

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034124**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.12.30

(21) Номер заявки
201590673

(22) Дата подачи заявки
2013.10.01

(51) Int. Cl. **A61K 9/14** (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(54) СЛОИСТЫЕ ДВОЙНЫЕ ГИДРОКСИДЫ

(31) 1217911.5

(32) 2012.10.05

(33) GB

(43) 2015.08.31

(86) PCT/GB2013/052554

(87) WO 2014/053822 2014.04.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОКСФОРД ФАРМАСАЙЕНС
ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Изобретатель:
**Томпсон Клэр, Браво Кордеро
Марчело Леонардо, О'Харе Дермот
Майкл (GB)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) EP-B1-1341556

P. Nalawade ET AL.: "Layered double hydroxides: A review", Journal of Scientific & Industrial Research, 1 April 2009 (2009-04-01), pages 267-272, XP055091927, Retrieved from the Internet: URL:http://nopr.niscair.res.in/bitstream/123456789/3482/1/JSIR_68(4)_267-272.pdf [retrieved on 2013-12-05] page 267, paragraph 1 page 270, paragraphs 2,3

PARELLO M. L. ET AL.: "Dissolution kinetics and mechanism of Mg-Al layered double hydroxides: A simple approach to describe drug release in acid media", JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE, ACADEMIC PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 351, no. 1, 1 November 2010 (2010-11-01), pages 134-139, XP027300882, ISSN: 0021-9797 [retrieved on 2010-07-29] page 134, paragraphs 1,2 page 139, paragraph 2
CN-C-100462071

(57) Изобретение предлагает материалы на основе слоистых двойных гидроксидов (LDH) и, в частности, новые способы изготовления улучшенных материалов LDH, которые содержат интеркалированные активные анионные соединения (улучшенные активные анионные материалы LDH). Улучшенные активные анионные материалы LDH отличаются своей высокой степенью устойчивости, которую демонстрируют их высокие значения коэффициента устойчивости частиц и своей способностью удерживать практически полностью интеркалированное активное анионное соединение при отсутствии условий ионного обмена и/или при pH>4.

B1

034124

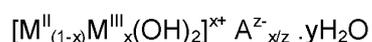
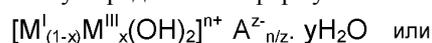
**034124
B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение предлагает материалы на основе слоистых двойных гидроксидов (LDH) и, в частности, новый способ изготовления материалов LDH, содержащих интеркалированные активные анионные соединения (активные анионные соединения LDH). Кроме того, настоящее изобретение предлагает новые активные анионные соединения LDH, которые отличаются своей высокой степенью устойчивости и своей способностью удерживать практически полностью интеркалированное активное анионное соединение. Настоящее изобретение также предлагает использовать такие новые активные анионные соединения LDH, изготавливая, например, носители активных анионных соединений и/или системы хранения активных анионных соединений и/или системы доставки активных анионных соединений; композиции, включающие активные анионные соединения LDH и, в частности, композиции, включающие активные анионные соединения LDH, для которых требуется маскировать и/или сокращать вкусовые, раздражающие или другие нежелательные/неблагоприятные свойства активного аниона.

Уровень техники, к которой относится изобретение

Обзор слоистых двойных гидроксидов (LDH) представляет статья в журнале Chemistry in Britain (Химия в Британии), сентябрь 1997 г., с. 59-62. Вкратце, эти материалы представляют собой смешанные гидроксиды одновалентных и трехвалентных металлов или смешанные гидроксиды двухвалентных и трехвалентных металлов, имеющих избыточный положительный заряд, который компенсируют межслойные анионы. Такие материалы могут представлять формулы:

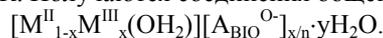


где M^I , M^{II} и M^{III} представляют собой, соответственно, однозарядные, двухзарядные и трехзарядные катионы, которые занимают октаэдрические положения в гидроксидных слоях; A^{z-} представляет собой межслойный компенсирующий заряд анион; z представляет собой целое число; $n=2x-1$; x составляет менее чем 1; и y составляет не менее чем 0.

Способы изготовления материалов LDH хорошо описаны и включают ионный обмен, соосаждение, регидратацию, вторичную интеркаляцию, повторное соосаждение и матричный синтез; см., например, статью He и др., Struct. Bond (Структура и связь), 2006 г., т. 119, с. 89-119. Недавно Lu и Xu (патентная заявка США US 2010/0233286 A1) описали, что, как известно, соосаждение включает стадии изготовления смешанного раствора ионов металлов, содержащего ионы соответствующих металлов, и его добавления в щелочной материал, например, щелочной раствор, в котором образуются частицы LDH. Как правило, щелочной раствор представляет собой раствор гидроксида натрия, в котором необязательно содержится бикарбонат натрия или карбонат натрия; однако также известны и другие растворы, например, растворы, содержащие аммиак, KOH, NaHCO₃, KHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃ и органические амины, такие как метиламин и этиламин. При использовании этого способа становится возможным изготовление материалов LDH, содержащих один или несколько интеркалированных простых анионов, таких как Cl⁻ (представляющий собой хлоридный противоион в исходном материале, т.е. хлоридной соли металла), NO₃⁻ (представляющий собой нитратный противоион в исходном материале, т.е. нитратной соли металла) и CO₃²⁻ (источником служит Na₂CO₃, используемый в качестве компонента щелочного раствора). Чаще продукт LDH содержит смесь интеркалированных анионов, например, когда происходит соосаждение из раствора MgCl₂ и AlCl₃ под действием щелочного раствора, содержащего NaOH и Na₂CO₃, образуется Mg₃Al(OH)₈(CO₃)_{0,5}·H₂O, т.е. материал LDH, содержащий интеркалированные ионы CO₃²⁻. Еще один отличительный признак патентной заявки США US 2010/0233286A1 представляет собой стадия "гидротермальной" обработки частиц LDH. Она описана в качестве способа уменьшения размера частиц LDH и обеспечения того, чтобы они соответствовали узкому распределению частиц по размерам в пределах ±20% от среднего размера. Получаемый в результате продукт представляет собой устойчивую и хорошо диспергированную суспензию частиц LDH в воде. Гидротермальная обработка включает диспергирование материала LDH, образующегося в процессе соосаждения, и нагревание этой дисперсии в автоклаве при температуре, составляющей от более чем 80 до 150°C, в течение периода от одного часа до 144 ч. В течение этого процесса предшествующего уровня техники кипение предпочтительно подавляется. Модифицированные частицы LDH можно отделять от гидротермально обработанной суспензии посредством удаления воды, осуществляя, например, высушивание, фильтрование или центрифугирование, а затем высушивание отделенных частиц LDH.

