

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042888**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.31

(51) Int. Cl. *A61K 9/50* (2006.01)
A61K 31/145 (2006.01)

(21) Номер заявки
201891860

(22) Дата подачи заявки
2017.03.14

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО
ВЫСВОБОЖДЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ БИТАРТРАТ ЦИСТЕАМИНА**

(31) **UA2016A001799**

(32) **2016.03.18**

(33) **IT**

(43) **2019.02.28**

(86) **PCT/EP2017/055964**

(87) **WO 2017/157922 2017.09.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**РЕКОРДАТИ ИНДАСТРИА
ХИМИКА Е ФАРМАСЬЮТИКА
С.П.А. (IT)**

(56) DATABASE WPI Week 201021,
Thomson Scientific, London, GB; AN 2010-C52531,
XP002763913, -& CN 101653426 A (FENG L), 24
February 2010 (2010-02-24), abstract; claims 1-5;
examples 1-3
US-B2-8026284

(72) Изобретатель:
**Газзанига Андреа, Сирия Маттео,
Марони Алесандра, Барчелли Марко
(IT)**

(74) Представитель:
Рыбина Н.А., Рыбин В.Н. (RU)

(57) В изобретении описана многодозовая дозированная лекарственная форма пролонгированного высвобождения, предпочтительно гранулы, цистеамина, цистамина или их фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно битартрата цистеамина, с неустойчивым к действию желудочного сока покрытием. Дозированная лекарственная форма особенно показана для введения пациентам один или два раза в сутки и дополнительно может применяться для введения детям.

B1

042888

042888

B1

Данное изобретение относится к фармацевтической композиции пролонгированного высвобождения, в частности в многодозовой форме, содержащей цистеамин или его соли, предпочтительно битартрат цистеамина.

Цистеамин является активным ингредиентом, одобренным для лечения цистиноза.

Цистеамин представляет собой восстановленную форму цистамина.

Цистиноз - редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с врожденной ошибкой метаболизма. В частности, цистиноз - это заболевание, которое влияет на метаболизм серосодержащей аминокислоты цистина, которую получают путем окислительной реакции между двумя молекулами цистеина. Из-за неправильного функционирования системы переноса цистина за пределы лизосом происходит накопление внутрилизосомного цистина.

Цистин накапливается в лизосомах в виде кристаллов, которые препятствуют функционированию почти всех органов: первыми затронутыми органами обычно являются почки и глаза, а затем также печень, костный мозг, слизистая оболочка прямой кишки, лимфатические узлы, щитовидная железа, поджелудочная железа и половые железы.

Существуют три клинические формы цистиноза: инфантильная или нефропатическая, поздняя и доброкачественная. Инфантильный или нефропатический цистиноз является наиболее частой (около 95% случаев) и тяжелой формой цистиноза. При инфантильном цистинозе симптомы появляются между шестым и восемнадцатым месяцами жизни. Первыми симптомами, которые становятся очевидными, являются анорексия, рвота, чрезмерная жажда и мочеиспускание, задержка роста, рахит и эпизоды обезвоживания.

При отсутствии надлежащего лечения инфантильный цистиноз прогрессирует до почечной недостаточности и требует пересадки почки.

В настоящее время специфическое лечение нефропатического цистиноза включает применение битартрата цистеамина, который эффективно снижает внутриклеточные уровни цистина, таким образом замедляя скорость прогрессирования почечной недостаточности у детей.

Механизм действия битартрата цистеамина основан на его реакции с цистином с образованием смешанного дисульфида цистеамина и цистеина. Этот смешанный дисульфид, таким образом, извлекается из клеток системой переноса аминокислоты лизина. Следовательно, количество цистина в органах уменьшается и повреждение органов ограничивается.

Для лечения нефропатического цистиноза лекарственный препарат, содержащий битартрат цистеамина, известен под торговой маркой CYSTAGON® и имеют форму капсул немедленного высвобождения 50 и 150 мг (в форме свободного основания цистеамина) для перорального введения 4 раза в сутки.

Потребность в приеме лекарственного средства 4 раза в сутки с регулярными промежутками в 6 ч является большим недостатком лекарственной формы немедленного высвобождения, поскольку это неудобно для пациента, особенно при лечении детей, и вызывает гипергастринемию и последующие желудочно-кишечные расстройства.

Кроме того, цистеамин изучается для лечения других патологий, таких как муковисцидоз, нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Хантингтона, малярия и рак.

Введение цистамина или их солей в препараты является технической проблемой, которую трудно преодолеть по причине как органолептических, так и физико-химических особенностей активного ингредиента и его фармакокинетических особенностей.

Фактически, цистеамин представляет собой молекулу с неприятным запахом и вкусом, которая всасывается почти исключительно в проксимальном отделе тонкого кишечника. Кроме того, доза, вводимая для лечения цистиноза, является высокой и равна $1,30 \text{ г/м}^2$ в сутки у пациентов в возрасте до 12 лет, до 2 г в сутки у пациентов старше 12 лет или весом более 50 кг. Указанные дозы свободного основания цистеамина соответствуют $3,83 \text{ г/м}^2$ битартрата в сутки в случае дозы для детей и $5,89 \text{ г}$ битартрата в сутки для подростка/взрослого человека. В последнее время в США и Европе на рынок выведен лекарственный препарат PROCYSBI® для лечения цистиноза. PROCYSBI® представляет собой устойчивую к действию желудочного сока фармацевтическую композицию в форме капсулы, содержащей битартрат цистеамина в количестве, соответствующем 25 или 75 мг свободного основания.

