

Настоящее изобретение относится к новой галеновой форме в виде сфероидов, содержащей одно или несколько действующих начал, за исключением тиагабина.

Настоящее изобретение относится, кроме того, к способу получения таких сфероидов и к многокомпонентным фармацевтическим препаратам, содержащим эти сфероиды. Эти фармацевтические препараты предназначены для высвобождения содержащихся в них сфероидов и характеризуются отсутствием изменения профиля высвобождения действующего начала или действующих начал, содержащихся в сфероидах.

Под сфероидами понимают сферические элементы, размер которых может изменяться от 0,25 до 3 мм, предпочтительно от 0,5 до 1 мм.

В патенте США 4684516 описываются быстро дезинтегрирующиеся в водной среде таблетки для перорального введения, которые включают покрытые оболочкой гранулы, способные высвобождать действующее начало с контролируемой скоростью в течение нескольких часов в кишечном тракте и которые содержат 2-15 мас.% связующих и жировых компонентов.

В патенте США 4684516 описываются, в частности, гранулы, получаемые путем нанесения слоя действующего начала на мелкое драже, причем эти гранулы затем покрывают первой пленкой, содержащей смесь стеариновой кислоты, карнаубского воска и талька, и второй пленкой, образованной дезинтегрирующими агентами, такими как крахмал, целлюлоза или альгинатная кислота, которые служат также для обеспечения когезии таблетки.

В заявке на европейский патент 468436 описываются таблетки с пролонгированным высвобождением, получаемые путем прессования действующего начала и смеси двух порошков, один из которых является гидрофобным, а другой - водорастворимым. Гидрофобный порошок получают путем расплавления и пульверизации смеси стеариновой кислоты, глицерина и гидрированного касторового масла. Водорастворимым порошком является целлюлоза, смешанная с лактозой.

В заявке на европейский патент 548356 описываются многокомпонентные таблетки с быстрым разрушением, которые включают активное вещество в виде монокристаллов или микрогранул.

Эти таблетки получают путем предварительного гранулирования смеси эксципиентов, образованной одним или несколькими, способствующими разрушению компонентами, типа карбоксиметилцеллюлозы или поливинилпирролидона, одним или несколькими студнеобразующими компонентами, типа крахмала, и сахаром прямого прессования, как декстроза. Микрогранулы или монокристаллы в сухом состоя-

нии включают в смесь эксципиентов перед прессованием.

Показано, что эксципиенты, используемые обычно для покрытия оболочкой не подвергнутых прессованию гранул, обычно не могут абсорбировать механические напряжения, которым подвергаются гранулы во время прессования (International Journal of Pharmaceutics, 143, 13-23 [1996]).

Прессование покрытых оболочкой гранул представляет собой тонкую операцию, так как она изменяет структуру покрывной пленки путем появления трещин или за счет разрывов, что приводит к частичной или полной потере свойств пленки.

Растрескивание гранул необратимо изменяет профиль высвобождения содержащихся в них действующего начала или действующих начал.

Таким образом, чтобы сохранить характеристики покрывной пленки гранул после прессования, гранулы, согласно уровню техники, разбавляют вспомогательными веществами, роль которых заключается в абсорбции физических напряжений, связанных с прессованием (связующие компоненты), и способствовании дезагрегации таблетки (дезинтегрирующие агенты) в жидкой среде, т.е. в водном растворе или жидкости пищеварительного тракта.

При приготовлении таблеток согласно уровню техники используют вспомогательные вещества, добавляемые к гранулам во время прессования, чтобы избежать растрескивания этих гранул на поверхности.

Предмет настоящего изобретения относится к сфероидам, содержащим одно или несколько действующих начал, за исключением тиагабина, непосредственно подвергаемым прессованию, без добавки значительного количества вспомогательного вещества, т.е. менее 5 мас.%, предпочтительно менее 1 мас.%.

