

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047703**

(13) **B1**

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

| | | |
|---------------------------------------|---------------|-----------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>A61K 9/00</i> (2006.01) |
| 2024.08.28 | | <i>A61K 9/16</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>A61K 9/20</i> (2006.01) |
| 202391606 | | <i>A61K 9/50</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>A61K 31/00</i> (2006.01) |
| 2021.10.25 | | <i>A61K 45/06</i> (2006.01) |
| | | <i>A61P 1/00</i> (2006.01) |

(54) **МНОГОСЛОЙНЫЕ ЧАСТИЦЫ, СОДЕРЖАЩИЕ СИМЕТИКОН**

| | |
|--|-----------------------|
| (31) 63/120,791; 2051434-5 | (56) US-A1-2019099379 |
| (32) 2020.12.03; 2020.12.09 | US-A1-2009068263 |
| (33) US; SE | |
| (43) 2023.08.01 | |
| (86) PCT/IB2021/059841 | |
| (87) WO 2022/118107 2022.06.09 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец: ДЖОНСОН ЭНД ДЖОНСОН КОНСЬЮМЕР ИНК. (US) | |
| (72) Изобретатель: Пандей Анураг, Даве Випул (US) | |
| (74) Представитель: Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU) | |

(57) Изобретение относится к многослойной частице, распадающейся в ротовой полости, содержащей гидрофобное ядро, содержащее симетикон, гидрофильный поверхностно-активный слой и гидрофильный слой разрыхлителя; при этом указанный гидрофильный поверхностно-активный слой расположен между гидрофобным ядром и гидрофильным слоем разрыхлителя; и к распадающимся в ротовой полости твердым лекарственным формам, содержащим указанную многослойную частицу, и связанным с ними процессам.

B1

047703

047703

B1

Область техники

Изобретение относится к многослойной частице, распадающейся в ротовой полости, содержащей гидрофобное ядро, содержащее симетикон, гидрофильный поверхностно-активный слой и гидрофильный слой разрыхлителя; при этом указанный гидрофильный поверхностно-активный слой расположен между гидрофобным ядром и гидрофильным слоем разрыхлителя; и к распадающимся в ротовой полости твердым лекарственным формам, содержащим указанную многослойную частицу, и связанным с ними процессам.

Предпосылки создания изобретения

Изобретение относится к новым симетиконовым многослойным частицам и способам получения таких многослойных частиц.

Симетикон используют для лечения дискомфорта, давления, наполненности кишечника и вздутия живота. Как правило, его вводят в жидкой или твердой форме либо отдельно, либо в комбинации с антацидами или противодиарейными препаратами, такими как лоперамид.

Симетикон можно вводить перорально в виде жидкого препарата или в виде твердой формы, например капсул, жевательных таблеток, проглатываемых таблеток или таблеток, распадающихся в ротовой полости. Преимущество использования таблеток перед жидкостью состоит в их простоте и компактности. Преимущества таблеток, растворяющихся в ротовой полости, перед жевательными или проглатываемыми таблетками включают простоту введения, в частности для пожилых людей и пациентов детского возраста, и быстрое высвобождение активного ингредиента в ротовой полости.

Как правило, для введения симетикона в твердый состав, его сначала необходимо адсорбировать на подходящий пористый носитель или подложку. Без подходящего носителя высокогидрофобный симетикон образует комки, которые не растворяются в воде или не распадаются. Существует несколько изобретений, связанных с разрешением этой проблемы, в которых используются различные материалы подложки, от полисахаридов до неорганических материалов, таких как фосфаты кальция, карбонат кальция или металлосиликаты. Ограничение подхода с применением полисахаридов связано с их ограниченной адсорбционной емкостью, т. е., стабильная концентрация адсорбированного симетикона находится в диапазоне 20-25 мас.%, поэтому для формирования дозы симетикона 125 мг необходимо формировать композицию симетикона/адсорбата массой 500-625 мг. Недостаток неорганических субстратов заключается в их нерастворимости и "песочном" привкусе во рту. Поэтому такие подходы к получению твердофазного симетиконового порошка или гранул не подходят для определенных форматов доставки, таких как таблетки, распадающиеся в ротовой полости (ODT), или гранулы, диспергируемые в ротовой полости (ODG).

Частицы, загруженные симетиконом, являются высокогидрофобными. Исторически, для преодоления этой гидрофобности и получения быстро распадающихся таблеток, с симетиконовой смесью внутри частиц смешивали суперразрыхлители. Другая методика снижения гидрофобности частиц, загруженных симетиконом, состояла просто в снижении содержания симетикона, что приводило к получению более крупных таблеток и более длительному времени дезинтеграции.

Наконец, частицы, содержащие симетикон, имеют тенденцию быть липкими и прилипать друг к другу. Эта проблема была решена путем нанесения покрытия на частицы. Свойства текучести, придаваемые таким образом частицам, весьма желательны для снижения риска закупорки и/или неоднородности, и их следует поддерживать в новых разработанных симетиконовых частицах.

Таким образом, существует потребность в симетиконовой частице, которая даст возможность устранить ограничения существующих подходов путем улучшения симетиконовых порошков, пригодных для производства ODT и ODG. Также желательно, чтобы предложенные симетиконовые порошки оставались сыпучими.