Эта устойчивая к действию желудочного сока композиция раскрыта в патентах США №№ 8026284 (The Regents of the California of California) и 9173851 (Raptor Phramaceuticals, Inc.).

Согласно литературным публикациям [Gangoiti et al., British Journal of Clinical Pharmacology, 70 (3), 376-382 (2010) и Langman et al., Clin. J. Am. Soc. 30 Nephrol., 7, 1-9 (2012)], устойчивая к действию желудочного сока композиция уменьшает побочные эффекты, связанные с раздражением желудка, и позволяет увеличить единичную вводимую дозу и снизить частоту введения до двух раз в сутки. Однако на основании фармакокинетических данных можно отметить, что устойчивая к действию желудочного сока лекарственная форма демонстрирует гораздо более высокие индивидуальные значения C_{\max} с эффектом длительной стационарной фазы по сравнению с лекарственной формой немедленного высвобождения. Поэтому устойчивая к действию желудочного сока лекарственная форма не позволяет избежать, а фактически усиливает побочные эффекты, связанные с воздействием основного пика C_{\max} , такие как экскре-

ция сульфированных соединений с дыханием и потоотделением

Кроме того, в устойчивой к действию желудочного сока лекарственной форме высвобождение активного ингредиента зависит от pH и, следовательно, зависит от сильно варьирующего времени нахождения желудка в зависимости от вида принимаемой пищи, особенно при введении детям, что требует одновременного приема подходящих напитков и/или пищевых продуктов.

Таким образом, по-прежнему существует потребность в дозированной лекарственной форме цистеамина, вводимой два раза в сутки, но с пролонгированным высвобождением, которая позволит поддерживать в течение достаточно длительного времени эффективный уровень концентрации активного ингредиента без эффекта пика и которая гарантирует меньшую вариабельность профиля высвобождения.

Таким образом, техническая задача, решаемая настоящим изобретением, состоит в получении лекарственной формы цистеамина, обладающей хорошим эффектом маскирования вкуса, гарантирующей длительную адсорбцию активного ингредиента и позволяет введение два раза в сутки без недостатков, связанных с эффектом пика.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили лекарственную форму пролонгированного высвобождения, содержащую цистеамин, цистамин или их соль, в частности соль битартрат цистеамина, которая преодолевает недостатки фармацевтических форм, содержащих указанные активные ингредиенты, которые известны в данной области техники.

Таким образом, объект настоящего изобретения представляет собой дозированную лекарственную форму пролонгированного высвобождения, в форме гранул, цистеамина, цистамина или их фармацевтических приемлемых солей, имеющую устойчивое к действию желудочного сока покрытие.

Указанная дозированная лекарственная форма решает техническую проблему, проиллюстрированную выше, поскольку она обеспечивает временную задержку, чтобы предотвратить немедленное высвобождение активного ингредиента, и биоадгезивные свойства, которые позволяют увеличить время прохождения через гастродуоденальный тракт с максимальной абсорбцией активного ингредиента, избегая высоких пиковых концентраций.

Несколько стандартных дозированных лекарственных форм представляют собой мини-таблетки, гранулы, грануляты, кристаллы и т.д.

Предпочтительно целью настоящего изобретения является дозированная лекарственная форма гранулы.

Гранулы в соответствии с настоящим изобретением представляют собой небольшие, сыпучие сферические или полусферические твердые частицы. Предпочтительно их получают экструзией и сферонизацией в соответствии со стандартными методами, причем они состоят из ядра, по существу состоящего из активного ингредиента и вспомогательных веществ, на которое наносят покрытие с такой не зависящей от pH растворимостью, чтобы получить неустойчивую к действию желудочного сока дозированную лекарственную форму.

Активным ингредиентом является цистеамин или цистамин или его фармацевтически приемлемая соль, предпочтительно битартрат цистеамина.

Любое вспомогательное вещество, которое обеспечивает достаточные сферонизационные свойства смесей, может быть подходящим для получения гранул с большим количеством активного ингредиента в соответствии с данным изобретением. Предпочтительно применять микрокристаллическую целлюлозу, крахмал, гипромеллозу, кросповидон. Особенно предпочтительным сферонизационным агентом является микрокристаллическая целлюлоза.

Относительное количество сферонизационного агента вычисляют как массовое соотношение с активным ингредиентом. В общем, массовое соотношение активного ингредиента: сферонизационного агента составляет от 70:30 до 90:10, предпочтительно 80:20.

Соотношение 80:20 является оптимальным для того, чтобы обеспечить высокое содержание активного ингредиента и хорошую физическую стабильность дозированной лекарственной формы.

Гранулы в соответствии с настоящим изобретением имеют размер частиц от 700 до 1400 мкм.

Альтернативный метод получения гранул представляет собой метод, который обеспечивает наслаивание активного ингредиента в растворе, суспензии в подходящем растворителе или суспендирующих жидких основах или непосредственно в виде порошка на ядра инертных материалов, таких как, например, сахар, крахмал или производные целлюлозы. Реализация механически устойчивого слоя активного ингредиента на ядрах становится возможной благодаря наличию подходящих вспомогательных веществ, способных фиксировать активный ингредиент на своей поверхности, таких как повидон, гидроксипропилцеллюлоза, гипромеллоза, сахара или любой другой материал с подходящими адгезионными свойствами.