Предметом настоящего изобретения являются сфероиды, содержащие одно или несколько действующих начал, за исключением тиагабина, включающие ядро и/или слой, покрывающий вышеуказанное ядро, содержащее (содержащий), по крайней мере, один термопластичный эксципиент, консистенция которого является от пастообразной до полутвердой при температуре порядка 20°C и температура плавления которого составляет примерно от 25 до примерно 100°C, покрытое (покрытый) гибкой и деформируемой пленкой на основе полимерного материала, в особенности пленкой, температура стеклования которой ниже примерно 30°C и которая обеспечивает либо защиту, либо маскировку вкуса, либо изменяемое и контролируемое высвобождение действующего начала или действующих начал.

Ядро может быть в особенности образовано смесью сахарозы и крахмала или микрокристаллической целлюлозы.

В рамках настоящего изобретения, под термопластичными эксципиентами понимают соединения с температурой плавления 25-100°C, характеризующиеся от пастообразной до полутвердой консистенции при температуре порядка 20°C.

Роль термопластичных эксципиентов, в особенности, во время возможной стадии прессования, заключается в создании возможности сфероидам пластически деформироваться и, таким образом, в абсорбировании части напряжений, которым они подвергаются, так что их поверхность не растрескивается или не разрывается.

Эксципиенты предпочтительно могут быть выбраны среди частично гидрированных масел, пчелиного воска, карнаубского воска, парафиновых восков, силиконовых восков, жирных спиртов и жирных кислот с 12-18 атомами углерода, твердых полусинтетических глицеридов, сложных моно-, ди- или триэфиров глицерина, полиоксиэтиленгликолей, полиоксиэтиленированных гликозилированных глицеридов и их смесей.

Слой, содержащий, по крайней мере, один термопластичный эксципиент, покрыт гибкой и деформируемой пленкой, состоящей из полимерного материала, температура стеклования которого ниже примерно 30°C, предпочтительно ниже примерно 20°C.

Полимерная пленка состоит из полимерного материала, который представляет собой либо полимер, либо смесь, по крайней мере, одного полимера с одним пластификатором.

Полимерная пленка, в зависимости от случая, может служить для защиты действующего начала от воздействия окружающей среды (разрушение за счет света, за счет влаги окружающей среды), маскировки вкуса действующего начала или изменения его высвобождения (продолжительное, замедленное или запрограммированное высвобождение).

Полимером предпочтительно является акриловый, виниловый или целлюлозный полимер или сополимер.

Под пластификатором понимают продукт, позволяющий снижать температуру стеклования полимера.

Пластификатор предпочтительно выбирают из группы, состоящей из триэтилцитрата, ацетилтриэтилцитрата, трибутилцитрата, ацетилтрибутилцитрата, триацетата глицерина, диэтилфталата, полиэтиленгликолей, полисорбатов, моно- и диацелированных глицеридов и их смесей.

Механические свойства полимерной пленки, в особенности процент растяжения и прочность при разрыве, могут служить критериями для выбора полимера и/или пластификатора. Эти механические характеристики, кроме того, могут быть определены по методу, описанному в нормах DIN 53455 и ISO/RI 184.

В рамках настоящего изобретения, предпочтительно выбирают полимер или смесь полимера с пластификатором, имеющий (имеющую) процент растяжения выше примерно 50%, для покрытия оболочкой сфероидов, предназначенных для прессования.

В качестве примера, полимер Eudragit NE 30 D®, выпускаемый в продажу фирмой RÖHM, который представляет собой нейтральный сополимер эфиров акриловой и метакриловой кислот в виде водной 30%-й дисперсии, имеет процент растяжения 600% и прочность при разрыве, равную 8 Н/мм², что делает его особенно гибким и деформируемым.

Согласно первому варианту изобретения действующее начало или действующие начала диспергируют в массе ядра.

Согласно второму варианту действующее начало или действующие начала диспергируют в слое, содержащем, по крайней мере, один термопластичный эксципиент.

Согласно третьему варианту действующее начало или действующие начала наносят на поверхность ядра, затем покрывают слоем, содержащим, по крайней мере, один термопластичный эксципиент.

Наконец, согласно четвертому и последнему варианту, действующее начало или действующие начала диспергируют в массе ядра и в слое, содержащем, по крайней мере, один термопластичный эксципиент.

