних дозованих форм і звичайно їх використовують при виробництві таблеток. Прикладами таких мастильних та пом'якшувальних агентів є гідрогенізовані рослинні олії, наприклад гідрогенізована олія з сім'ян бавовни, стеарат магнію, стеаринова кислота, лаурилсульфат натрію, лаурилсульфат магнію, колоїдний діоксид кремнію, тальк, їх суміші та інші відомі речовини. Цікавими мастильними і пом'якшувальними агентами є стеарат магнію та суміш стеарату магнію і колоїдного діоксиду кремнію. Бажаним мастильним агентом є гідрогенізована рослинна олія типу I (мікронізована), більш бажано - гідрогенізована деодоризована олія з сім'ян бавовни (яку продають Karlshamns під назвою AkoFine NF™ (колишня назва - Sterotex™)). Мастильні та пом'якшувальні агенти звичайно становлять від 0,2 до 7,0% від загальної ваги таблетки.

Інші компоненти, такі як барвники, та пігменти можуть також бути доданими до вмісту таблеток, згідно із даним винаходом. Барвники і пігменти включають діоксид титану та інші барвники, які можна вживати з їжею. Барвники, за даним винаходом, не є обов'язковими компонентами таблеток, однак у разі використання барвників, вони мають бути надані у кількості до 3,5% від загальної ваги таблеток.

Ароматизатори є необов'язковими компонентами в композиції і вони можуть бути обрані з синтетичних ароматичних масел або натуральних ароматичних масел, екстрактів з листя рослин, квіток, плодів тощо, а також їх комбінацій. До них можна віднести: корицю олію, основу олію, перцеву олію, лаврову олію, анісову олію, евкаліптову та тим'янову олію. Також як ароматизатори можуть бути корисними ванільна олія, цитрусові олії, які містять лимонну, померанцеву, винограду та грейпфрутову; фруктові есенції, такі як яблунева, бананова, грушева, персикова, сунична, малинова, вишнева, сливова, ананасова, абрикосова тощо. Кількість ароматизаторів може залежати від численних факторів, що включають в себе і бажаний органолептичний ефект. Звичайно, ароматизатори надані у кількості від 0% до 3% (вага по вазі).

Як відомо, суміш, з якої виготовляються таблетки, перед пресуванням може бути піддана сухій або вологій грануляції. Процес виготовлення таблеток, за своєю суттю є іншим, ніж стандартний, і легко виконується шляхом формування таблеток відповідної форми з бажаної суміші інгредієнтів, з використанням стандартного пресу для таблеток.

Таблетки, згідно із даним винаходом, мають в подальшому бути вкритими прозорою оболонкою для покращення смаку, для поліпшення умов ковтання і елегантного зовнішнього вигляду. Відомо багато прийнятних полімерних матеріалів для виготовлення прозорої оболонки. Бажаним матеріалом для виготовлення прозорої оболонки є гідроксипропілметилцелюлоза ГПМЦ, особливо - ГПМЦ 2910 5мПа*с. Інші прийнятні для виготовлення прозорої оболонки полімери, такі як гідроксипропілцелюлоза і акрилат-метакрилатові сополімери, можуть бути використані у даному випадку. Окрім утворюючих

прозору оболонку полімерів, вона може містити пластифікатори (наприклад пропіленгліколь) і, необов'язково, пігменти (наприклад діоксид титану). Суспензія, з якої формується прозора оболонка, має містити тальк як анти-адгезивний матеріал. У таблетках негайного вивільнення, згідно з даним винаходом, прозора оболонка повинна бути невеликою і у перекладі на вагу становити менше 3,5% (вага по вазі) від загальної ваги таблетки.

Бажаними дозованими формами є такі, в котрих вага часток становить від 40% до 60% від загальної ваги всієї дозованої форми, вага розчинників становить від 20 до 40%, вага дезінтегрантів становить від 3 до 10%, залишок становить один або більше компонентів, що описані вище.

Як приклад пероральної дозованої форми, яка містить 200мг ітраконазолу, можна навести наступну формулу:

Цукрові сфери 250-355 μ M (45-60 меш/265 мг)

Ітраконазол (200 мг)

ГПМЦ 2910 5мПа*с. (200 мг)

Мікрокристалічна целюлоза (529мг)

Гідроґенізована рослинна олія типу I мікронізована (6мг)

При використанні описаних вище параметрів може бути отриманий зручний, репродуктивний виробничий метод виготовлення пілюлі, що містить ядро (45-60меш), лікарський покривний шар протигрибкового препарату, водорозчинний полімер, тонкий герметичний полімерний шар. Фармакокінетичні дослідження довели, що отримані таким чином пілюлі мають чудову розчинність і біодоступність.

Бажаними дозованими формами, згідно з даним винаходом, є такі, з котрих принаймні 85% доступного ітраконазола розчиняється на протязі 60 хвилин, якщо дозована форма, що еквівалентна 200мг ітраконазолу, перевірена тестом USP <711> в приладі для розчинення USP-2 при умовах, які точно відповідають наступним: 900мл штучного шлункового соку (1,8г NaCl, 6,3мл концентрованої HCl і 9г полісорбату 20, розчинені у 900мл дистильованої води) на водяній бані з температурою 37°C і швидкістю обертання лопатей - 100 об/хв. Капсули, що виконані за попереднім визначенням, можуть мати Q>85% (60'). Бажано, щоб капсули згідно з даним винаходом розчинювались швидше і мали Q>85% (30').