Многодозовые фармацевтические формы, предпочтительно гранулы, в соответствии с настоящим изобретением имеют неустойчивое к действию желудочного сока покрытие, которое является их основным характеристическим признаком.

Указанное покрытие состоит главным образом из нерастворимого материала или материала, обладающего не зависящей от pH растворимостью в воде, необязательно в смеси с одним или несколькими компонентами, выбранными из пластификаторов, неприлипающих агентов и каналообразующих агентов.

Примерами подходящих материалов являются поливинилацетат; этилцеллюлоза; ацетат целлюлозы; нерастворимые акриловые производные, такие как поли(этилакрилат-сометилметилакрилат-со-триметиламмоний этилметакрилат хлорид) 1:2:0,1 (продается, например, под названием Eudragit® RS), поли(этилакрилат-сометилметакрилат-со-триметиламмоний этилметакрилат хлорид) 1:2:0,2 (продается, например, под названием Eudragit® RL) и поли(этилакрилат-сометилметакрилат) 2:1 (продается, например, под названием Eudragit® NE и Eudragit® NM); гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC, продается, например, под названием Methocel, Colorcon); гидроксипропилцеллюлоза (продается, например, под названием Klucel, Ashland); гидроксипропилцеллюлоза (продается, например, под названием Natrosol, Ashland); поливиниловый спирт (PVA, продается, например, под названием Gohsenol, Harke); полиэтиленоксид (PEO, продается, например, под названием Poliox, DOW).

Предпочтительно применяют поливинилацетат или этилцеллюлозу, еще более предпочтительно поливинилацетат.

При необходимости, пластификатор выбирают из пропиленгликоля (PG), триэтилцитрата (TEC), ацетилтрибутилцитрата (ATBC), ацетилтриэтилцитрата (ATEC), бензилбензоата, касторового масла, хлорбутанола, диацетилованных моноглицеридов, дибutilсебагината (DBS), диэтилфталата, глицерина, маннита, полиэтиленгликоля (ПЭГ), монометилового эфира полиэтиленгликоля, пуллулана, сорбита, раствора сорбита сорбитана, триацетина, трибутилцитрата (TBC), витамина E. Предпочтительно применять пропиленгликоль.

Предпочтительным неприлипающим агентом является тальк.

Каналообразующий агент обычно выбирают из водорастворимых материалов, совместимых с обеспечивающим контроль полимером, таких как, например, сополимер поливинилового спирта-полиэтиленгликоля, гидроксипропилметилцеллюлоза, сахара, соли.

Если покрытие выполнено из поливинилацетата, то для оптимальной совместимости предпочтительно использовать сополимер поливинилового спирта-полиэтиленгликоля в качестве каналообразующего агента (например, Kollicoat® IR).

Покрытие лекарственной формы по данному изобретению получают путем распыления гомогенной водной дисперсии нерастворимого в воде или имеющего не зависящую от pH растворимость в воде материала и любых дополнительных компонентов.

Дисперсию распыляют, например, на ядра, полученные экструзией и сферонизацией, в количестве, подходящем для получения толщины покрытия, в зависимости от выбранного препарата, от 10 до 150 мкм, и предпочтительно от 15 до 50 мкм. Указанные значения толщины соответствуют значениям увеличения массы ядер от 10 до 60% и предпочтительно от 15 до 30%. Указанные значения толщины позволяют получить покрытие, подходящее для желаемого высвобождения.

Многодозовым лекарственным формам по данному изобретению благодаря их неустойчивому к действию желудочного сока покрытию обладающим признаками, проиллюстрированными выше, свойственно высвобождение, характеризующееся временем задержки около 15-30 мин, полезным для предотвращения высвобождения во время смешивания с пищей, при необходимости, перед введением пациентам, особенно педиатрическим. Дозированные лекарственные формы по той же причине дополнительно позволяют высвобождать большую часть активного ингредиента в проксимальном отделе тонкого кишечника, где всасывание является оптимальным.

Раскрытая лекарственная форма позволяет модулировать профиль растворения, позволяя вводить терапевтическую дозу цистеамина с промежутками в 12 ч (два раза в сутки) без побочных эффектов, связанных с высоким C_{max} активного ингредиента.

Таким образом, еще одной целью настоящего изобретения является применение многодозовой дозированной лекарственной формы пролонгированного высвобождения цистеамина, цистамина или его фармацевтически приемлемых солей с неустойчивым к действию желудочного сока покрытием для введения два раза в сутки пациентам, страдающим цистинозом, муковисцидозом или другими заболеваниями.

Особенно предпочтительным является педиатрическое применение указанной дозированной лекарственной формы.

Особенности дозированной лекарственной формы гранулы, которая представляет собой предпочтительный вариант реализации в соответствии с данным изобретением, подробно проиллюстрированы в следующих примерах и на фигурах.