Действующее начало может быть защищено в одном из четырех вышеуказанных вариантов, за счет его ассоциации с антиоксидантом и/или путем покрытия его защитной пленкой.

Сфероиды согласно изобретению предпочтительно могут быть покрыты наружным, диспергирующимся в воде слоем.

Наружный слой обеспечивает когезию вышеуказанных сфероидов во время возможной стадии прессования и также обеспечивает разрушение в водной среде полученной таблетки.

Наружный, диспергирующийся в воде слой предпочтительно состоит из акрилового, винилового или целлюлозного полимера.

Предметом настоящего изобретения также является способ получения вышеуказанных сфероидов.

Ядра могут быть получены путем "монтажа" (montage) в турбине из калиброванных кристаллов сахарозы или путем экструзии-сферонизации.

Когда ядра получают путем экструзии-сферонизации, действующее начало может быть смешано с экструдированной-сферонизированной массой.

Согласно способу получения в соответствии с изобретением слой, содержащий, по крайней мере, один термопластичный эксципиент, пленку, содержащую полимерный материал, и, в случае необходимости, наружный защитный слой последовательно наносят на ядра путем

пудеризации в турбогрануляторе, в перфорированной турбине, в псевдооживленном воздушном слое или с помощью любого другого соответствующего способа.

Способ согласно изобретению включает две или три стадии, в зависимости от того, желают ли получить сфероиды, включающие наружный, диспергирующийся в воде слой, или нет.

Сфероиды, включающие наружный, диспергирующийся в воде слой, особенно пригодны для приготовления таблеток.

Первая стадия, называемая стадией "монтажа", состоит в нанесении термопластичного эксципиента или термопластичных эксципиентов на ядра. Препарат для "монтажа" может находиться, в зависимости от случая, в форме дисперсий твердых веществ в водных или органических средах, в виде растворов, в виде эмульсий или в расплавленном состоянии.

Когда действующее начало диспергировано в массе слоя, содержащего, по крайней мере, один термопластичный эксципиент, действующее начало включают в препарат для "монтажа".

Согласно другому варианту способа в соответствии с изобретением действующее начало может быть фиксировано путем напыления на нейтральные ядра, предварительно смоченные препаратом для "монтажа".

Вторая стадия способа согласно изобретению состоит в нанесении полимерной пленки, позволяющей обеспечивать защиту действующего начала, маскировку вкуса или измененное высвобождение действующего начала. Препарат для полимерного покрытия может находиться в виде растворов или дисперсий в водной или органической среде.

Третья, необязательная, стадия способа согласно изобретению состоит в нанесении наружного защитного слоя путем пудеризации препарата для покрытия, который может находиться в форме раствора или дисперсии в водной или органической среде.

В зависимости от потребности, к препаратам для "монтажа" и покрытия предпочтительно можно добавлять антиадгезив, такой как тальк, пластификатор, такой как полиэтиленгликоль, антиоксидант, такой как dl- α -токоферол.

В наружный защитный слой предпочтительно можно добавлять дезинтегрирующий агент, чтобы увеличить скорость высвобождения сфероидов в водной среде, когда они были подвергнуты прессованию.

Дезинтегрирующим агентом является, например, сшитая карбоксиметилцеллюлоза, сшитый поливинилпирролидон или натриевая соль карбоксиметилкрахмала.

Предметом настоящего изобретения также являются многокомпонентные фармацевтические препараты, содержащие вышеуказанные

сфероиды, которые могут быть получены по предлагаемому в изобретении способу.

Многокомпонентные фармацевтические препараты согласно изобретению предпочтительно находятся в форме желатиновых капсул, заполненных вышеуказанными сфероидами, или таблеток из вышеуказанных сфероидов.

Вышеуказанные таблетки предпочтительно получают без добавления значительного количества вспомогательных веществ. К сфероидам перед прессованием можно добавлять вплоть до 5 мас.% жирового компонента, такого как тальк.

Вышеуказанные таблетки предпочтительно включают сфероиды, защищенные диспергирующимся в воде слоем, образованным акриловым, виниловым, целлюлозным полимером или диспергирующимся в воде термопластичным эксципиентом или любым другим эксципиентом, растворимым в водной среде.