Основное преимущество новых многослойных симетиконовых частиц состоит в том, что у них отсутствуют ограничения существующих подходов к производству сыпучих симетиконовых порошков. Дополнительные преимущества многослойной частицы состоят в высоком соотношении симетикона и пористой подложки, что позволяет получать лекарственные формы, имеющие более высокое содержание симетикона, или, альтернативно, меньшие лекарственные формы, имеющие содержание симетикона, аналогичное более крупным лекарственным формам предшествующего уровня техники. Другим преимуществом лекарственных форм, полученных с использованием новых многослойных частиц, является их распад в ротовой полости менее чем за 60 секунд.

Сущность изобретения

Изобретение относится к разработке новой многослойной симетиконовой частицы. Такие многослойные частицы позволяют получить новые твердые лекарственные формы, которые имеют улучшенные свойства по сравнению с современными твердыми лекарственными формами, включая улучшенное время диспергирования в ротовой полости, более высокое содержание симетикона и улучшенную смешиваемость с другим материалом. Вновь разработанная многослойная симетиконовая частица сохраняет профиль сыпучести для проточки.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к многослойной частице, распадающейся в ротовой полости, содержащей по меньшей мере:

а) гидрофобное ядро, содержащее симетикон, абсорбированный в пористой подложке из фосфата кальция, карбоната кальция, аморфного силиката или их смеси,

б) гидрофильный поверхностно-активный слой, содержащий полисорбатное поверхностно-активное вещество, и

с) гидрофильный слой разрыхлителя, содержащий

i) гидрофильное связующее, такое как производное целлюлозы или сополимер поливинилового спирта-полиэтиленгликоля, или их смесь; и

ii) разрыхлитель, такой как сшитый полимер целлюлозы или сшитый повидон, или натрия крахмалгликолят, или их смесь,

при этом указанный гидрофильный поверхностно-активный слой расположен между гидрофобным ядром и гидрофильным слоем разрыхлителя.

Неожиданно было обнаружено, что гидрофильный поверхностно-активный слой между гидрофобным ядром и гидрофильным слоем разрыхлителя улучшает распад многослойной частицы в ротовой полости. Состав частицы с обоими этими слоями, гидрофильным поверхностно-активным слоем и гидрофильным слоем разрыхлителя, дает возможность формировать сыпучие частицы.

Улучшенная распадаемость многослойной частицы позволяет увеличить содержание симетикона в указанной частице. Таким образом, предложено увеличение гидрофобности ядра без существенного влияния на время распада.

Во втором аспекте настоящее изобретение также включает твердую лекарственную форму, содержащую

а) от 30 мас.% до 50 мас.% множества указанных многослойных частиц, и

б) от 50 мас.% до 70 мас.% твердой фазы эксципиента, содержащего микрокристаллическую целлюлозу и полиолы.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения многослойной частицы, включающий:

а) смешивание симетикона с пористой подложкой из фосфата кальция, карбоната кальция, аморфного силиката или их смеси для получения гидрофобной частицы и обеспечения полной адсорбции и однородного распределения,

б) нанесение влажного покрытия на указанную гидрофобную частицу распылением раствора, содержащего полисорбатное поверхностно-активное вещество,

с) добавление гидрофильного связующего, такого как производное целлюлозы или сополимер поливинилового спирта-полиэтиленгликоля, или их смесь, и суперразрыхлителя, такого как сшитый полимер целлюлозы или сшитый повидон или натрия крахмалгликолят, или их смесь, для покрытия поверхности частиц.

Наконец, настоящее изобретение также включает применение указанной многослойной частицы для лечения заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта, например, диареи или желудочно-кишечных состояний.

Подробное описание изобретения

Если не указано иное, все % выражены в мас.%.

Термин "многослойная частица" относится к объекту, содержащему ядро, причем поверхность указанного ядра покрыта или обернута по меньшей мере двумя слоями, а именно, гидрофильным поверхностно-активным слоем и гидрофильным слоем разрыхлителя. Гидрофильный поверхностно-активный слой покрывает или обертывает поверхность ядра. Гидрофильный слой разрыхлителя покрывает или обертывает поверхность гидрофильного поверхностно-активного слоя.

Другими словами, указанные слои можно рассматривать как слои покрытия. Таким образом, в этой формулировке, гидрофильный поверхностно-активный слой покрывает ядро; и гидрофильный слой разрыхлителя покрывает указанный гидрофильный поверхностно-активный слой.

Изобретение относится к многослойной частице, распадающейся в ротовой полости, содержащей по меньшей мере:

а) гидрофобное ядро, содержащее симетикон, абсорбированный в пористой подложке из фосфата кальция, карбоната кальция, аморфного силиката или их смеси,

б) гидрофильный поверхностно-активный слой, содержащий полисорбатное поверхностно-активное вещество, и

с) гидрофильный слой разрыхлителя, содержащий

i) гидрофильное связующее, такое как производное целлюлозы или сополимер поливинилового спирта-полиэтиленгликоля, или их смесь; и

ii) разрыхлитель, такой как сшитый полимер целлюлозы или сшитый повидон, или натрия крахмалгликолят, или их смесь,

при этом указанный гидрофильный поверхностно-активный слой расположен между гидрофобным ядром и гидрофильным слоем разрыхлителя.

Многослойные частицы могут иметь диаметр, равный или меньший 0,7 мм, например равный или меньший 0,5 мм.

Пористая подложка может представлять собой алюмосиликат магния.