Краткое описание графических материалов

- Фиг. 1 - анализ размера частиц гранул без покрытия;
- фиг. 2 - профили высвобождения для гранул, покрытых Kollicoat®SR30D и пропиленгликолем;
- фиг. 3 - профили высвобождения для гранул, покрытых Kollicoat®SR30D, пропиленгликолем 25 и Kollicoat®IR;
- фиг. 4 - профиль высвобождения для гранул, покрытых Kollicoat®SR30D, пропиленгликолем и 5% Kollicoat®IR;
- фиг. 5 - профиль высвобождения для гранул, покрытых Kollicoat®SR30D, пропиленгликолем и

7,5% Kollicoat®IR;

фиг. 6 - профили высвобождения для гранул, покрытых Kollicoat®SR30D, пропиленгликолем и Kollicoat®IR в различных пропорциях;

фиг. 7 - профили высвобождения для гранул, покрытых этилцеллюлозой и 10% НРМС;

фиг. 8 - профили высвобождения для гранул, покрытых этилцеллюлозой и 15% НРМС;

фиг. 9 - профили высвобождения для гранул, покрытых Kollicoat®SR30D и триэтилцитратом.

Чтобы лучше проиллюстрировать данное изобретение, не ограничивая его и не давая подробного описания фигур, приведен следующий пример.

Пример 1. Получение гранул экструзией и сферонизацией

Были получены 3 серии по 1,5 кг, и для каждой серии были выделены 3 субсерии по 500 г порошков. Навески порошков битартрата цистеамина и микрокристаллической целлюлозы (модель весов 440-490, Kern) смешивали и пластифицировали дистиллированной водой с помощью настольной смесительной машины (модель Chef KM001, Kenwood).

Процесс экструзии осуществляли через радиальный экструдер (Nica E 140, GEA), оснащенный штампом толщиной 1 мм с круглыми отверстиями диаметром 1 мм. Скорость подачи (подающее устройство) устанавливали на уровне 90 об/мин, в то время как скорость вращения экструзионной головки (импеллер) была установлена равной 70 об/мин.

Экструдированный материал обрабатывали в сферонизаторе, оснащенный плоской прокладкой диаметром 64 см (Nica S 450, GEA) при 700 об/мин. Устанавливали время сферонизации 5 мин. Гранулы высушивали в печи при 40°C в течение 48 ч.

Анализ размера частиц трех серий полученных гранул без покрытия проиллюстрирован на фиг. 1.

Гранулы, полученные из соответствующих субсерий, смешивали перед проведением процесса просеивания, чтобы отобрать продукт с размером частиц от 710 до 1180 мкм.

Гранулы упаковывали в двойной полиэтиленовый пакет и хранили вдали от света при комнатной температуре; во внешний пакет добавляли 5 пакетиков десиканта (Minipack®, 1 г).

Качественный и количественный состав полученных гранул следующий:

Цистеамин 80%

Микрокристаллическая целлюлоза 20%

Дистиллированная вода, применяемая для смеси, 30% от массы порошка.

Пример 2. Покрытие гранул дисперсией поливинилацетата

Нанесение пленочного покрытия выполняли в псевдосжиженном слое с нижним напылением (GPCG 1.1, Glatt) путем распыления водных полимерных дисперсий поливинилацетата (Kollicoat®SR30D).

Во всех композициях покрытия пропиленгликоль 10%, в пересчете на количество поливинилацетата в композиции, применяли в качестве пластификатора. В качестве каналаобразующего агента применяли сополимер поливинилового спирта-пропиленгликоля (Kollicoat® IR) в пропорциях 5, 7,5 и 10%, в пересчете на количество покрывающего полимера.

Дисперсия поливинилацетата

Kollicoat® SR30D	266,5 г (46,84 % мас./мас.)
Пропиленгликоль	8,0 г (1,40 % мас./мас.)
Тальк	28,0 г (4,92 % мас./мас.)
Дистиллированная вода	266,5 г (46,84 % мас./мас.)
Всего	569,0 г (100 %)

Пропиленгликоль разбавляли 116,5 г дистиллированной воды в химическом стакане перед введением в дисперсию Kollicoat® SR30D. Тальк гомогенизировали с остальной частью воды (150 мл) в отдельном химическом стакане, используя гомогенизатор ultratugra (20000 об/мин в течение 3 мин). Две дисперсии окончательно перемешивали при помощи магнитной мешалки с получением гомогенной дисперсии (около 5 мин). Во время процесса покрытия систему пленочного покрытия поддерживали при постоянном перемешивании при помощи магнитной мешалки.

Для нанесения покрытия использовали 500 г гранул.

Параметры процесса нанесения покрытий следующие:

Параметры процесса	нагревание	распыление	сушка
Время (мин)	10	90-120	10
Температура окружающего воздуха (°C)	35	39-41	36-40
Температура продукта (°C)	33	33-38	32-35
Температура воздуха на выходе (°C)		33-38	
Объем воздуха (м ³ /час)		70	70

Давление продукта (P)		2000	2000
Давление распыления (бар)		2,0	
Положение насоса		4-10	

Образцы продукта с покрытием отбирали после распыления около 250 и 500 г дисперсии пленочного покрытия

Гранулы с покрытием упаковывали в двойной полиэтиленовый пакет. В наружный пакет добавляли 5 пакетиков десиканта (Minipack®, 1 г). Гранулы, упакованные таким образом, хранили вдали от света при комнатной температуре.