Роль этого слоя заключается в обеспечении когезии сфероидов между собой, следовательно, обеспечении твердости таблетки, и придании таблетке способности дезагрегироваться, когда ее погружают в раствор.

Таблетки согласно изобретению диспергируются в растворе и высвобождают независимые отдельные сфероиды, так что профиль высвобождения таблетки и сфероидов, которые она содержит, практически эквивалентны.

В самом деле, таблетки согласно изобретению позволяют высвободиться сфероидам без ухудшения под действием прессования профиля высвобождения действующего начала или действующих начал, которые они содержат.

Таблетки согласно изобретению могут состоять только из сфероидов согласно изобретению или смеси сфероидов и сфероидов плацебо, т.е. сфероидов согласно настоящему изобретению, но без действующего начала.

Напряжения, которые испытывают сфероиды во время стадии прессования, могут изменяться от 5 до 50 кН, но предпочтительно от 5 до 15 кН.

Твердость таблеток составляет предпочтительно 10-100 Н, более предпочтительно 10-50 Н.

Время дезагрегации таблеток в водной среде при температуре 37°C составляет менее 60 мин.

Таблетки согласно изобретению предпочтительно имеют массу от 0,1 до 1 г.

Их форма может быть круглой, овальной, продолговатой, они могут иметь ровную или вогнутую поверхность и насечки или черточки для разделения на части.

Таблетки согласно изобретению могут иметь конечное защитное или окрашенное покрытие.

Настоящее изобретение более подробно описывается с помощью следующих примеров и единственной фигуры, которые не нужно рас-

смагивать как ограничивающие объем охраны изобретения.

На единственной фигуре представлено растворение *in vitro* индивидуального действующего начала, изосорбидмононитрата в массовых процентах, в случае не подвергнутых прессованию сфероидов согласно изобретению (кривая 1) и в случае таблеток из сфероидов согласно изобретению (кривая 2).

Пример 1.

Стадия "монтажа"

Приготовление водного раствора для "монтажа", содержащего действующее начало и гидроксипропилметилцеллюлозу (Pharmacoat 603®, выпускается в продажу фирмой SHIN ETSU);

в перфорированной турбине, нанесение путем пульверизации полученного перед этим раствора на поверхность Neutres 26® (выпускаются в продажу фирмой NP Pharm), чтобы получить покрытие, состоящее из Pharmacoat 603® и действующего начала;

перенесение таким образом полученной загрузки в обычную турбину; нагревание загрузки вплоть до температуры примерно 50°C;

нанесение путем опудривания на нагретую загрузку, при вращении, атомизированного

Précírol® (выпускается в продажу фирмой Gattefossé). Précírol® представляет собой термопластичное соединение, которое за счет размягчения и растекания при контакте с поддерживаемой при температуре 50°C загрузкой образует равномерную пленку вокруг ядер;

для уменьшения слипания между ядрами к Précírol® может быть добавлен тальк.

Стадия покрытия оболочкой

Полученную перед этим загрузку разделяют на две части. Только одну часть покрывают оболочкой согласно следующей методике:

приготовление водного раствора, состоящего из акрилового полимера, Eudragit RS 30 D® (выпускается в продажу фирмой RÖHM) и пластификатора Muvacet 9.45® (выпускается в продажу фирмой Eastman Kodak);

в перфорированной турбине, нанесение путем пульверизации раствора для покрытия на "смонтированные" ядра;

высушивание таким образом полученной загрузки.

Стадия смешивания

Смешивание в массовых соотношениях 27/73 покрытой оболочкой части и "смонтированной" части; подробные сведения о составах обеих частей и смеси представлены ниже.