Соосаждение, после которого дополнительно осуществляется процесс ионного обмена, рассматривается как способ введения более крупных и более сложных межслойных анионов в материалы LDH. Например, Choу и Kwak (европейский патент EP 0987328B1) описывают гибридный бионеорганический композитный материал LDH, который способен сохранять и переносить гены, такие как нуклеозид-5'-монофосфат, нуклеозид-5'-трифосфат, ДНК и РНК, и для его изготовления осуществляются три стадии: первая стадия, включающая соосаждение, где щелочной материал добавляют в водный раствор, содержащий смесь соединений металлов, включая двухвалентный металл (M^{II}) (например, Mg(NO₃)₂) и трех-

валентный металл (M^{III}) (например, $Al(NO_3)_3$); вторая стадия, на которой выделяется продукт реакции, осуществляемой на первой стадии, то есть устойчивый слоистый двойной гидроксид (LDH), содержащий интеркалированные компенсирующие заряд анионы, источником которых служат исходные соединения двухвалентных трехвалентных металлов (например, OH , NO_3^-); и третья стадия, на которой эти интеркалированные компенсирующие заряд анионы вводятся в реакцию ионного обмена с анионными частицами желательного гена, ДНК или РНК. Получаются соединения общей формулы:



Очень похожий способ, включающий соосаждение/ионный обмен, описывает, например, международная патентная заявка WO 2010/089691A1, где производятся содержащие интеркалированные очевидно "высококристаллические" стеарат и олеат слоистые двойные гидроксиды; китайский патент CN 101597474 В описывает комплексы, содержащие глифозин и LDH, которые отличает "хорошая кристаллическая фазовая структура"; и европейский патент EP 0550415 A2 который описывает однородный слоистый двойной гидроксид, содержащий интеркалированный полиоксометаллат. Однако, как описано ниже, заявителем настоящего изобретения обнаружено, что на практике, даже несмотря на то, что активные анионные материалы LDH, изготовленные данным способом, действительно оказываются кристаллическими, степень устойчивости, которую проявляют эти вещества, значительно меньше той, которую проявляют улучшенные активные анионные материалы LDH согласно настоящему изобретению, и в любом случае не получают материалы, которые способны решать проблемы, поставленные перед настоящим изобретением.

Другие документы предшествующего уровня техники, например, европейский патент EP 1341556B1, описывают изготовление системы доставки лекарственных средств, включающей материалы LDH с интеркалированными фармацевтически активными анионными соединениями, в которой также используется аналогичный описанному выше способ, включающий соосаждение/ионный обмен, где основой для LDH служит исходное соединение, такое как $[LiAl_2(OH)_6]Cl \cdot H_2O$ или $Ca_2Al(OH)_6NO_3 \cdot xH_2O$, предположительно полученное посредством реакции соосаждения, а затем осуществляется реакция ионного обмена, в которой основа LDH реагирует с натриевой солью желательного фармацевтически активного анионного соединения. Содержащий интеркалированный LDH фармацевтически активный анионный материал выделяют из реакционной смеси посредством фильтрации, затем промывают, используя избыток деионизированной воды и ацетон, и выдерживают для высушивания на воздухе. Согласно описанию, преимущество таких активных анионных материалов LDH представляет собой их способность медленно высвободить свои активные анионные соединения и производить системы доставки лекарственных средств с замедленным/регулируемым высвобождением. Как показывают эти результаты предшествующего уровня техники, при pH на уровне от 4 до 7 такие фармацевтически активные анионные материалы LDH высвобождают от 60 до 80% фармацевтических материалов в течение первых 5 мин, а затем высвобождают остаток, составляющий от 20 до 40%, в течение периода от 40 до 60 мин.

В исследовании, которое описали Silion и др., Journal of Materials Science (Журнал науки о материалах), 2010 г., т. 21, с. 11, рассматривается в условиях лаборатории и организма поведение кетопрофена, интеркалированного в материалы LDH. Интеркалированные материалы изготавливают, используя такой же способ ионного обмена, который описан выше, и, как демонстрируют широкие пики рентгеновских дифрактограмм и профили высвобождения в данной публикации, исследованные материалы имеют низкопорядоченную структуру. Кроме того, интеркалированные материалы высвобождают приблизительно 10% кетопрофена в течение приблизительно 30 мин при pH 7,4, а остальной кетопрофен высвобождается с течением времени.

Китайский патент CN 1299616C описывает изготовление материалов LDH, содержащих интеркалированные соединения в качестве пищевых консервантов, способом соосаждения, включающим стадии реакции солей двухвалентных трехвалентных металлов и пищевых консервантов (FP) с гидроксидом натрия при pH от 7 до 12 в атмосфере азота и нагревания при температуре от 15 до 150°C в течение от 2 до 72 ч для получения желательного материала FP-LDH. Цель этих материалов FP-LDH заключается в том, чтобы обеспечивать медленное высвобождение (в течение от 1 до 60 суток) пищевого консерванта в пищевой продукт. Чертежи показывают, что при pH на уровне 4,5 и выше 10% или более пищевого консерванта высвобождается почти немедленно, а остальная часть высвобождается в течение периода, составляющего несколько часов. Рентгеновские дифрактограммы показывают низкие значения интенсивности (число отсчетов в секунду), которые свидетельствуют, что материалы FP-LDH, изготовленные согласно данному документу предшествующего уровня техники, не являются устойчивыми.