Дисперсии поливинилацетата и каналообразующего агента (Kollicoat® IR)

Приготовили следующие дисперсии:

Дисперсия с 5 % Kollicoat®IR

Kollicoat® SR30D	266,5 г (46,84 % мас./мас.)
Пропиленгликоль	8,0 г (1,40 % мас./мас.)
Kollicoat® IR	4,0 г (0,70 % мас./мас.)
Тальк	28,0 г (4,92 % мас./мас.)
Дистиллированная вода	262,5 г (46,14 % мас./мас.)
Всего	569,0 г (100 %)

Дисперсия с 7,5 % Kollicoat®IR

Kollicoat® SR30D	266,5 (46,84 % мас./мас.)
Пропиленгликоль	8,0 г (1,40 % мас./мас.)
Kollicoat® IR	6,0 г (1,05 % мас./мас.)
Тальк	28,0 г (4,92 % мас./мас.)
Дистиллированная вода	260,5 г (45,78 % мас./мас.)
Всего	569,0 г (100 %)

Дисперсия с 10 % Kollicoat®IR

Kollicoat® SR30D	266,5 г (46,84 % мас./мас.)
Пропиленгликоль	8,0 г (1,40 % мас./мас.)
Kollicoat® IR	8,0 г (1,40 % мас./мас.)
Тальк	28,0 г (4,92 % мас./мас.)
Дистиллированная вода	258,5 г (45,44 % мас./мас.)
Всего	569,0 г (100 %)

В двух отдельных химических стаканах диспергировали Kollicoat®IR (80 г дистиллированной воды) и пропиленгликоль (60 г дистиллированной воды). Препараты затем объединяли с дисперсией Kollicoat®SR30D путем смешивания при помощи магнитной мешалки. Тальк гомогенизировали с остальной частью воды в отдельном химическом стакане при помощи гомогенизатора Ultraturrax (20000 об/мин в течение 3 мин) и добавляли к дисперсии полимера. Систему пленочного покрытия поддерживали при постоянном перемешивании с помощью магнитной мешалки до тех пор, пока не была получена однородная дисперсия (около 10 мин).

Покрытие на гранулы наносили в псевдосжиженном слое с нижним напылением (Glatt GmbH, модель GPCG 1.1). Для нанесения покрытия использовали 500 г гранул. Часть продукта с покрытием отбирали после распыления 250, 375 и 500 г дисперсии.

Параметры процесса нанесения покрытия следующие:

Параметры процесса	нагревание	распыление	сушка
Время (мин)	10	90-120	10
Температура окружающего воздуха (°C)	35	39-41	36-40
Температура продукта (°C)	33	33-38	32-35
Температура воздуха на выходе (°C)		33-38	
Объем воздуха (м ³ /час)		70	
Давление продукта (P)		2000	
Давление распыления (бар)		2,0	
Положение насоса		4-10	

Гранулы с покрытием упаковывали в двойной полиэтиленовый пакет. В наружный пакет добавляли 5 пакетиков десиканта (Mipirack®, 1 г). Гранулы, упакованные таким образом, хранили вдали от света при комнатной температуре.

Пример 3. Покрытие гранул дисперсией поливинилацетата

Нанесения покрытия на гранулы выполняли в псевдосжиженном слое с нижним напылением (GPCG 1.1, Glatt) путем распыления водных полимерных дисперсий поливинилацетата (Kollicoat®SR30D).

Дисперсии поливинилацетата

Kollicoat®SR30D	234,2 г (46,8 % мас./мас.)
Триэтилцитрат	3,5 г (0,7 % мас./мас.)
Тальк	24,6 г (4,9 % мас./мас.)
Дистиллированная вода	237,7 г (47,6 % мас./мас.)
Всего	500,0 г (100 %).

Навеску триэтилцитрата высыпали в химический стакан, содержащий 25 Kollicoat®SR30D и около 200 г дистиллированной воды, поддерживаемой при постоянном перемешивании. Тальк и остальную воду смешивали во втором химическом стакане, а затем объединяли с полимерной дисперсией. Систему поддерживали при постоянном перемешивании до полного диспергирования в течение около 15 мин.

В качестве субстрата для нанесения покрытия использовали 300 г гранул, из которых 100 г содержали битартрат цистеамина (фракция с размером частиц от 710 до 1000 мкм) и 200 г гранул плацебо (сахар для затравки кристаллов с размером частиц 850-10000 мкм).

Параметры процесса нанесения покрытия следующие:

Фаза процесса	Нагревание	Нанесение пленочного покрытия								Сушка
		0	10	20	30	40	50	60	80	
Время (мин)	5	0	10	20	30	40	50	60	80	5
Температура окружающего воздуха (°C)	40	40	41	43	40	40	41	40	40	40
Температура продукта (°C)	35	35	33	32	32	32	32	32	32	37
Температура воздуха на выходе (°C)		34	33	32	32	31	31	31	31	
Объем воздуха (м³/час)		75	80	75	74	77	75	80	75	
Давление продукта (Р)		2768	2822	2915	2832	2836	2739	2812	3790	
Давление распыления (бар)		2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
Положение насоса		5	6	0	6	6	6	6	6	
Распыленное количество (г)		0	52,8	125,0	172,5	236,0	292,8	356,0	472,7	

Для каждой серии часть продуктов с покрытием отбирали после распыления 125, 250 и 375 г дисперсии.

Гранулы с покрытием упаковывали в двойной полиэтиленовый пакет. В наружный пакет добавляли 5 пакетиков десиканта (Mipirack®, 1 г). Гранулы, упакованные таким образом, хранили вдали от света при комнатной температуре.