Даний винахід також стосується покращання методу виміру швидкості розчинення в залежності від технології виготовлення пілюлі, яка відрізняється тим, що розчинне середовище містить приблизно 1% (вага по об'єму) неіонізованого сурфактанту з низькою молекулярною вагою, такого як полісорбат 20. Перевагою цього модифікованого розчинного середовища над іншими відомими розчинними середовищами є один несподіваний результат - існування зростаючого зв'язку між фармакокінетичними параметрами, отриманими в експериментах *in vivo*, і даними по розчинності, обчисленими *in vitro*.

Під час дослідження ми порівнювали декілька партій пілюль, виготовлених за нашою власною технологією, обидві - відому і нову технологію, так само як і численні непідтверджені копіювані технології виготовлення пілюль.

Коли швидкість розчинення у штучному шлунковому соці (1,8г NaCl, 6,3мл концентрованої HCl, розчинені у 900мл дистильованої води) за цими технологіями були порівняні із обчисленим співвідношенням ППК (площина під кривою - індекс біодоступності) і коефіцієнт *Stax* (максимальний рівень у плазмі), коефіцієнти кореляції були 0,900 (ППК) і 0,8913 (*Stax*) відповідно; при застосуванні нового методу ці коефіцієнти кореляції були 0,957г (ППК) і 0,9559 (*Stax*) відповідно.

В подальшому цей винахід стосується пілюль, як це описано вище, призначених для використання при виготовленні фармацевтичних дозованих форм для перорального призначення пацієнтам, що страждають на грибкову інфекцію, причому одна така дозована форма може бути призначена вказаному пацієнту один раз на добу.

Даний винахід також стосується використання пілюль, згідно з тим, як це описано вище, для виготовлення фармацевтичних дозованих форм для перорального призначення пацієнтам, що страждають на грибкову інфекцію, причому одна така дозована форма може бути призначена вказаному пацієнту один раз на добу.

Приклад

Наступні процеси нанесення покриття проводять у невеликому пристрою з обмеженою місткістю. Зважаючи на це, приблизно в середині процесу його необхідно перервати для того, щоб розділити матеріал на дві однакові порції, котрі надалі піддаються обробці окремо одна від одної. Це свідчить, що у великому пристрої, прийнятному для виробництва у промислових масштабах, процес не потребує переривання, і тому процеси нанесення покриття можуть бути виконані в один етап.

а) Розчин ітраконазолу 1, що розпилюється

У посуд з нержавіючої сталі (15л) через фільтр (5мм) були завантажені метиленхлорид (6,383кг) та етанол (4,225кг). Ітраконазол (370г) та гідроксипропілметилцелюлози 2910 5мПа*с (555г) додавали під час перемішування. Перемішування тривало, доки не було досягнуто повне розчинення.

б) Розчини ітраконазолу 2 і 3, що розпилюються

У посуд з нержавіючої сталі (10л) через фільтр (5мм) були завантажені метиленхлорид (5,434кг) та етанол (3,623кг). Ітраконазол (315г) та гідроксипропілметилцелюлози 2910 5мПа*с (472,5г) додавали під час перемішування.

Перемішування тривало до досягнення повного розчинення.

Процес повторювали для розчину ітраконазолу 3 для розпилення.

В) Розчин для герметичного покриття, що розпилюється 1 і 2

У посуд з нержавіючої сталі (5л) через фільтр (5μ) під час перемішування були завантажені метиленхлорид (5,434кг) та етанол (315г). Поліетиленгліколь 20000 (Macrogol 20000) (87,5г) додавали до розчину 1, доки він не ставав гомогенним. Подібним чином виготовлявся розчин 2.

г) Процес нанесення препарату

Гранулятор з рідинною підложкою (Glatt, тип WSG 1), обладнаний 6-дюймовою (допий пульверизатор) втулкою Вюрстера заповняли 250-355см цукровими кульками (45-60меш) (575г). Кульки підігрівали сухим повітрям з температурою приблизно 50°C. Флюїдизувальний об'єм повітря контролювався відкриттям випускного повітряного клапану до 45% від максимуму. Розчин ітраконазолу 1, що розпилювався, потім був напильний на кульки, які пересувались у апараті. Розчин розпиляли із швидкістю доставки приблизно 15г/хв, при повітряному тиску пульверизації приблизно 1,9 - 2,0бар (0,19 - 0,2МПа). Коли процес пульверизації завершався, покриті кульки висушували в подальшому за допомогою сухого повітря, яке надходило з температурою 60°C протягом 2 хвилин. Покриті кульки потім охолоджували в апараті сухим повітрям, що надходило з температурою 20-25°C, протягом 10-20 хвилин. Апарат випорожняли, частково покриті препаратом кульки збирали і розділяли на дві однакові порції по 730г у кожній.