Китайский патент CN 1297276C описывает изготовление медленно высвобождающих интеркалированную 5-аминосалициловую кислоту (5-ASA) материалы LDH способом соосаждения, согласно которому две растворимые соли металлов и 5-аминосалициловая кислота реагируют с гидроксидом натрия при pH на уровне от 6 до 10 и нагреваются при температуре от 15 до 70°C в течение от 12 до 72 ч. Результаты медленного высвобождения, представленные на фиг. 3 демонстрируют, что при pH 6,9 значительная часть (40%) 5-ASA высвобождается почти немедленно, а остальная часть высвобождается с течением времени. Широкие пики рентгеновской дифрактограммы на фиг. 1 показывают, что материал 5-ASA-

LDH, изготовленный согласно этому документу предшествующего уровня техники, имеет чрезвычайно низкую устойчивость.

Китайский патент CN 101785860B описывает два препаративных способа получения гибридных наноматериалов тегафур/LDH, которые проявляют медленное высвобождение лекарственного средства тегафура. Первый способ включает соосаждение солей двухвалентных и трехвалентных металлов с тегафуrom в щелочной среде и последующее извлечение желательного материала тегафур/LDH. Второй способ включает получение материала LDH из двух солей металлов на первой стадии, и за этим следует вторая стадия, на которой тегафур интеркалируется в материал LDH в реакции ионного обмена. Представленные на фиг. 4 характеристики медленного высвобождения материалов показывают, что почти 60% тегафура высвобождается в течение приблизительно 30 минут при pH 7,2, и приблизительно 90% высвобождается в течение приблизительно 30 минут при pH 4,8. Имеющие низкие значения интенсивности широкие пики на рентгеновских дифрактограммах свидетельствуют, что материалы тегафур-LDH, которые описаны в данном документе предшествующего уровня техники, имеют неудовлетворительную устойчивость.

Китайский патент CN 100462071C описывает изготовление магнитных материалов брукен-LDH, которые также обеспечивают замедленное высвобождение ибупрофена. Данный способ включает соосаждение солей металлов в щелочной среде (например, NaOH) для получения LDH, последующее введение в данный содержащий ибупрофен и железо материал и выделение полученных материалов, имеющих высокую удельную намагниченность, посредством фильтрования, за которым следуют промывание и высушивание.

Китайский патент CN 102218043B описывает таблетки замедленного действия, включающие материалы типа декстран-LDH-аспирин, которые изготавливают, нагревая соли двухвалентных и трехвалентных металлов с аспирином при температуре от 70 до 80°C в растворе гидроксида натрия (pH от 10 до 12) в атмосфере азота в течение 40 мин. Образующуюся в результате суспензию затем нагревают с раствором декстрана при температуре от 70 до 85°C в атмосфере азота в процессе перемешивания. Описанный способ, позволяющий выделять и очищать желательный конечный продукт, включает выливание смеси декстран-LDH-аспирин в холодный этанол при температуре от -20 до -10°C, выдерживание в течение одного часа в морозильнике и последующее выдерживание при комнатной температуре в течение 30 мин и последующее добавление бидистиллированной воды и центрифугирование для отделения твердой фазы. Твердую фазу отделяют, промывают этанолом и высушивают при температуре от 65 до 80°C и давлении 0,085 МПа в вакуумной печи. Как иллюстрируют фиг. 1, 2 и 3 этого патента, по меньшей мере, 10% аспирина высвобождается в течение приблизительно 30 минут, независимо от уровня pH, составляющего 1,0, 6,8 или 7,0; и 80% или более аспирина высвобождается в течение приблизительно 16 ч.

Китайский патент CN 101507819B описывает так называемый гидротермальный способ синтеза для изготовления гидротальцитных материалов (LDH), содержащих интеркалированный ибупрофен. Соли металлов соосаждаются с ибупрофеном в щелочной среде при pH на уровне от 9 до 11 и нагревании при температуре от 100 до 180°C в течение от 18 до 72 ч. Образующийся в результате продукт затем выделяют и высушивают при температуре от 60 до 80°C в течение от 24 до 72 ч. Этот способ позволяет получать частицы, имеющие размеры от 300 до 600 нм, причем, согласно данному документу, при увеличении размера частиц уменьшается скорость, с которой высвобождается ибупрофен.

Международная патентная заявка WO 2004/099104 описывает использование глинистых материалов, таких как материалы LDH, для связывания отходов, содержащих навоз от животноводческих ферм. Образующийся в результате материал можно затем высушивать и гранулировать, причем, согласно данному документу, поскольку анионы и катионы не могут постоянно связываться LDH, они медленно высвобождаются в окружающую среду.

При подведении итогов обсуждения вышеупомянутой литературы и патентных документов становится очевидным, что хорошо известно использование содержащих интеркалированные активные анионы материалов LDH в качестве средств, обеспечивающих медленное высвобождение активного анионного соединения и тем самым позволяющих изготавливать препараты регулируемого действия. Однако в настоящем изобретении не рассматривается изготовление таких препаратов. Вместо этого настоящее изобретение предлагает разрабатывать улучшенные активные анионные материалы LDH, которые являются чрезвычайно устойчивыми, как определено ниже, и у которых отсутствует выщелачивание. Термин "отсутствие выщелачивания" означает, что улучшенные активные анионные материалы LDH согласно настоящему изобретению, с одной стороны, способны высвобождать активный анион при pH на уровне 4 или ниже, но, с другой стороны, способны удерживать практически полностью активное анионное соединение в структуре LDH, когда они находятся в среде, где отсутствуют условия ионного обмена, и/или уровень pH превышает 4. Настоящее изобретение предлагает, в частности, улучшенные активные анионные материалы LDH, которые при отсутствии условий ионного обмена и/или при pH > 4 не высвобождают с течением времени в каком-либо значительном количестве активное анионное соединение, которое практически полностью удерживается в составе матрицы LDH. Препараты, на которые распространяется настоящее изобретение, могут включать, но не ограничиваются этим, активные анионы, проявляющие лекарственное и/или нелекарственное действие, в том числе любые активные анионы, которые должны,

по соображениям здравоохранения, безопасности, токсичности, простоты использования и/или простоты обращения, должны практически полностью удерживаться в составе матрицы LDH при отсутствии условий ионного обмена и/или при $pH > 4$.