Пример 4. Покрытие гранул дисперсией этилцеллюлозы

Нанесения покрытия выполняли в псевдосжиженном слое с нижним напылением (GPCG 1.1, Glatt) путем распыления водных полимерных дисперсий этилцеллюлозы с различным содержанием (10 и 15%) гидроксипропилметилцеллюлозы (Methocel®5LV).

Дисперсии этилцеллюлозы

Дисперсия с 10 % Methocel

Surelease®E-7-19040	216 г (43,2 % мас./мас.)
Methocel®5LV	6 г (1,2 % мас./мас.)
Дистиллированная вода	278 г (55,6 % мас./мас.)
Всего	500,0 г (100 %)

Дисперсия с 15 % Methocel

Surelease®E-7-19040	204 г (40,8 % мас./мас.)
Methocel®5LV	9 г (1,8 % мас./мас.)
Дистиллированная вода	287 г (54,4 мас. %)
Всего	500,0 г (100 %)

Навеску гидроксипропилметилцеллюлозы высыпали маленькими порциями в химический стакан, содержащий около 200 г дистиллированной воды, и выдерживали при перемешивании магнитной мешалкой до полного растворения (около 1 ч). К этому раствору добавляли суспензию Surelease®, все время продолжая перемешивание, и в конце добавляли с оставшееся количество воды согласно рецептуре.

В качестве субстрата для нанесения покрытия использовали 300 г гранул, из которых 100 г содержали битартрат цистеамина (размер частиц от 710 до 1000 мкм) и 200 г гранул плацебо (сахар для затравки кристаллов с размером частиц 850-10000 мкм).

Параметры процесса нанесения покрытия следующие:

Дисперсия с 10% Methocel

Фаза процесса	Нагревание	Нанесение пленочного покрытия										Сушка
		0	10	20	30	40	50	60	80	90	15	
Время (мин)	5	0	10	20	30	40	50	60	80	90	15	
Температура окружающего воздуха (°C)	60	53	60	60	58	60	62	59	61	59	50	
Температура продукта (°C)		45	43	44	47	45	45	42	44	44	44	
Температура воздуха на выходе (°C)		46	45	46	48	45	45	43	45	44		
Объем воздуха (м ³ /час)		64	59	59	61	57	54	59	59	61		
Давление продукта (Р)		2280	1914	1967	1894	1962	1652	1796	1645	15	77	
Давление распыления (бар)		2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0		
Положение насоса		6	5	5	6	7	8	8	8	8		
Распыленное количество (г)		0	51,8	97,0	125,0	169,4	232,9	306,1	432,3	496,1		

Дисперсия с 15% Methocel

Фаза процесса	Нагревание	Нанесение пленочного покрытия									Сушка	
		0	10	20	35	45	55	65	75	81		15
Время (мин)	5											
Температура окружающего воздуха (°C)	60	60	60	60	61	61	59	60	60	60	50	
Температура продукта (°C)	40	40	42	4	45	44	43	44	43	44	45	
Температура воздуха на выходе (°C)		40	41	42	44	44	43	44	43	44		
Объем воздуха (м ³ /час)		59	58	56	62	60	59	5957	59	61		
Давление продукта (Р)		1909	1953	1899	1933	1811	1777	1671	1699	1789		
Давление распыления (бар)		2,0	2,0	0,6	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0		
Положение насоса		6	6	0	7	7	7	8	7	7		
Распыленное количество (г)		0	68,2	125,0	108,8	169,4	334,3	395,9	463,1	496,4		

Для каждой серии часть продуктов с покрытием отбирали после распыления 125, 250 и 375 г дисперсии.

Гранулы с покрытием упаковывали в двойной полиэтиленовый пакет. В наружный пакет добавляли 5 пакетиков десиканта (Mipirack®, 1 г). Гранулы, упакованные таким образом, хранили вдали от света при комнатной температуре.

Пример 5. Тест высвобождения

Тест высвобождения для гранул, покрытых полимерной дисперсией поливинилацетата, проводили с использованием аппарата для растворения, в соответствии со спецификацией Фармакопеи, в следующих условиях:

Аппарат: лопастной, 100 об/мин

Среда растворения: 500 мл желудочного сока без ферментов (SGF) (Фарм. США) при 37°C

Масса образцов: 190 мг (около 150 мг тартрата цистеамина)

Время отбора образцов: 0, 15, 30, 60, 90, 120, 180 и 240 мин

В предварительно определенные моменты времени из каждой емкости отбирали 1 мл жидкости и фильтровали (нейлоновый шприц-фильтр с размером пор 0,45 мкм, Agilent Technologies 9301-0985), после чего проводили количественный анализ методом вэжх.

Тест высвобождения для гранул, покрытых полимерной дисперсией этилцеллюлозы, проводили с использованием аппарата для растворения, в соответствии со спецификацией Фармакопеи, в следующих условиях:

Аппарат: лопастной, 100 об/мин

Среда растворения: 500 мл желудочного сока без ферментов (SGF) (Фарм. США) при 37°C

Масса образцов: 560 мг (около 150 мг тартрата цистеамина)

Время отбора образцов: 0, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240 и 300 мин

В предварительно определенные моменты времени из каждой емкости отбирали 2 мл жидкости и фильтровали сквозь фильтр с размером пор 10 мкм. Собранные образцы дополнительно фильтровали сквозь фильтр с размером пор 0,45 мкм, после чего проводили количественный анализ методом ВЭЖХ.