Симетикон может составлять по меньшей мере 25 мас.% в расчете на массу многослойной частицы, например составлять по меньшей мере 30 мас.% или по меньшей мере 35 мас.% в расчете на массу многослойной частицы. Симетикон может также присутствовать в количестве менее 70 мас.% в расчете на массу многослойной частицы, предпочтительно менее 65 мас.%, например 60 мас.% или даже 55 мас.% в расчете на массу многослойной частицы. В других конфигурациях симетикон может присутствовать в количестве от 25 мас.% до 70 мас.% в расчете на массу многослойной частицы, например от 25 мас.% до 60 мас.% или, например, от 30 мас.% до 70 мас.% или даже предпочтительно от 30 мас.% до 60 мас.%, например от 35 мас.% до 55 мас.% в расчете на массу многослойной частицы.

Многослойная частица по изобретению может иметь гидрофильный поверхностно-активный слой, содержащий более 90 мас.% полисорбатного поверхностно-активного вещества.

Указанный гидрофильный поверхностно-активный слой может содержать более 95 мас.% или 98 мас.%, или 99 мас.%, или даже 99,5 мас.% полисорбатного поверхностно-активного вещества. В предпочтительном составе гидрофильный поверхностно-активный слой может содержать 100 мас.% полисорбатного поверхностно-активного вещества.

Полисорбатное поверхностно-активное вещество предпочтительно может представлять собой полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурат.

Гидрофильное связующее может представлять собой гидроксипропилцеллюлозу.

Разрыхлитель может представлять собой шитую карбоксиметилцеллюлозу натрия.

Разрыхлитель также может содержать высокодисперсный диоксид кремния.

В другом варианте осуществления разрыхлитель может содержать шитую натрий-карбоксиметилцеллюлозу и высокодисперсный диоксид кремния.

Твердая лекарственная форма по настоящему изобретению может содержать

a) от 30 мас.% до 50 мас.% множества многослойных частиц по изобретению, и

b) от 50 мас.% до 70 мас.% твердой фазы эксципиента, содержащего микрокристаллическую целлюлозу и полиолы.

Предпочтительно твердая фаза эксципиента может содержать смесь микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния, маннита, фруктозы и кросповидона.

Твердая лекарственная форма может представлять собой распадающуюся в ротовой полости форму, такую как пастилка, распадающаяся в ротовой полости таблетка, распадающиеся в ротовой полости гранулы или жевательная таблетка.

Твердая лекарственная форма по настоящему изобретению может представлять собой мгновенно распадающуюся форму.

Более конкретно, твердая лекарственная форма по настоящему изобретению может представлять собой распадающуюся в ротовой полости таблетку.

Твердая лекарственная форма может содержать симетикон, присутствующий в количестве от 30 мг до 200 мг, предпочтительно от 50 мг до 180 мг, еще более предпочтительно от 100 мг до 150 мг.

Твердая лекарственная форма может содержать симетикон, присутствующий в количестве, превышающем или равном 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг или 100 мг.

Твердая лекарственная форма может содержать симетикон, присутствующий в количестве меньшем или равном 200 мг, 190 мг, 180 мг, 170 мг, 160 мг или 150 мг.

Твердая лекарственная форма может содержать симетикон, присутствующий в количестве от 30 мг до 180 мг или от 50 мг до 200 мг, или от 50 мг до 180 мг, или от 50 мг до 150 мг, или от 70 мг до 200 мг, или от 70 мг до 180 мг, или от 70 мг до 150 мг, или от 80 мг до 200 мг, или от 80 мг до 180 мг, или от 80 мг до 150 мг.

Альтернативно, твердая лекарственная форма может содержать симетикон, составляющий по меньшей мере 10 мас.% твердой лекарственной формы, предпочтительно от 15 мас.% до 25 мас.%, более предпочтительно от 17 мас.% до 23 мас.%.

Твердая лекарственная форма может иметь массовое соотношение симетикона и пористой подложки в гидрофобном ядре от около 1: 3 до 3: 1, предпочтительно от около 1: 2,5 до 2,5: 1, еще более предпочтительно от около 1: 2 до 2: 1.

Для ясности, массовое соотношение от 1:2 до 2:1 симетикона и пористой подложки означает, что масса симетикона может составлять от половины массы пористой подложки до включительно удвоенной массы пористой подложки.

Твердая лекарственная форма может содержать пористую подложку из фосфата кальция, карбоната кальция, аморфного силиката или их смеси, составляющую по меньшей мере 10 мас.% твердой лекарственной формы, предпочтительно от 10 мас.% до 25 мас.%.

Твердая лекарственная форма может иметь гидрофильный поверхностно-активный слой, составляющий от 0,1 мас.% до 1 мас.% твердой лекарственной формы, предпочтительно от 0,4 мас.% до 0,7 мас.%.

Твердая лекарственная форма может содержать гидрофильное связующее, такое как производное целлюлозы или сополимер поливинилового спирта-полиэтиленгликоля, составляющее от 1 мас.% до 5

мас.% твердой лекарственной формы, предпочтительно от 2 мас.% до 4 мас.%.

Твердая лекарственная форма может содержать разрыхлитель, составляющий от 1 мас.% до 7 мас.% твердой лекарственной формы, предпочтительно от 1 мас.% до 6 мас.%, от 1 мас.% до 5 мас.%, предпочтительно от 1,5 мас.% до 4 мас.%.