Неудовлетворительный вкус, горечь, жжение и раздражение в полости рта, щечной полости, гортани или желудочно-кишечном тракте представляют собой проблемы ряда перорально вводимых композиций лекарственных средств классов, включающих, но не ограничивающихся этим, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), аналоги гамма-аминомасляной кислоты (GABA) и антибиотики. Эти проблемы приводят к непригодности для различных групп пациентов, в частности, детей. Кроме того, помимо лекарственных средств, существуют многочисленные пищевые продукты, напитки и наполнители, в которых содержатся имеющие неприятный и горький вкус компоненты, которые ограничивают приемлемость этих продуктов для потребителя.

Далее термин "имеющее неудовлетворительный вкус или раздражающее вещество" используется для определения любого ингредиента, который может проявлять лекарственное действие или нет, и который вызывает какой-либо неприемлемый вкус, горечь, жжение, раздражение или любые другие неприемлемые ощущения, которые испытывает потребитель или пациент в полости рта, щечной полости, гортани или желудочно-кишечном тракте, в том числе при использовании в чистом виде или составе каких-либо лекарственных средств, биологически активных добавок, фармацевтических или нефармацевтических композиций, пищевых продуктов или напитков, препаратов или рецептур.

В способах предшествующего уровня техники, которые улучшают вкусовую привлекательность имеющих неудовлетворительный вкус или раздражающих веществ в перорально вводимых лекарственных средствах и/или других пищевых композициях, используется множество различных маскирующих вкус стратегий, позволяющих эффективно преодолевать, скрывать или уменьшать воздействие имеющего неудовлетворительный вкус или раздражающего вещества на вкусовые рецепторы и/или другие рецепторы в полости рта, щечной полости, гортани или желудочно-кишечном тракте потребителя. Например, таблетированные и нетаблетированные продукты (например, сиропы, суспензии, жидкости и пероральные разрушающиеся гранулы) могут маскировать вкус посредством добавления в композицию вспомогательных ингредиентов, таких как ароматизаторы, подсластители и аминокислоты. В качестве альтернативы, частицы имеющего неудовлетворительный вкус или раздражающего вещества или всю композицию, например, порошок или таблетку, можно инкапсулировать, используя покрытие, выбранное из широкого разнообразия полимеров, например, полимерных гидрофильных или липофильных материалов, таких как крахмал, желатин, лецитин, метилцеллюлоза или этилцеллюлоза. В других маскирующих вкус технологиях используются традиционное гранулирование, распылительное отверждение липидами, образование комплексов, содержащих циклодекстрины, липосомы, ионообменные смолы; лиофилизационные процессы, сложные эмульсии, соли и полимерные мембраны. Обзор способов маскирования вкуса представили Sohí и др., *Drug Development and Industrial Pharmacy* (Разработка лекарственных средств и промышленная фармацевтика), 2004 г., т. 30, № 5, с. 429-448.

Когда для маскирования имеющих неудовлетворительный вкус или раздражающих веществ в пероральных композициях используются способы нанесения покрытия, задача заключается в том, чтобы нанести на имеющее неудовлетворительный вкус или раздражающее вещество или на всю композицию покрытие, которое будет оставаться на месте до тех пор, пока композиция находится в полости рта пациента или потребителя, но не настолько долго, чтобы влиять на профиль растворения активного анионного соединения, поскольку это могло бы снижать эффективность лекарственного средства в тех случаях, где активное анионное соединение представляет собой действующее вещество лекарственного средства. Помимо этой потенциальной проблемы, покрытие также приводит к значительному повышению стоимости не только в результате использования дополнительных ингредиентов, но также в результате увеличения продолжительности технологического процесса, требуемого для производства. Содержащие покрытия материалы в форме микрокапсул могут также оказываться неустойчивыми и разрушаться в жидких системах.

Маскирование вкуса, жжения и/или раздражения посредством комплексообразования включает введение имеющего неудовлетворительный вкус или раздражающего вещества в комплекс на молекулярном уровне с комплексообразующим веществом. По существу, комплексообразующие вещества слабо связывают имеющее неудовлетворительный вкус или раздражающее вещество посредством сил Ван-дер-Ваальса (Van der Waals), и в результате этого уменьшается степень, в которой имеющее неудовлетворительный вкус или раздражающее вещество воздействует на вкусовые рецепторы, полость рта, щечную полость, гортань или желудочно-кишечный тракт. Документы предшествующего уровня техники с описанием этой технологии включают следующие: японский патент JP 03-236316 (Kurasumi и др.); патент США US 5024997 (Motola и др.); японский патент JP 02291244 (Ikezuki); статья Manek и Kamat, *Indian J. Pharm. Sci.* (Индийский журнал фармацевтической науки), 1981 г., т. 43, №№ 11-12, с. 209-212; европейский патент EP 0501763 (Honeysett и др.); патент США US 6514492 (Gao и др.); статья Agarwal и др., *Drug Dev. Ind. Pharm.* (Разработка лекарственных средств и промышленная фармацевтика), 2000 г., т. 26, № 7, с. 773-776.

Однако технологии комплексообразования также увеличивают стоимость и продолжительность

производства, и они являются подходящими только для композиций, в которых имеющее неудовлетворительный вкус или раздражающее вещество содержится в относительно небольших количествах, таких как выпускаемые в низких дозах лекарственные средства. Кроме того, комплексообразование обычно не обеспечивает инкапсулирование всей структуры имеющего неудовлетворительный вкус или раздражающего вещества, и остаются свободные части этой структуры, которые взаимодействуют с клеточными рецепторами в полости рта, щечной полости, гортани или желудочно-кишечном тракте. Следовательно, данный способ не может полностью устранить вкус, горечь, жжение или раздражение.