Профили высвобождения для гранул, покрытых Kollicoat®SR30D и пропиленгликолем в качестве пластификатора, изображены на фиг. 2 в сравнении с профилем высвобождения гранул без покрытия. Изображены профили высвобождения для гранул, покрытых увеличивающимися количествами (125 г, 250 г, 375 г, 500 г) распыленной дисперсии.

Гранулы без покрытия демонстрируют очень быстрое высвобождение активного ингредиента. Фактически в течение 30 мин вводимая доза полностью растворяется.

Гранулы, покрытые 250 и 375 г композиции, демонстрируют профили, характеризующиеся коротким временем задержки, около 30 мин, и высвобождением активного ингредиента в количестве несколь-

ко менее чем 80% в течение 4 ч.

На фиг. 3 изображены профили высвобождения для гранул, покрытых увеличивающимися количествами распыленной дисперсии, содержащей Kollicoat®SR30D, пропиленгликоль и Kollicoat®IR.

Гранулы, покрытые композицией, содержащей 10% Kollicoat®IR, с равным количеством распыленной дисперсии пленочного покрытия и увеличением массы, демонстрируют профили с более быстрым высвобождением по сравнению с гранулами, на которые нанесено покрытие без каналообразующего агента.

Профиль высвобождения для гранул, покрытых 250 г дисперсии пленочного покрытия, не показывает времени задержки, и доза полностью высвобождается в течение 4 ч. В обоих случаях (для увеличения массы 19,49 и 25,05%) достигается время задержки около 15 мин, причем менее чем 10% активного ингредиента высвобождалось через 30 мин, после чего активный ингредиент почти полностью высвобождается в течение 4 ч.

Гранулы, покрытые дисперсией пленочного покрытия, содержащей 5% каналообразующего агента, демонстрируют очень низкую скорость высвобождения активного ингредиента, как изображено на фиг. 4.

Гранулы, покрытые дисперсией пленочного покрытия, содержащей 7,5% каналообразующего агента, демонстрируют профиль высвобождения, представленный на фиг. 5.

На фиг. 6 представлен сводный график профилей высвобождения, соответствующих препаратам с нанесенным покрытием, не содержащим и содержащим различные концентрации каналообразующего полимера.

Пример 6. Тест на стабильность

Около 1,0 г гранул из каждой серии упаковывали в блистеры или в блистеры, дополнительно герметизированные в алюминиевых саше.

Упаковку в блистеры выполняли при помощи ручной блистерной машины при 130°C в течение 10 с (Minipack, Woparase) с использованием предварительно сформированных PVC/PE/алюминиевых блистеров (формат типа C). Герметизацию алюминиевых саше выполняли ручным устройством для термического запечатывания.

Условия теста

Упакованные образцы хранили при температуре 40°C и 75% относительной влажности.

Для обеспечения таких условий блистеры помещали в водонепроницаемый стеклянный кристаллизатор с насыщенным раствором NaCl на дне. Затем кристаллизатор хранили в печи при 40°C.

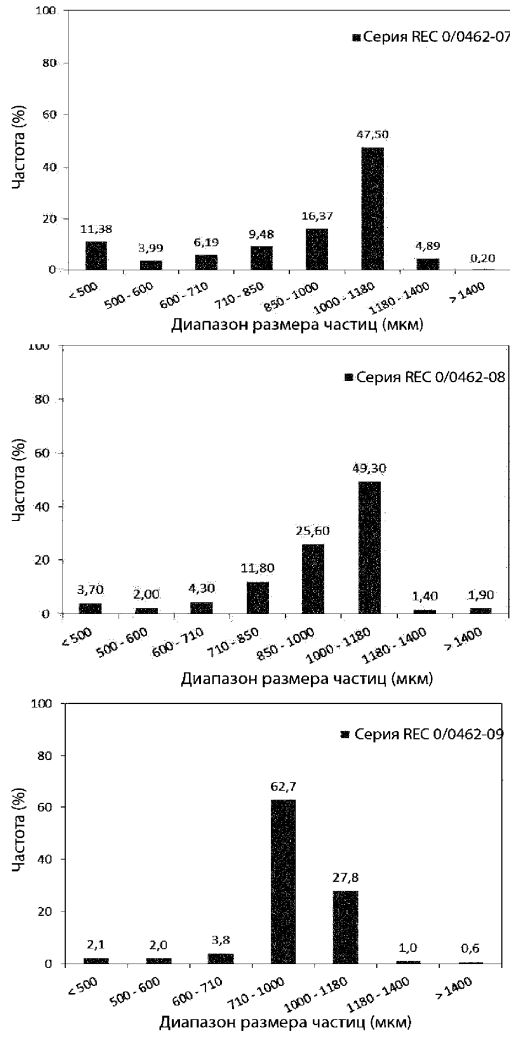
Время отбора образцов: 0, 1, 3 и 6 месяцев.

Было обнаружено, что гранулы, покрытые дисперсией поливинилацетата и каналообразующего агента, полученные в соответствии с примером 2, являются стабильными в условиях ускоренного старения.