Состав	"Смонтированные" ядра, г	Покрытые оболочкой ядра, г	Смесь, г	Смесь, %
Neutre 26®	25,4	59,2	84,6	56,1
Изосорбидмононитрат (действующее начало)	5,9	13,8	19,7	13,1
Pharmacoat 603®	1,0	2,2	3,2	2,1
Précírol®	6,5	15,1	21,6	14,3
Тальк	1,3	3,0	4,3	2,9
Eudragit RS 30 D®	-	14,4	14,4	9,6
Muvacet 9.45®	-	2,9	2,9	1,9
Всего	40,1	110,6	150,7	100,0

Стадия прессования

Смесь сфероидов прессуют на альтернативном прессе Frogeais OA.

Результаты растворения *in vitro*

Тест на растворение *in vitro* для таблеток осуществляют по способу, описанному в фармакопее (фармакопее США, XXIII, <711> аппарат 2).

Условия:

аппарат с лопастной мешалкой;

среда: pH = 6,0; 500 мл; 37°C.

Количественное содержание действующего начала определяют путем ультрафиолетовой (УФ) спектрофотометрии.

В следующей таблице представлено количество в процентах действующего начала, высвобождаемое сфероидами до и после прессования, в зависимости от времени.

Время, ч	Сфероиды массовый процент высвободившегося изосорбидмононитрата, %	Диспергирующиеся таблетки массовый процент высвободившегося изосорбидмононитрата, %
0	0	0
1	28,2	34,8
4	62,2	63,2
8	86,4	80,9

Представленные на чертеже результаты показывают, что нет значительного различия между профилями растворения действующего начала до и после прессования.

Пример 2.

Стадия "монтажа"

Приготовление суспензии для "монтажа".

Взвешивание эксципиентов в нижеуказанных пропорциях.

Вещества	Количество, г	Процент
Кодеин	100,0	52,1% сухого экстракта
Воск Novata AB®	38,0	19,8% сухого экстракта
ПЭГ 6000	13,0	6,8% сухого экстракта
Полисорбат 80	6,0	3,1% сухого экстракта
dl-α-токоферол	10,0	5,2% сухого экстракта
Тальк	25,0	13,0% сухого экстракта
Очищенная вода	233,0	100% растворителя

Содержание сухого экстракта: 45,2%;

нагревание очищенной воды до температуры 37°C;

добавление ПЭГ 6000 (Empacol® - выпускается в продажу фирмой ICI) и расплавление вплоть до получения гомогенного раствора;

нагревание воска Novata AB® (выпускается в продажу фирмой Henkel) до температуры 37°C;

добавление к воску полисорбата 80 (выпускается в продажу фирмой ICI) и dl-α-токоферола (выпускается в продажу фирмой Roche);

с помощью мешалки типа Heidolph при температуре 37°C смешивание водного раствора и масляного раствора, чтобы получить эмульсию типа масло-в-воде;

охлаждение вплоть до температуры примерно до 25°C;

добавление действующего начала;

раздробление суспензии с помощью турбины типа Ultra-Turrax®;

наконец, добавление талька, и поддержание суспензии при перемешивании в течение операции "монтажа".

"Монтаж" на нейтральных ядрах.

Введение 550 г нейтральных ядер размера 30 (выпускаются в продажу фирмой NP-PHARM) в дражировочный котел, перфорированную турбину или псевдооживленный воздушный слой;

осуществление "монтажа" путем непрерывной пульверизации вышеуказанной суспензии;

поддерживание температуры в диапазоне 20-23°C в течение всей операции;

просеивание полученной массы микрогранул.

Конечный состав

Вещества	Процент
Neutres 30®	74,1%
Кодеин	13,5%
Воск Novata AB®	5,1 %
ПЭГ 6000	1,8 %
Полисорбат 80	0,8 %
dl-α-токоферол	1,3 %
Тальк	3,4 %
Теоретическое содержание кодеина:	135мг/г

Стадия покрытия оболочкой

1) Приготовление суспензии для покрытия с пролонгированным высвобождением:

взвешивание следующих эксципиентов для покрытия в указанных пропорциях

Вещества	Количество, г	Процентное содержание
Eudragit NE 30 D®	40,0	80,0% сухого экстракта
ПЭГ 6000	10,0	20,0% сухого экстракта
очищенная вода	158,0	100% растворителя

Содержание сухого экстракта: 24,0 %;

введение очищенной воды в сосуд с перемешиванием;

солюбилизация ПЭГ 6000 вплоть до получения гомогенного раствора;

медленное добавление Eudragit NE 30 D® (выпускается в продажу фирмой RÖHM), перемешивание вплоть до получения гомогенной суспензии;

поддерживание перемешивания в течение всей фазы покрытия оболочкой.