Аналогично покрытиям, комплексообразующие вещества могут влиять на профиль высвобождения имеющего неудовлетворительный вкус или раздражающего вещества, и это, как упомянуто выше, может влиять на эффективность лекарственного средства в том случае, где имеющее неудовлетворительный вкус или раздражающее вещество представляет собой фармацевтически активный материал. Например, комплексы ионообменных смол могут предназначаться для высвобождения закомплексованного фармацевтически активного материала посредством обмена с имеющими соответствующий заряд ионами в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ); таким образом, они обеспечивают диффузию свободного фармацевтически активного материала из смолы. Этот обмен не может обеспечивать немедленное высвобождение лекарственного средства из композиции, и это воздействует на профиль растворения лекарственного средства.

Документы предшествующего уровня техники также описывают несколько способов определения степени, в которой вещество имеет неудовлетворительный вкус, например, анализ функции горечи вкуса описали J.D. Boughter-младший и др., *Chemical Senses* (Химические ощущения), 2001 г., т. 27, выпуск 2, с. 133-142; и компания Opertech Bio, Inc. подробно описывает высокопроизводительную систему для измерения качества вкуса и вкусовой привлекательности на своей страничке в сети Интернет по адресу opertechbio.com.

Настоящее изобретение предлагает новые улучшенные содержащие интеркалированные активные анионы материалы LDH, в частности, материалы, которые являются чрезвычайно устойчивыми и демонстрируют высокое сопротивление выщелачиванию активного анионного соединения из LDH при отсутствии условий ионного обмена и/или в среде с уровнем pH выше 4. Такие улучшенные материалы можно использовать в разнообразных носителях и системах хранения и доставки, включая фармацевтические и нефармацевтические приложения.

Настоящее изобретение также предлагает простой, экономичный и надежный способ изготовления улучшенных интеркалированных активных анионных материалов LDH, которые являются чрезвычайно устойчивыми и демонстрируют высокое сопротивление выщелачиванию, в частности, при отсутствии условий ионного обмена и/или в среде с уровнем pH выше 4.

Настоящее изобретение предлагает, в частности, изготовление высокоэффективных маскирующих вкус, жжение и/или раздражение композиций для фармацевтических и нефармацевтических приложений.

Термины "активное анионное соединение" и "активный анион" в настоящем документе используются взаимозаменяемым образом, и их следует истолковывать как обозначающие любое вещество или соединение, которое представляет собой анион (т.е. ион, имеющий отрицательный заряд), или которое представляет собой образующее анионы вещество, например, соль, в которой содержатся анионы. Анионные соединения или анионы называются в настоящем документе термином "активные" в том смысле, что они производят химический, физический, физиологический или фармацевтический эффект. Этот эффект может проявляться или нет в организме животного или человека. Подходящие активные анионные соединения могут представлять собой простые анионы, в то время как другие соединения могут представлять собой более крупные и/или более сложные структуры, чем простые анионы, и могут включать, но не ограничиваются этим, красящие вещества, сельскохозяйственные химикаты, используемые в лекарственных средствах вспомогательные вещества, пищевые добавки и витаминные добавки, пищевые продукты или напитки, а также фармацевтические препараты для применения человеком или животным.

Предпочтительные активные анионные соединения, которые производят фармацевтический эффект, могут включать, но не ограничиваются этим, такие классы веществ, как нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), аналоги гамма-аминомасляной кислоты (GABA), антибиотики, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACE), антигистамины, предшественники 3,4-дигидроксифенилэтиламина (DOFA), антимикробные вещества, психостимуляторы, простагландины, антидепрессанты, противосудорожные средства, коагулирующие вещества, противораковые средства, иммунодепрессанты и слабительные средства.

Заявителем обнаружено, что устойчивость и рабочие характеристики активных анионных материалов LDH, таких как материалы, изготавливаемые любым известным способом, например, способом осаждения для получения LDH, за которым следует реакция ионного обмена в целях интеркаляции активного аниона, или способ одностадийного соосаждения, в котором используются активные анионы и соли металлов, должны улучшаться в значительной степени, когда используются определенные процедуры, в том числе перемешивание, нагревание, промывание и высушивание, которые составляют настоящее изобретение, и превращаться в высокоустойчивые и практически невыщелачиваемые активные анионные материалы LDH, в частности, при отсутствии условий ионного обмена или при pH выше 4.

Таким образом, настоящее изобретение предлагает способ получения обработанного слоистого двойного гидроксид-активного анионного материала, содержащего слоистый двойной гидроксидный материал с одним или несколькими интеркалированными активными анионными соединениями, включающий следующие стадии:

а) диспергирование исходного слоистого двойного гидроксид-активного анионного материала в диспергирующей жидкости, в которой не растворяется слоистый двойной гидроксид-активный анионный исходный материал или обработанный слоистый двойной гидроксид-активный анионный материал, затем нагревание и перемешивание образующейся в результате суспензии в течение от 2 до 72 ч, при температуре от 80 до 200°C;

б) охлаждение нагретой суспензии и отделение термически обработанного слоистого двойного гидроксид-активного анионного материала от суспензии;

с) промывание термически обработанного слоистого двойного гидроксид-активного анионного материала один или несколько раз водой и затем дополнительно промывающей жидкостью, которая способна удалять остаточную воду с поверхности промытого водой термически обработанного слоистого гидроксид-активного анионного материала, и затем высушивание промытого термически обработанного слоистого двойного гидроксид-активного анионного материала при повышенной температуре, составляющей по меньшей мере 50°C, получая таким образом обработанный слоистый двойной гидроксид-активный материал;

где слоистый двойной гидроксид-активный анионный исходный материал состоит из смеси гидроксидов одного или нескольких трехвалентных металлов и одного или нескольких двухвалентных металлов, имеющих избыточный положительный заряд, который сбалансирован одним или несколькими интеркалированными активными анионными соединениями, и

где одно или несколько активных анионных соединений получают из ибупрофена, напроксена или диклофенака,

где один или несколько двухвалентных металлов выбирают из группы, состоящей из Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Pd^{2+} , Ti^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} и Mg^{2+} ,

где один или несколько трехвалентных металлов выбирают из группы, состоящей из Al^{3+} , Co^{3+} , Fe^{3+} , Mn^{3+} , Ga^{3+} , Rh^{3+} , Ru^{3+} , Cr^{3+} , V^{3+} , La^{3+} , Y^{3+} , Gd^{3+} и Lu^{3+} .