Твердая лекарственная форма может содержать сшитый полимер целлюлозы, составляющий от 0,5 мас.% до 3 мас.% твердой лекарственной формы, предпочтительно от 1 мас.% до 2,5 мас.%, более предпочтительно от 1,5 мас.% до 2,5 мас.%, и при этом сшитый полимер целлюлозы является частью разрыхлителя.

Твердая лекарственная форма может содержать твердую фазу эксципиента, содержащую микрокристаллическую целлюлозу и полиолы, составляющую по меньшей мере 40 мас.% твердой лекарственной формы, предпочтительно от 55 мас.% до 65 мас.%.

Твердая лекарственная форма может также содержать другие компоненты, такие как смазывающее вещество, глидант, подсластители, ароматизаторы/вкусовые добавки, красители или наполнители.

Приемлемые смазывающие средства включают глининоцеллюлозные жирные кислоты и их соли, такие как стеарат магния и стеариновая кислота, тальк, глицеридные воски и их смеси.

Приемлемым веществом, способствующим скольжению, является коллоидный диоксид кремния.

Примеры подсластителей включают синтетические или натуральные сахара; искусственные подсластители, такие как сахарин, сахарин натрия, аспартам, неотам, ацесульфам, тауматин, глицирризин, сукралоза, цикламат, дигидрохалькон, алитам, миракулин и монеллин; сахарные спирты, такие как сорбит, маннит, глицерин, лактит, мальтит и ксилит; сахара, экстрагируемые из сахарного тростника и сахарной свеклы (сахарозу), декстрозу (также называемую глюкозой), фруктозу (также называемую левулозой) и лактозу (также называемую молочным сахаром); изомальта, стевии и их смесей.

Примеры ароматизаторов/вкусовых добавок включают фруктовые и ягодные ароматизаторы, такие как лайм, апельсин, лимон, черная смородина, королек, клюква, морошка, ягоды годжи, малина, земляника, лесная земляника, облепиха, вишня, дыня, киви, папайя, ананас, маракуйя, кокос и другие ароматизаторы, такие как мед, травы, анис, горчица, лимонное сорго, охлаждающий агент имбирь, кофе, эвкалипт, мангостан, масло мяты, мята кудрявая, гаультерия, корица, какао, шоколад, ваниль, лакрица, соль, перец, перец чили, ментол, анис, мята или их смеси. Ароматизаторы/корригенты могут представлять собой натуральные экстракты, а также синтетические варианты.

Примеры красителей включают лаки и красители, утвержденные в виде пищевой добавки.

Примеры применимых наполнителей включают мальтит, ксилит, сорбит, маннит, лактозу, декстрозу, сахарозу или фруктозу или любую их смесь. Одним из примеров является маннит.

В одном варианте осуществления твердая лекарственная форма может иметь время распада меньше или равное 60 секунд, предпочтительно меньше или равное 45 секунд, даже более предпочтительно меньше или равное 30 секунд.

В предпочтительном варианте осуществления твердая лекарственная форма по изобретению может представлять собой таблетку для рассасывания в ротовой полости, содержащую

от 30 мас.% до 50 мас.% множества многослойных частиц, причем указанные частицы содержат

- a) гидрофобное ядро, содержащее симетикон, абсорбированный алюмосиликатом магния
- b) гидрофильный поверхностно-активный слой, содержащий полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурат, и

- c) гидрофильный слой разрыхлителя, содержащий

- i) гидрофильное связующее, такое как гидроксипропилцеллюлоза или сополимер поливинилового спирта-полиэтиленгликоля, или их смесь; и

- ii) разрыхлитель, такой как сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия, составляющий от 50 мас.% до 70 мас.% твердой фазы эксципиента, содержащей микрокристаллическую целлюлозу и полиолы; и

при этом указанный гидрофильный поверхностно-активный слой расположен между гидрофобным ядром и гидрофильным слоем разрыхлителя.

Альтернативный вариант осуществления изобретения может представлять собой твердую лекарственную форму в виде таблетки, распадающейся в ротовой полости, содержащей множество многослойных частиц, причем указанные частицы содержат:

- a) гидрофобное ядро, содержащее от 20 мас.% до 25 мас.% симетикона, абсорбированного в от 10 мас.% до 25 мас.% алюмосиликата магния

- b) от 0,4 мас.% до 0,6 мас.% гидрофильного поверхностно-активного слоя, содержащего полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурат, и

- c) гидрофильный слой разрыхлителя, содержащий

- i) от 2 мас.% до 4 мас.% гидрофильного связующего, такого как гидроксипропилцеллюлоза или сополимер поливинилового спирта-полиэтиленгликоля, или их смесь; и

- ii) от 1,5 мас.% до 2,5 мас.% разрыхлителя, такого как сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия, и от 55 мас.% до 65 мас.% твердой фазы эксципиента, содержащей

- микрокристаллическую целлюлозу и полиолы, и

при этом указанный гидрофильный поверхностно-активный слой расположен между гидрофобным

ядром и гидрофильным слоем разрыхлителя, и все % выражены в мас.% твердой лекарственной формы.

Кроме того, твердая лекарственная форма может содержать по меньшей мере один дополнительный фармацевтический ингредиент, выбранный из: фамотидина, ранитидина, циметидина, рацекадотрила, висмута субсалицилата, карбоната кальция, бикарбоната натрия, гидроксида алюминия, гидроксида магния, оксида магния, гиосина или спазмолитиков, таких как дициклоин и гиосциамин.