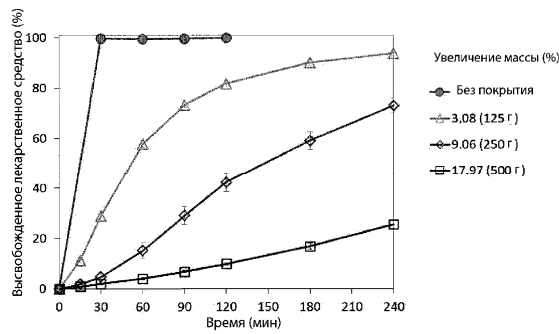
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственная дозированная форма пролонгированного высвобождения битартрата цистеамина, представленная в форме гранул, покрытых неустойчивым к действию желудочного сока покрытием, причем указанные гранулы по существу состоят из ядра и покрытия, при этом ядро состоит из битартрата цистеамина в качестве активного вещества и микрокристаллической целлюлозы в качестве вспомогательного вещества, причем покрытие содержит по меньшей мере один полимер, который не является растворимым в воде или имеет не зависящую от pH растворимость в воде, состоящий из поливинилацетата, пропиленгликоля и сополимера поливинилового спирта-полиэтиленгликоля.

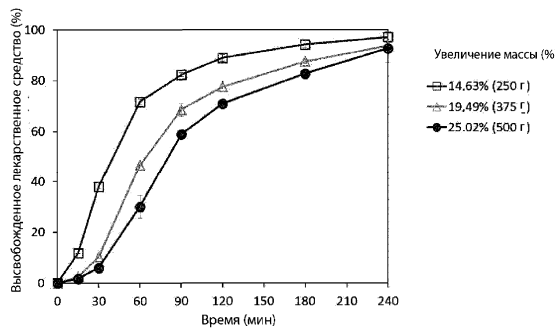
2. Применение лекарственной дозированной формы, как она заявлена в п.1, для введения активного вещества один или два раза в сутки.



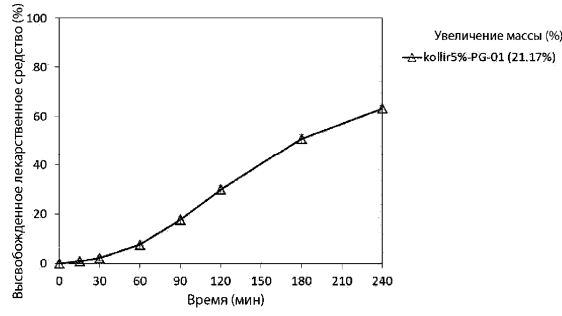
Фиг. 1



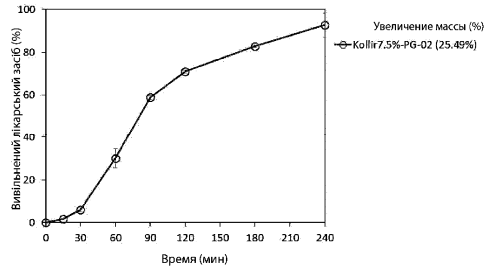
Фиг. 2



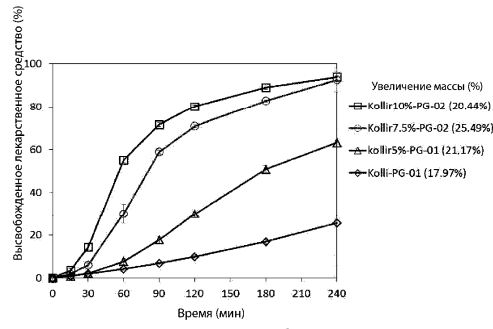
Фиг. 3



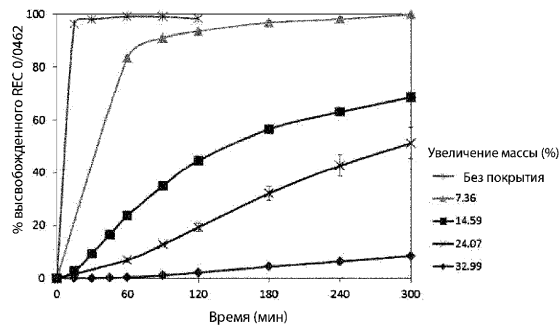
Фиг. 4



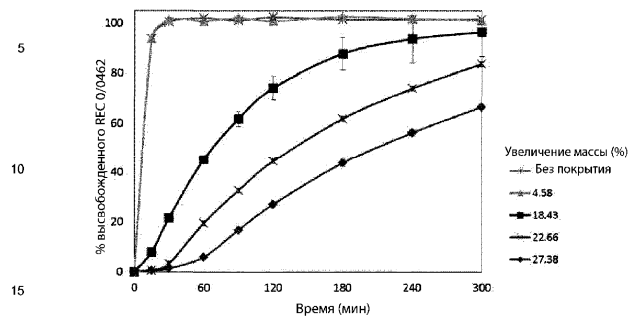
Фиг. 5



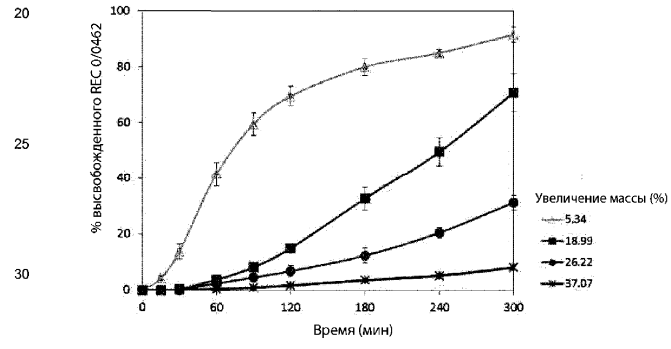
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9