Подходящие диспергирующие жидкости представляют собой деионизированная вода и любая другая жидкость, в которой не растворяется исходный или улучшенный активный анионный материал LDH. Можно использовать любой подходящий реакционный резервуар. Предпочтительный реакционный резервуар представляет собой автоклав, напорный резервуар или стандартный реакционный резервуар, и в нем может присутствовать инертный газ, например, азот, имеющий любое подходящее давление. В частности, условия высокого давления не являются обязательными. Идеальная температура, используемая на стадии (а) представляет собой определенную температуру или интервал температур, которые могут составлять от 50 до 200°C, предпочтительно от 80 до 180°C и наиболее предпочтительно 150°C.

Перемешивание на стадии (а) представляет собой обязательную технологическую стадию. Гидротермальный способ, представленный в документах предшествующего уровня техники, не определяет, непосредственно или косвенно, не описывает и не предусматривает необходимость перемешивания, и заявителем продемонстрировано на приведенных ниже конкретных примерах, что при отсутствии перемешивания устойчивость образующегося в результате продукта является чрезмерно низкой, чтобы обеспечивать преимущества невыщелачивания согласно настоящему изобретению. "Перемешивание" осуществляют, используя любые подходящие устройства, которые позволяют смешивать, переворачивать или, в общем, приводить в движение реагенты на стадии (а) в течение всего процесса, чтобы производить улучшенный активный анионный материал LDH. Предпочтительные способы перемешивания включают один или несколько из таких способов, как вибрация, встряхивание и интенсивное взбалтывание. Желательная скорость перемешивания составляет от 800 до 1200 об/мин. "Перемешивание" имеет значение для обеспечения хорошего теплопереноса в объеме суспензии в целях получения закаленных устойчивых частиц. Таким образом, "перемешивание" также включает любое действие, которое обеспечивает хороший теплоперенос в объеме суспензии, которая образуется на стадии (а), в целях получения устойчивых частиц.

Период нагревания может составлять от 1 до 72 ч, предпочтительно менее чем 8 ч и в идеальном случае приблизительно 2 ч.

После охлаждения до комнатной температуры термически обработанный активный анионный материал LDH можно надлежащим образом отделять от суспензии, используя вакуумное фильтрование, и образующийся в результате улучшенный активный анионный материал LDH получается после того, как отделенный термически обработанный материал промывают один или несколько раз жидкостью, чтобы удалить с поверхности любое остаточное свободное активное анионное соединение; подходящие жидкости для достижения этой цели включают деионизированную воду. Дополнительно улучшенные результаты получаются, когда осуществляется дополнительное промывание с использованием жидкости, такой как, например, метанол или ацетон, для удаления остаточной воды с поверхности улучшенного анионного материала LDH.

Предпочтительно высушивание на стадии (с) осуществляется в отношении материала, который подвергался просеиванию, деагломерации и/или дроблению для разрушения любых агломератов; это обеспечивает эффективность процесса высушивания, в котором снова получают дополнительно улучшенные результаты. Высушивание можно осуществлять в вакууме и, в идеальном случае, при повышенной температуре, составляющей по меньшей мере 50°C, и дополнительные улучшения обеспечиваются, когда продукт перемешивается в течение процедуры высушивания.

Хотя, как описано выше, исходный активный анионный материал LDH можно изготавливать, используя любой известный способ, заявителем обнаружено определенное преимущество в использовании на одной стадии реакции соосаждения, включающей следующие операции:

- i) изготовление первого смешанного раствора ионов металлов, содержащего (а) трехзарядные катионы одного или нескольких металлов и (б) двухзарядные катионы одного или нескольких металлов;
- ii) изготовление второго раствора, содержащего одно или несколько активных анионных соединений;
- iii) нагревание полученного второго раствора до температуры, превышающей 25°C;
- iv) объединение первого смешанного раствора, содержащего ионы металлов, и нагретого второго раствора при интенсивном перемешивании; и сбор полученного в результате осажденного активного анионного материала LDH.

Трехзарядные катионы металлов включают ионы металлов, имеющие заряд 3+; предпочтительные примеры включают Al^{3+} , Co^{3+} , Fe^{3+} , Mn^{3+} , Ga^{3+} , Rh^{3+} , Ru^{3+} , Cr^{3+} , V^{3+} , La^{3+} , Y^{3+} , Gd^{3+} и Lu^{3+} . Двухзарядные катионы металлов включают ионы металлов, имеющие заряд 2+; предпочтительные примеры включают Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Pd^{2+} , Ti^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} и Mg^{2+} .

Предпочтительно трехзарядные катионы одного или нескольких металлов включают Al^{3+} и/или Fe^{3+} и/или Co^{3+} , и двухзарядные катионы одного или нескольких металлов включают Mg^{2+} и/или Ca^{2+} и/или Zn^{2+} . Предпочтительные пары двухзарядных и трехзарядных катионов представляют собой $Mg^{2+}-Al^{3+}$, $Ca^{2+}-Al^{3+}$ и $Zn^{2+}-Al^{3+}$.