В предпочтительном варианте осуществления дополнительный фармацевтический ингредиент представляет собой лоперамид. Твердая лекарственная форма по настоящему изобретению может содержать лоперамид.

В конкретном варианте осуществления твердая лекарственная форма может содержать в гидрофобном ядре карбонат кальция в качестве пористой подложки. В этой конфигурации карбонат кальция играет роль как пористой подложки, так и дополнительного фармацевтического ингредиента.

Альтернативно, карбонат кальция может присутствовать в качестве дополнительного фармацевтического ингредиента и пористой подложки, отличный от карбоната кальция, который может присутствовать в качестве пористой подложки в гидрофобном ядре.

Дополнительный фармацевтический ингредиент может быть смешан с гидрофильным слоем разрыхлителя.

Альтернативно, дополнительный фармацевтический ингредиент может быть смешан с твердой фазой эксципиента.

В еще одном варианте осуществления дополнительный фармацевтический ингредиент может быть смешан как с гидрофильным слоем разрыхлителя, так и с твердой фазой эксципиента.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу производства многослойной частицы, включающему:

а) смешивание симетикона с пористой подложкой из фосфата кальция, карбоната кальция, аморфного силиката или их смеси для получения гидрофобной частицы и обеспечения полной адсорбции и однородного распределения,

б) нанесение влажного покрытия на указанную гидрофобную частицу распылением раствора, содержащего полисорбатное поверхностно-активное вещество,

с) добавление гидрофильного связующего, такого как производное целлюлозы или сополимер поливинилового спирта-полиэтиленгликоля, или их смесь, и суперразрыхлителя, такого как сшитый полимер целлюлозы или сшитый повидон, или натрия крахмалгликолят, или их смесь, для покрытия поверхности частиц.

Кроме того, изобретение также относится к способу производства твердой лекарственной формы, включающему:

а) смешивание в смесителе многослойных частиц и твердой фазы эксципиента, содержащей микрокристаллическую целлюлозу и полиолы; и

б) прессование полученной смеси в твердую лекарственную форму.

Предпочтительно смесь многослойных частиц и твердого эксципиента может быть спрессована в диапазоне давлений от 2000 до 6000 фунтов, предпочтительно от 2500 до 5000 фунтов, или еще более предпочтительно от 2500 до 4000 фунтов.

Предпочтительно смесь многослойных частиц и твердого эксципиента может быть спрессована до твердости в диапазоне от 0,4 до 3,5 кп, предпочтительно от 0,5 до 3 кп, еще более предпочтительно от 0,8 до 2,5 кп

Изобретение также относится к применению многослойной частицы для производства твердой лекарственной формы с свойствами распада полости рта.

В конечном аспекте изобретение относится к применению многослойной частицы для лечения заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта, например, диареи или желудочно-кишечных состояний, таких как дегидратация, боль в животе, вздутие живота, тошнота, метеоризм, спазмы или спастический колит.

Другими словами, изобретение относится к применению многослойной частицы для изготовления твердой лекарственной формы для лечения заболевания или расстройства в желудочно-кишечном тракте, например, диареи или пищеварительных состояний, таких как обезвоживание, боль в животе, вздутие живота, тошнота, метеоризм, спазмы или спастический колит.

Изобретение также относится к способу лечения субъекта, страдающего от заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта, например, диареи или пищеварительных состояний, таких как обезвоживание, боль в животе, вздутие живота, тошнота, метеоризм, спазмы или спастический колит; с использованием многослойной частицы или твердой лекарственной формы, описанной выше.

Экспериментальная часть

Испытание твердости (или твердости при сжатии) основано на твердости лекарственной формы, измеренной в направлении, перпендикулярном поперечному сечению по боковой поверхности, с помощью модифицированного измерителя прочности Pharamtron модели 6d, оснащенного тензометрическим датчиком до 50 г. Твердость измеряют в кп или килопндах.

В настоящем документе хрупкость измеряют, как описано в USP 24 NF 29 Tablet Friability (Section

1216), с модификациями, предполагающими использование 3 таблеток в течение 15 оборотов или 3 таблеток в течение 100 оборотов (если не указано иное) вместо 10 таблеток в течение 100 оборотов.

DT: среднее время распада; DT измеряли с использованием 900 мл деионизированной воды при 37°C на основе способа испытания распадаемости, описанного в United States Pharmacopeia (USP 24 NF 29) для конкретного лекарственного вещества или веществ.

Неусилин US2 был приобретен у компании Fuji Chemical Corporation, Burlington, NJ, США.

Fujicalin был приобретен у компании Fuji Chemical Corporation, Burlington, NJ, США.

Симетикон USP (Q7-2243 LVA) был приобретен у компании Dow Chemical Corporation, Midland, MI, США.

Полисорбат 20 был приобретен у компании BASF Corporation, florham Park, NJ, США.

Kollicoat Protect был приобретен у компании BASF Corporation, florham Park, NJ, США.

HPC Klucel EFX был приобретен у компании Ashland Corporation, Bridgewater, NJ, США.

Ac-di-sol был приобретен у Dupont Pharma Corporation, Midland, MI, США.

ODT ProSolv был приобретен у компании JRS Pharma Corporation, Patterson, NY, США.

ODT ProSolv G2 был приобретен у компании JRS Pharma Corporation, Patterson, NY, США.