Покрытие оболочкой "смонтированных" сфероидов.

Введение части полученных согласно примеру 1 микрогранул в перфорированную турбину или псевдооживленный воздушный слой;

осуществление покрытия оболочкой "смонтированных" сфероидов путем непрерывной пульверизации вышеуказанной суспензии, поддерживая слой сфероидов при температуре ниже 25°C;

высушивание, затем просеивание полученной таким образом массы.

2) Приготовление суспензии для защитного покрытия:

Взвешивание следующих эксципиентов для покрытия в указанных пропорциях:

Вещества	Количество, г	Процентное содержание
Opadry OYB®	95,0	95,0% сухого экстракта
ПЭГ 6000	5,0	5,0% сухого экстракта
Очищенная вода	1000	100% растворителя

Содержание сухого экстракта: 10,0%;

введение очищенной воды в сосуд с перемешиванием;

солюбилизация ПЭГ 6000 вплоть до получения гомогенного раствора;

медленное добавление Opadry OYB® (выпускается в продажу фирмой COLORCON), перемешивание вплоть до получения гомогенного раствора;

поддерживание перемешивания в течение всей фазы покрытия оболочкой.

Покрытие оболочкой сфероидов с пролонгированным высвобождением.

Введение части полученных перед этим сфероидов в перфорированную турбину или псевдооживленный воздушный слой;

осуществление покрытия оболочкой сфероидов с пролонгированным высвобождением

путем непрерывной пульверизации вышеуказанного раствора, поддерживая слой сфероидов при температуре ниже 25°C;

по окончании покрытия высушивание при температуре 30-35°C, затем просеивание таким образом полученной массы.

Соответствующий конечный состав с 35 мас.% покрытия с пролонгированным высвобождением и с 5 мас.% защитного покрытия

Вещества	Процентное содержание
Neutres 30®	44,9 %
Кодеин	8,2 %
Воск Novata AB®	3,1 %

Характеристики таблеток, определенные для 10 штук

Дозировка	Средняя масса	Размер 1 × L × h, мм	Твердость	Хрупкость	Деагрегация
29,93 мг/г	365мг	12,5x7,5x4,8	20 Н	<0,1%	45 мин

Результаты растворения in vitro

Условия:

аппарат для растворения с лопастной мешалкой, согласно норме фармакопеи США XXIII, <711> аппарат 2;

среда: 900 мл очищенной воды при 37°C, перемешиваемой со скоростью 100 об./мин.

Количественное содержание действующего начала определяют с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) при длине волны 285 нм.

В следующей таблице представлено количество в процентах действующего начала, высвобождаемое сфероидами до и после прессования, в зависимости от времени.

Время, ч	Сфероиды процент высвободившегося кодеина	Диспергирующиеся таблетки процент высвободившегося кодеина
1	20,5	24,5
2	45,9	52,3
3	63,9	73,4
4	75,4	85,0
6	89,4	94,4
8	90,5	97,1

Пример 3.

Стадия "монтажа"

Приготовление суспензии для "монтажа".

Взвешивание эксципиентов в нижеуказанных пропорциях

Вещества	Количество, г	Процент, %
Сульфат морфина	183,54	19,77
Диэтилфталат	27,57	2,97
Тальк	13,76	1,48
Вода	703,68	75,98

Содержание сухого экстракта: 24,22 %

Методика.

В сосуд Inox вводят последовательно очищенную воду, затем, при перемешивании, маленькими количествами действующее начало. Все время при перемешивании постепенно добавляют диэтилфталат, затем тальк. Суспензию

ПЭГ 6000	8,3 %
Полисорбат 80®	0,5 %
dl-α-токоферол	0,8 %
Тальк	2,1 %
Opadry OYB®	4,1 %
Eudragit NE 30 D®	28,0 %
Теоретическое содержание кодеина:	82 мг/г

Сфероиды затем прессуют на оборудованной ротационной аппаратурой машине типа Fette P1200. Прилагаемые силы сжатия составляют от 10 до 30 кН.