Первый смешанный раствор, содержащий ионы металлов, можно изготавливать, используя любую известную технологию, например, растворяя соли соответствующих металлов в подходящем растворителе; такие соли могут представлять собой хлориды, нитраты, сульфаты, карбонаты и любые другие подходящие растворимые соли металлов. Предпочтительные соли металлов представляют собой нитраты, сульфаты и хлориды металлов, причем необязательно использовать для ионов всех металлов соли одного типа. Предпочтительный растворитель представляет собой вода, хотя можно использовать любые другие растворитель или смесь растворителей, в которых растворяются соли металлов. В качестве альтернативы, соответствующие металлы можно растворять в одной или нескольких кислотах, включая, но не ограничиваясь этим, HCl , HNO_3 , H_2SO_4 или органические карбоновые кислоты, например, такие как муравьиная кислота и уксусная кислота.

Оказывается предпочтительным, если первый смешанный раствор, содержащий ионы металлов, и/или второй раствор, содержащий один или несколько активных анионных соединений, изготавливаются и содержатся в инертной атмосфере. Желательно, если растворители, используемые в каждом растворе, включая первый и второй растворы, по меньшей мере, могут смешиваться друг с другом, и оказывается особенно удобным, если оба растворителя являются одинаковыми, причем вода является предпочтительной.

Второй раствор можно нагревать при определенной температуре или в пределах интервала температур, составляющих от 25 до 100°C, предпочтительно от 30 до 80°C, идеально от 55 до 65°C и наиболее предпочтительно 60°C.

При изготовлении второго раствора, а также в процессе объединения первого и второго растворов важно, чтобы активное анионное соединение оставалось растворенным в реакционный раствор; это можно обеспечивать, например, регулируя значение pH реакционной смеси. Точное значение pH будет зависеть от профиля растворимости конкретного активного анионного соединения; например, когда активное анионное соединение представляет собой ибупрофен, предпочтительным является значение pH, составляющее 9,5, причем аналогичные условия являются также предпочтительными, когда используются напроксен и диклофенак.

Согласно предпочтительному способу, первый смешанный раствор, содержащий ионы металлов, добавляют в нагретый второй раствор на стадии (iv), осуществляя относительно медленное добавление, например, каплями. Однако добавление смешанного раствора, содержащего ионы металлов, должно быть выполнено в течение 4 ч и идеально в течение от 1 до 2 ч. Чтобы получить наилучшие результаты, образующуюся в результате реакционную смесь, полученную после окончания стадии добавления (iv), следует перемешивать, предпочтительно в инертной атмосфере, в течение по меньшей мере 10 мин.

Полученный в результате осадок, содержащий активный анионный материал LDH, надлежащим образом извлекают из реакционной смеси посредством вакуумного фильтрования, промывают водой, предпочтительно, по меньшей мере, дважды и фильтруют в вакууме для высушивания.

Данный способ, согласно которому предпочтительно получается активный анионный материал LDH, является эффективным, поскольку на единственной стадии соосаждения используются легкодоступ-

тупные и дешевые исходные материалы. В отличие от других способов предшествующего уровня техники, которые обсуждаются выше, в данный способ не включается первый процесс соосаждения для изготовления исходного материала LDH, в котором содержится простой интеркалированный анион, такие как NO_3^- , Cl^- , CO_3^{2-} , который необходимо выделять и очищать перед осуществлением второго процесса ионного обмена для интеркаляции в него более крупного и/или более сложного активного анионного соединения.

Кроме того, заявителем успешно обнаружено, что активные анионные материалы LDH, изготовленные с использованием способа одностадийного соосаждения, образуют еще более устойчивые улучшенные активные анионные материалы LDH по сравнению с улучшенными активными анионными материалами LDH, изготовленными с использованием других способов соосаждения/ионного обмена.

Как упомянуто выше, способом согласно настоящему изобретению производятся значительно улучшенные активные анионные материалы LDH, имеющие очень высокую устойчивость структуры и чрезвычайно низкие показатели суммарного выщелачивания, которые полностью отличаются от аналогичных активных анионных соединений LDH, изготовленных с использованием любого из способов предшествующего уровня техники, которые обсуждаются выше, включая способ соосаждения с последующими гидротермальными стадиями, которые описываются патентные заявки США US 2009/0108233 и US 2010/0233286.

Хотя различие между улучшенным способом согласно настоящему изобретению и гидротермальными стадиями, которые описываются патентные заявки США US 2009/0108233 и US 2010/0233286, в некоторых отношениях является незначительным, оно, однако, как продемонстрировано ниже в конкретных примерах, определенные стадии нагревания, перемешивания, высушивания и промывания, описанные заявителем, производят значительное воздействие на устойчивость характеристики выщелачивания продукта, и производятся активные анионные материалы LDH, которые являются подходящими для использования в приложениях, в которых, как было продемонстрировано, использование материалов предшествующего уровня техники оказывается безуспешным.

Хорошо известно, что каждое кристаллическое вещество проявляет уникальную рентгеновскую порошковую дифрактограмму, которая может быть использована для описания данного материала и содержит характерные признаки для целей его идентификации. На этих дифрактограммах малая ширина и высокая интенсивность пиков представляют собой показатели степени кристалличности структуры и упорядоченности молекул. Действительно, частично ориентированные материалы имеют очень широкие пики, а дифрактограммы аморфных материалов представляют немногочисленные или неразличимые пики.

Уравнение Шеррера (Scherrer) используется в рентгеновской дифракции и кристаллографии для корреляции размера субмикронных частиц или кристаллитов в твердых материалах и уширения пиков на дифрактограммах. В уравнении Шеррера

$$\tau = \frac{K\lambda}{\beta \cos \theta}$$

где тау (τ) представляет собой средний размер ориентированных доменов, K представляет собой коэффициент формы, λ представляет собой длину волны рентгеновского излучения, β представляет собой ширину линии на уровне половины максимальной интенсивности (FWHM) в радианах, и θ представляет собой угол Брэгга (Bragg) в радианах. Повышенные значения тау (τ) свидетельствуют о более высокой степени упорядоченности кристаллической структуры, а это, в свою очередь, свидетельствует о более высокой устойчивости материала. Здесь заявитель использует значения тау для вычисления коэффициента устойчивости частиц. Чем больше значение тау, тем выше коэффициент устойчивости частиц.