Осажденный карбонат кальция (осажденный карбонат кальция Vicality Extra Light) был приобретен у компании Minerals Technologies Inc., Adams, MA, США.

Пример 1 (Сравнительный пример):

Следующий пример не охватывается настоящим изобретением, поскольку он не содержит гидрофильный поверхностно-активный слой. Все времена распада составляют более 2 минут.

В миксер Hobart поместили 50 г неусилина US2, при перемешивании с низкой скоростью добавили 100 г симетикона USP и продолжали перемешивание в течение 10 минут для обеспечения полной адсорбции и однородного распределения. Пока происходило перемешивание, медленно добавили 20 Kollicoat Protect и 10 г Ac-di-sol для нанесения покрытия из реагентов Kollicoat Protect и Ac-di sol на влажную поверхность частиц неусилина. 60 г загруженного симетиконом порошка неусилина с покрытием пропустили через сито 30 меш и смешали с 60 г ODT ProSolv в турбулентном смесителе. Спрессовали таблетки по 530 мг с использованием ручного пресса для таблеток Natoli.

В табл. 1 показаны исследования сжатия и времена растворения таблеток из примера 1.

Таблица 1

| Давление (фунт) | Масса (мг) | Толщина (мм) | Твердость (кп) | Хрупкость (потеря массы, мас.%) | | DT (мин) |
|-----------------|------------|--------------|----------------|---------------------------------|-----------------|------------|
| | | | | 15 оборотов | 100 оборотов | |
| 2000 | 534,5 | 3,94 | 0,35, 0,36 | 0,43 | тест не пройден | 2,22, 2,21 |
| 3900 | 511,4 | 3,43 | 0,59, 0,61 | 0,38 | 1,16 | 2,38, 2,36 |
| 5800 | 518,2 | 3,46 | 0,59, 0,57 | 0,19 | 0,51 | 3,02, 3,04 |

Для испытания на хрупкость, "тест не пройден" означает, что потеря массы превышает 2 мас.% или что таблетка разваливается на мелкие куски.

В отношении давления, 1 фунт силы эквивалентен около 4,448 Н, поэтому давление 2000 фунтов эквивалентно около 8,9 кН.

Пример 2:

В миксер Hobart поместили 50 г неусилина US2, при перемешивании с низкой скоростью добавили 100 г симетикона USP и продолжали перемешивание в течение 5 минут для обеспечения полной адсорбции и однородного распределения. Пока происходило перемешивание, в течение следующих 2-5 минут распылили 25 мл 12%-го раствора полисорбата 20 в воде, и продолжали перемешивание в течение дополнительных 5 минут. К влажной массе медленно добавили 15 г Kollicoat Protect и 10 г Ac-di-sol и быстро перемешали для покрытия реагентами Kollicoat Protect и Ac-di sol влажной поверхности частиц неусилина. Влажная масса содержит небольшое количество агрегатов, ее сушили в течение ночи в кювете при 50°C. После сушки 40 г высушенного, загруженного симетиконом неусилина пропустили через сито № 35 меш и смешали с 60 г ODT ProSolv в турбулентном смесителе. Спрессовали таблетки по 530 мг с использованием ручного пресса для таблеток Natoli.

В табл. 2 показаны исследования сжатия и времена растворения таблеток из примера 2.

Таблица 2

| Давление (фунт) | Масса (мг) | Толщина (мм) | Твердость (кп) | Хрупкость (потеря массы, мас.%) | | ДТ (мин) |
|--------------------|---------------|-----------------|---------------------|------------------------------------|--------------------|---------------|
| | | | | 15 оборотов | 100 оборотов | |
| 2500 | 537,8 | 3,85 | 0,45, 0,55 | тест не пройден | тест не пройден | 0,22, 0,24 |
| 4000 | 545,8 | 3,57 | 1,42, 1,33, 1,48 | 0,12 | 1,78 | 0,25, 0,23 |
| 5000 | 534,8 | 3,39 | 2,07, 2,15, 1,98 | 0,25 | 0,81 | 0,31, 0,33 |

Пример 3:

В миксер Hobart поместили 50 г неусилина US2, при перемешивании с низкой скоростью добавили 100 г симетикона USP и продолжали перемешивание в течение 5 минут для обеспечения полной адсорбции и однородного распределения. Пока происходило перемешивание, в течение следующих 2 минут распыляли 25 мл 12%-го раствора полисорбата 20 в воде, и продолжали перемешивание в течение дополнительных 5 минут. К влажной массе медленно добавили 15 г Kollicoat Protect и 10 г Ac-di-sol и быстро перемешали для покрытия реагентами Kollicoat Protect и Ac-di sol влажной поверхности частиц неусилина. Влажная масса содержит небольшое количество агрегатов, ее сушили в течение ночи в кювете при 50°C. После сушки, 40 г высушенного, загруженного симетиконом неусилина пропустили через сито 30 меш и смешали с 60 г ProSolv ODT G2 в турбулентном смесителе. Таблетки массой 530 мг изготовили с использованием ручного пресса для таблеток Natoli.

В табл. 3 показаны исследования сжатия и времена растворения таблеток из примера 3.