перемешивают с помощью турбины Ultra-Turrax®.

"Монтаж" на нейтральных ядрах (Neutres).

Помещают 153 г Neutres 26® в дражировочный котел или перфорированную турбину с псевдооживленным воздушным слоем. "Монтаж" действующего начала осуществляют путем непрерывной пульверизации вышеуказанной суспензии.

Покрытие защитной оболочкой

Взвешивают в сосуде Inox следующие эксципиенты:

Precirol®	36,85 г
Тальк	14,74 г

Осуществляют смешивание порошков (использование смесителя кубообразного или планетарного типа).

Нанесение смеси на гранулы.

Введение в резервуар выбранного аппарата (обычная турбина, псевдооживленный воздушный слой, перфорированная турбина) активных гранул;

подогрев этих микрогранул вплоть до достижения температуры примерно 50°C;

нанесение путем опудривания вышеуказанной смеси и, в случае использования технологии псевдооживленного воздушного слоя, путем пульверизации расплавленной смеси.

Первичное покрытие.

Взвешивание в сосуде Inox нижеуказанных эксципиентов.

Вещества	Количество, г	Процент
Eudragit NE 30 D®	180,74	65,1
Тальк	5,6	2,0
Вода	91,3	32,9

Содержание сухого экстракта: 21,5%.

перемешивание и гомогенизация с помощью турбины Ultra-Turrax® вышеполученной суспензии;

осуществление покрытия оболочкой полученных перед этим гранул путем непрерывной пульверизации вышеприготовленной суспензии,

поддерживая, какова бы ни была выбранная технология, температуры слоя гранул ниже 23°C.

Вторичное покрытие.

Взвешивание в сосуде Inox нижеуказанных эксципиентов.

Вещества	Количество, г	Процент
Pharmacoat 603®	14,4	7,4
ПЭГ 400	1,5	0,77
Вода	178,1	91,8

введение последовательно в воду ПЭГ, затем Pharmacoat 603® при перемешивании и поддержании перемешивания вплоть до полного растворения;

осуществление покрытия оболочкой полученных перед этим гранул путем непрерывной пульверизации вышеприготовленного раствора.

Конечный состав

Вещества	Массовый процент
Neutres 26®	30,28
Сульфат морфина	36,33
Диэтилфталат	5,46
Тальк	6,74
Precirol®	7,29
Eudragit NE 30 D®	10,73
Pharmacoat 603®	2,85
ПЭГ 400	0,29
Теоретическое содержание сульфата морфина:	235,67 мг/г

Сфероиды затем прессуют на оборудованной ротационной аппаратурой машине типа Fette P1200. Прилагаемые силы сжатия составляют от 10 до 30 кН.

Характеристики полученных таблеток

Дозировка	Средняя масса	Размер 1 × L × h	Твердость
99,8 мг/г	423,5 мг	12,5x7,5x5,2	19

Результаты растворения in vitro.

Условия:

аппарат для растворения с лопастной мешалкой, согласно норме (фармакопея США XXIII, <711> аппарат 2);

среда: 500 мл очищенной воды при 37°C;
скорость перемешивания 100 об./мин.

Количественное содержание действующего начала непрерывно определяют с помощью УФ-спектрометрии при длинах волн 285-320 нм.

Время, ч	Сфероиды процент высвободившегося сульфата морфина	Таблетки процент высвободившегося сульфата морфина
0	0	0
1	8	13
2	32	30
3	51,4	46
4	64,5	65,2
6	79,8	90,2
8	88	96

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Сфероиды, содержащие одно или несколько действующих начал, за исключением тиагабина, включающие ядро и покрывающий его слой, причем ядро и/или покрывающий его слой содержат, по крайней мере, один термопластичный наполнитель с консистенцией от пастообразной до полутвердой при температуре порядка 20°C и температурой плавления от 25 до 100°C, покрытые гибкой и деформируемой пленкой на основе полимерного материала с температурой стеклования предпочтительно меньше 30°C, обеспечивающей либо защиту или маскировку вкуса, либо изменяемое и контролируемое высвобождение действующего начала или действующих начал, причем сфероиды можно прессовать с добавлением менее 5 вес.% вспомогательного вещества.