Апарат заповняли порцією 1 частково покритих препаратом кульок. Кульки підігрівали сухим повітрям з температурою приблизно 50°C. Флюїдизувальний об'єм повітря контролювався відкриттям випускного повітряного клапану до 45% від максимуму. Розчин ітраконазолу 2, що розпилювався, потім напильняли на кульки, які пересувались у апараті. Розчин розпиляли із швидкістю доставки приблизно 15г/хв, при повітряному тиску пульверизації - 1,9 - 2,0бар (0,19 - 0,2МПа). Коли процес пульверизації завершався, покриті кульки обсушували, в подальшому за допомогою сухого повітря, що надходило з температурою 60°C, протягом 2 хвилин. Покриті кульки були потім охолоджували в апараті сухим повітрям, яке надходило з температурою 20-25°C, протягом 10-20 хвилин. Апарат випорожняли, повністю покриті препаратом кульки збирали і зберігали їх у барабані із нержавіючої сталі.

Порцію 2 частково покритих кульок покривали таким самим чином пульверизованим розчином ітраконазолу 3 до повного покриття препаратом поверхні кульок.

е) Проміжне висушування

З метою зниження рівня залишкових розчинників покриті кульки, надалі, піддавали висушуванню. Покриті кульки висушували протягом 24 годин при температурі 80°C і тиску 200-300мбар (20-30кПа). Висушені покриті кульки просіювали через сита (Sweco SW U; ширина вічок сита - 0,75мм) з метою вилучення конгломератів (приблизно 300г), отримуючи приблизно 2,594кг пілюль, котрі поділяли на дві однакові порції.

ж) Процес нанесення герметичного покриття

Порцію 1 висушених покритих кульок ставили знов у гранулятор з рідинною підложкою, обладнаний втулкою Вюрстера, і підігрівали сухим повітрям з температурою приблизно 50°C. Пульверизований герметичний розчин 1 потім напильняли на покриті кульки, які пересувались в апараті. Розчин розпиляли із швидкістю доставки приблизно 15г/хв, при повітряному тиску пульверизації - 1,6бар (0,16МПа). Коли процес пульверизації завершався, покриті кульки обсушували в подальшому за допомогою сухого повітря, яке надходило з температурою 60°C протягом 4 хвилин. Покриті кульки потім охолоджували в апараті сухим повітрям що надходило з температурою 20-25°C, протягом 5-15 хвилин. Апарат випорожняли, пілюлі збирали і зберігали їх у відповідних контейнерах. Порцію 2 висушених покритих кульок покривали герметичним пульверизованим розчином 2 таким самим чином.

з) Наповнення капсул

Покритими препаратом пілюлями наповняли тверді желатинові капсули (розмір 00), використовуючи стандартний автоматичний апарат для наповнення

капсул (наприклад модель GFK-1500, Hoffliger- and Karg, Німеччина). З метою отримання капсул з правильним розподілом ваги швидкість наповнення знижували до 75-85% від максимальної. Кожна капсула містить пілюлі, загальна вага котрих становить приблизно 650мг, що еквівалентно приблизно 200мг ітраконазолу. Використовуючи параметри процесу, що описані вище, можна отримати тверді желатинові 200-міліграмові капсули ітраконазолу, які відповідають всім необхідним вимогам, зокрема специфікації, що стосується розчинності.

i) Властивості розчинності

Дослідження розчинності виконували для 200 - міліграмових капсул. Середовищем було 900мл штучного шлункового соку (1,8г NaCl, 6,3мл концентрованої HCl і 9г полісорбату 20 розчинені у 900мл дистильованої води) при температурі 37°C в апараті 2 (USP 23, <711> Dissolution, стор. 1791-1793) (лопасті, 100об/хв.). Були отримані наступні результати:

Час (хвилини)	Обчислена концентрація (% вага по вазі) активної дози						середнє
	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Зразок 4	Зразок 5	Зразок 6	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	13,23	9,95	11,41	10,87	10,90	12,68	11,51
15	62,55	57,38	71,55	62,37	55,44	64,62	62,32
30	104,13	95,36	106,20	100,13	106,52	98,28	101,77
45	108,27	99,54	108,59	101,25	108,99	101,43	104,68
60	108,18	99,09	108,36	101,34	108,45	101,97	104,57

К) технологія виготовлення таблеток

Згідно із процедурою, що описана вище, виготовляли пілюлі, які мали вагове співвідношення ітраконазол до ГПМЦ 2910 мПа*с = 1:1. Пілюлі загальною вагою 665мг (включаючи 265мг цукрових кульок 250-355мкм, 200мг ітраконазолу і 200мг полімеру) були змішані із 529мг мікрокристалічної целюлози і 6мг гідрогенізованої рослинної олії типу I (мікронізованої) і спресовані за допомогою Exenterpress Courtois 27. Поверхня пресу - 20мм х 9,5мм, овальна, її площа - 167,26мм, була використана для створення компресійного тиску - 2700кг/кв. см, отримані таблетки мають номінальну вагу 1200мг, твердість - 10,2 Дан. Ці таблетки розчинюються менш, ніж за 2 хвилини.