Таблица 3

| Давление (фунт) | Масса (мг) | Толщина (мм) | Твердость (кп) | Хрупкость % (потеря массы, мас.%) | | ДТ (мин) |
|--------------------|---------------|-----------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------|------------|
| | | | | 15 оборотов | 100 оборотов | |
| 2500 | 530,6 | 4,06 | 0,48, 0,40 | 0,82 | тест не пройден | 0,16, 0,16 |
| 4000 | 533,5 | 3,69 | 1,29, 1,33 | 0,25 | 1,64 | 0,16, 0,18 |
| 5000 | 533,2 | 3,54 | 2,05, 1,99 | 0,06 | 1,84 | 0,31, 0,26 |
| 6000 | 537,5 | 3,46 | 2,33, 2,90 | 0,06 | 0,18 | 0,51, 0,53 |

Пример 4:

В миксер Hobart поместили 75 г неусилина US2, при перемешивании с низкой скоростью добавили 150 г симетикона USP и продолжали перемешивание в течение 5 минут для обеспечения полной адсорбции и однородного распределения. Пока происходило перемешивание, 33 г 12%-го раствора полисорбата 20 в воде распыляли в течение следующих 2 минут, и продолжали перемешивание в течение дополнительных 5 минут. К влажной массе медленно добавили 22,5 г HPC Klucel EFX и 15 г Ac-di-sol при быстром перемешивании, для покрытия влажной поверхности частиц неусилина реагентами HPC Klucel EFX и Ac-di sol. Влажная масса содержит небольшое количество агрегатов, ее сушили в течение ночи в кювете при 50°C. После сушки, 40 г высушенного, загруженного симетиконом неусилина пропустили через сито № 35 меш и смешали с 60 г ODT ProSolv G2 в турбулентном смесителе. Таблетки массой 530 мг изготовили с использованием ручного пресса для таблеток Natoli.

В табл. 4 показаны исследования сжатия и времена растворения таблеток из примера 4.

Таблица 4

| Давление (фунт) | Масса (мг) | Толщина (мм) | Твердость (кп) | Хрупкость % (потеря массы, мас.%) | | ДТ (мин) |
|--------------------|---------------|-----------------|-------------------|--------------------------------------|-----------------|------------|
| | | | | 15 оборотов | 100 оборотов | |
| 2500 | 606,3 | 4,30 | 0,96, 0,94 | 0,06 | 1,62 | 0,15, 0,13 |
| 4000 | 617,0 | 4,07 | 1,73, 1,83 | 0,21 | 0,32 | 0,33, 0,27 |
| 5000 | 619,6 | 4,08 | 1,90, 1,73 | 0,0 | 0,22 | 0,33, 0,33 |
| 6000 | 625,9 | 4,12 | 1,91, 1,84 | 0,10 | 0,21 | 0,33, 0,34 |

Пример 5:

В миксер Hobart поместили 110 г Fujicalin, при перемешивании с низкой скоростью добавили 70 г симетикона USP, и продолжали перемешивание в течение 5 минут для обеспечения полной адсорбции и однородного распределения. Пока происходило перемешивание, 16 г 12%-го раствора полисорбата 20 в воде распыляли в течение следующих 2 минут, и продолжали перемешивание в течение дополнительных 5 минут. К влажной массе медленно добавили 10 г HPC Klucel EFX и 10 г Ac-di-sol, чтобы покрыть

влажную поверхность частиц Fujicalin реагентами HPC EFX и Ac-di sol. Влажная масса содержит небольшое количество агрегатов, ее сушили в течение ночи в кювете при 50°C. Сушку частиц Fujicalin, загруженных симетиконом, производили в течение ночи, затем смешали их с 1,5 г Cab-O-Sil и пропустили через сито № 35 меш. 40 г этого материала смешали с 60 г ODT ProSolv G2 в турбулентном смесителе. Таблетки массой 875 мг изготовили с использованием ручного пресса для таблеток Natoli.

В табл. 5 показаны исследования сжатия и времена растворения таблеток из примера 5.

Таблица 5

| Давление (фунт) | Масса (мг) | Толщина (мм) | Твердость (кп) | Хрупкость % (потеря массы, мас.%) | | DT (мин) |
|--------------------|---------------|-----------------|-------------------|--------------------------------------|-----------------|------------|
| | | | | 15 оборотов | 100 оборотов | |
| 2500 | 912,9 | 6,12 | 0,94, 0,96 | 0,29 | 6,70 | 0,24, 0,22 |
| 4000 | 876,7 | 5,36 | 2,35, 2,49 | 0,26 | 1,45 | 0,24, 0,26 |
| 5000 | 895,4 | 5,23 | 3,85, 3,69 | 0,06 | 1,14 | 1,14, 1,04 |

Пример 6:

В миксер Hobart поместили 120 г осажденного карбоната кальция Vicality Extra Light и при перемешивании с низкой скоростью добавили 75 г симетикона USP и продолжали перемешивание в течение 5 минут, во время перемешивания добавили 35 г неусилина US2 с последующим добавлением 75 г симетикона, USP. Продолжали перемешивание с низкой скоростью в течение дополнительных 5 мин для обеспечения полного адсорбции и однородного распределения симетикона. Пока происходило перемешивание, 33 г 12%-го раствора полисорбата 20 в воде распыляли в течение следующих 2 минут, и продолжали перемешивание в течение дополнительных 5 минут. Во влажную массу медленно добавляли 22,5 г HPC Klucel EFX и 15 г Ac-di-sol при быстром перемешивании, для покрытия влажной поверхности частиц реагентами HPC Klucel EFX и Ac-di sol. Влажная масса содержит небольшое количество агрегатов, ее сушили в течение ночи в кювете при 50°C. После сушки, 40 г высушенных частиц, загруженных симетиконом, пропустили через сито № 30 меш и смешали с 60 г ODT ProSolv G2 в турбулентном смесителе. Таблетки массой 690 мг изготовили с использованием ручного пресса для таблеток Natoli.