2. Сфероиды по п.1, отличающиеся тем, что термопластичный наполнитель выбирают среди частично гидрированных масел, пчелиного воска, карнаубского воска, парафиновых восков, силиконовых восков, жирных спиртов и жирных кислот с 12-18 атомами углерода, твердых полусинтетических глицеридов, сложных моно-, ди- или триэфиров глицерина, полиоксипропиленгликолей, полиоксипропиленгликозилированных глицеридов и их смесей.

3. Сфероиды по п.1 или 2, отличающиеся тем, что температура стеклования гибкой и деформируемой пленки составляет меньше 20°C.

4. Сфероиды по любому из пп.1-3, отличающиеся тем, что полимерным материалом является полимер или смесь, по крайней мере, одного полимера и одного пластификатора.

5. Сфероиды по п.4, отличающиеся тем, что пластификатор выбирают из группы, состоящей из триэтилцитрата, ацетилтриэтилцитрата, трибутилцитрата, ацетилтрибутилцитрата, триацетата глицерина, диэтилфталата, полиэтиленгликолей, полисорбатов, моно- и диацетилированных глицеридов и их смесей.

6. Сфероиды по любому из пп.1-5, отличающиеся тем, что полимерный материал имеет процент растяжения больше 50%.

7. Сфероиды по любому из пп.1-6, отличающиеся тем, что они покрыты наружным, диспергирующемся в воде слоем, который обеспечивает когезию вышеуказанных сфероидов во время возможной стадии прессования и также обеспечивает разрушение в водной среде полученной таблетки.

8. Сфероиды по п.7, отличающиеся тем, что наружный, диспергирующийся в воде слой образован акриловым, виниловым или целлюлозным полимером.

9. Сфероиды по любому из пп.1-8, отличающиеся тем, что действующее начало или действующие начала диспергированы в массе ядра.

10. Сфероиды по любому из пп.1-8, отличающиеся тем, что действующее начало или действующие начала диспергированы в слое, содержащем, по крайней мере, один термопластичный эксципиент.

11. Сфероиды по любому из пп.1-8, отличающиеся тем, что действующее начало или действующие начала диспергированы в массе ядра и в слое, содержащем, по крайней мере, один термопластичный эксципиент.

12. Сфероиды по любому из пп.1-8, отличающиеся тем, что действующее начало или действующие начала нанесены на поверхность ядра, затем покрыты слоем, содержащим, по крайней мере, один термопластичный наполнитель.

13. Способ получения сфероидов по любому из пп.1-12, отличающийся тем, что на ядро сфероида последовательно наносят слой, содержащий, по крайней мере, один термопластичный наполнитель, пленку, содержащую полимерный материал, и, при необходимости, наружный слой путем пульверизации в турбогрануляторе, в перфорированной турбине, в псевдооживленном воздушном слое или с помощью любого другого соответствующего способа.

14. Фармацевтический многокомпонентный препарат, содержащий сфероиды по любому из пп.1-12, полученные согласно способу по п.13.

15. Фармацевтический препарат по п.14, отличающийся тем, что он изготовлен в виде желатиновых капсул, заполненных вышеуказанными сфероидами.

16. Фармацевтический препарат по п.14, отличающийся тем, что он изготовлен в виде таблеток из вышеуказанных сфероидов.

17. Способ получения фармацевтических препаратов по п.16, отличающийся тем, что прессование фармацевтических препаратов содержащих сфероиды по любому из пп.1-12, осуществляют с добавлением менее 5 вес.% вспомогательного вещества.

18. Способ по п.17, отличающийся тем, что перед прессованием к сфероидам добавляют вплоть до 5 мас.% жирового компонента, такого как тальк.