В табл. 6 показаны исследования сжатия и времена растворения таблеток из примера 6.

Таблица 6

| Давление (фунт) | Масса (мг) | Толщина (мм) | Твердость (кп) | Хрупкость % (потеря массы, мас.%) | | DT (мин) |
|--------------------|---------------|-----------------|-------------------|--------------------------------------|-----------------|------------|
| | | | | 15 оборотов | 100 оборотов | |
| 2000 | 703,4 | 5,23 | 0,89, 0,86 | 0,45 | 3,74 | 0,14, 0,09 |
| 4000 | 686,7 | 5,06 | 1,88, 1,69 | 0,16 | 1,09 | 0,22, 0,23 |
| 5000 | 691,2 | 4,83 | 2,09, 2,38 | 0,16 | 0,51 | 0,36, 0,43 |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- Многослойная частица, распающаяся в ротовой полости, содержащая:
 - гидрофобное ядро, содержащее симетикон, абсорбированный в пористой подложке, выбранной из фосфата кальция, карбоната кальция, аморфного силиката или их смеси,
 - гидрофильный поверхностно-активный слой, содержащий полисорбатное поверхностно-активное вещество, и
 - гидрофильный слой разрыхлителя, содержащий
 - гидрофильное связующее, и
 - разрыхлитель,
 при этом указанный гидрофильный поверхностно-активный слой расположен между гидрофобным ядром и гидрофильным слоем разрыхлителя.
- Многослойная частица по п.1, в которой многослойная частица имеет диаметр, равный или меньший 0,7 мм, например равный или меньший 0,5 мм.
- Многослойная частица по любому из предшествующих пунктов, в которой пористая подложка представляет собой алюмосиликат магния.
- Многослойная частица по любому из предшествующих пунктов, в которой гидрофильный поверхностно-активный слой содержит более 90 мас.% полисорбатного поверхностно-активного вещества.
- Многослойная частица по любому из предшествующих пунктов, в которой полисорбатное поверхностно-активное вещество представляет собой полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурат.
- Многослойная частица по любому из предшествующих пунктов, в которой гидрофильное связующее представляет собой производное целлюлозы или сополимер поливинилового спирта-полиэтиленгликоля, или их смесь.

7. Многослойная частица по любому из предшествующих пунктов, в которой гидрофильное связующее представляет собой гидроксипропилцеллюлозу.

8. Многослойная частица по любому из предшествующих пунктов, в которой разрыхлитель представляет собой сшитый полимер целлюлозы, сшитый повидон, натрия крахмалгликолят, или их смесь.

9. Многослойная частица по любому из предшествующих пунктов, в которой разрыхлитель представляет собой сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия.

10. Твердая лекарственная форма для лечения заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта, содержащая

а) от 30 мас.% до 50 мас.% множества многослойных частиц по пп.1-9, и

б) от 50 мас.% до 70 мас.% твердой фазы эксципиента, содержащего микрокристаллическую целлюлозу и полиолы.

11. Твердая лекарственная форма по п.10, в которой лекарственная форма представляет собой распадающуюся в ротовой полости лекарственную форму, в частности пастилку, распадающуюся в ротовой полости таблетку, распадающуюся в ротовой полости гранулы или жевательную таблетку.

12. Твердая лекарственная форма по пп.10, 11, в которой симетикон ядра частиц присутствует в количестве от около 30 мг до около 200 мг.

13. Твердая лекарственная форма по пп.10-12, содержащая по меньшей мере один дополнительный фармацевтический ингредиент, выбранный из: фамотидина, ранитидина, циметидина, рацекадотрила, висмута субсалицилата, карбоната кальция, бикарбоната натрия, гидроксида алюминия, гидроксида магния, оксида магния, гиосина или спазмолитиков, в частности дициклоин и гиосциамин.

14. Способ производства многослойной частицы по любому из пп.1-9, включающий:

а) смешивание симетикона с пористой подложкой из фосфата кальция, карбоната кальция, аморфного силиката или их смеси для получения гидрофобной частицы и обеспечения полной адсорбции и однородного распределения,

б) нанесение влажного покрытия на указанную гидрофобную частицу распылением раствора, содержащего полисорбатное поверхностно-активное вещество,

с) добавление гидрофильного связующего и разрыхлителя для покрытия поверхности частиц.

15. Способ по п.14, где гидрофильным связующим является производное целлюлозы, сополимер поливинилового спирта-полиэтиленгликоля, или их смесь, а разрыхлителем является сшитый полимер целлюлозы, сшитый повидон, натрия крахмалгликолят, или их смесь.

16. Применение многослойной частицы по пп.1-9 для производства твердой лекарственной формы со свойствами распадаемости в ротовой полости.

17. Применение многослойной частицы по пп.1-9 для лечения заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта.

18. Применение по п.17, где заболевание или расстройство желудочно-кишечного тракта выбрано из диареи или пищеварительных состояний, в частности обезвоживания, боли в животе, вздутия живота, тошноты, метеоризма, спазмы или спастического колита.