Как обсуждается ниже, заявителем была использована рентгеновская порошковая дифрактометрия, чтобы продемонстрировать существование различий между устойчивостью структуры улучшенных активных анионных материалов LDH, изготовленных в результате оптимизированной процедуры нагревания, промывания и высушивания согласно настоящему изобретению, с одной стороны, и устойчивостью структуры аналогичных активных анионных материалов LDH, изготовленных согласно предшествующему уровню техники, без оптимизированной процедуры нагревания, промывания и высушивания, с другой стороны. В частности, заявителем было использовано уравнение Шеррера, чтобы определить значение тау для каждого из четырех наиболее интенсивных пиков, полученных методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, и на данной основе было вычислено среднее значение тау для этих четырех наиболее интенсивных пиков. Как отмечено выше, чем выше среднее значение тау, тем выше степень устойчивости, которую демонстрирует коэффициент устойчивости частиц. Как разъясняется ниже в конкретных примерах, все значения тау были нормированы с использованием в качестве стандарта кремниевой пластины с нулевой фоновой интенсивностью.

Таким образом, настоящее изобретение предлагает улучшенные активные анионные материалы LDH, который проявляет коэффициент устойчивости частиц, т.е. среднее значение тау для четырех наиболее интенсивных пиков, полученных методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, составляющий, по меньшей мере, 4,0 (определенный, как описано в табл. 1-4) при нормировании с использова-

нием в качестве стандарта кремниевой пластины с нулевой фоновой интенсивностью.

Предпочтительные значения коэффициента устойчивости частиц составляют по меньшей мере 5,5, причем особенно предпочтительными являются значения, составляющие по меньшей мере 7,0.

В процессе исследований заявителем было обнаружено, что активные анионные материалы LDH, у которых коэффициент устойчивости частиц, определяемый, как описано выше, составляет, по меньшей мере, 4,0 (определенный, как описано в табл. 1-4), являются чрезвычайно эффективными в отношении удерживания интеркалированного активного анионного соединения в составе своей структуры, т.е. они проявляют чрезмерно низкие уровни выщелачивания активного анионного соединения.

Выщелачивание представляет собой массовую процентную долю активного анионного соединения, которое высвобождается из активного анионного материала LDH, при отсутствии условий ионного обмена и/или при значении pH, составляющем более чем 4, предпочтительно по меньшей мере 4,5, предпочтительнее по меньшей мере 5,0 и особенно предпочтительно по меньшей мере 5,5.

Материалы, которые проявляют низкие уровни выщелачивания, являются чрезвычайно полезными для конечных приложений, в которых любое выщелачиваемое активное соединение производит неблагоприятное воздействие, включая, но не ограничиваясь этим, приложения маскировки вкуса, например, пероральных фармацевтических препаратов и/или пищевых продуктов и/или напитков, где может ощущаться жжение, неприятный вкус или раздражение в полости рта, щечной полости, гортани или желудочно-кишечном тракте, а также другие приложения, где активные анионные соединения необходимо удерживать в структуре LDH по таким соображениям, как безопасность, токсичность, чувствительность к воздействию окружающей среды, простота обращения и т.д.

Таким образом, настоящее изобретение предлагает улучшенный материал LDH, содержащий одно или несколько интеркалированных активных анионных соединений (активный анионный материал LDH), из которого в растворитель выщелачивается в совокупности менее чем 5 мас.% количества одного или нескольких активных анионных соединений, когда улучшенный активный анионный материал LDH промывается растворителем, подходящим для растворения одного или нескольких активных анионных соединений, при отсутствии условий ионного обмена и/или при $\text{pH} > 4$.

Предпочтительно в совокупности менее чем 2%, предпочтительнее в совокупности менее чем 1% и идеально в совокупности менее чем 0,5 мас.% одного или нескольких активных анионных соединений выщелачивается в растворитель, подходящий для растворения одного или нескольких активных анионных соединений, когда улучшенные активные анионные материалы LDH промываются растворителем, при отсутствии условий ионного обмена и/или при $\text{pH} > 4$.

Следует отметить, что "в совокупности" менее 5% активного анионного соединения выщелачивается из улучшенных активных анионных материалов LDH согласно настоящему изобретению. Это означает, что улучшенные материалы согласно настоящему изобретению не высвобождают более чем 5%; в частности, отсутствует непрерывное медленное высвобождение активного анионного соединения который, которое наблюдается для медленно высвобождающихся материалов согласно предшествующему уровню техники. В частности, активное анионное соединение в улучшенных активных анионных материалах LDH согласно настоящему изобретению удерживается практически полностью, когда отсутствуют условия ионного обмена, и/или при $\text{pH} > 4$.

Заявителем обнаружено, что суммарные уровни выщелачивания, составляющие менее чем 5 мас.%, проявляют, как правило, улучшенные активные анионные материалы LDH, у которых значения коэффициента устойчивости частиц составляют, по меньшей мере, 4,0. Таким образом, улучшенные активные анионные материалы LDH, у которых значения коэффициента устойчивости частиц составляют, по меньшей мере, 4, представляют собой идеальные материалы в тех случаях, где требуется маскировать вкус, жжение и/или раздражение, или где активное анионное соединение должно удерживаться, чтобы предотвращать какой-либо другой нежелательный эффект, такой как токсичность, чувствительность к воздействию окружающей среды, обеспечивать простоту обращения и т.д. Предпочтительные суммарные уровни выщелачивания, составляющие менее чем 2 мас.%, проявляют активные анионные соединения LDH, у которых значения коэффициента устойчивости частиц составляют, по меньшей мере, 5,5, и особенно предпочтительные суммарные уровни выщелачивания, составляющие менее чем 0,5 мас.%, проявляют активные анионные соединения LDH, у которых значения коэффициента устойчивости частиц составляют, по меньшей мере, 7,0.

Кроме того, настоящее изобретение предлагает улучшенный активный анионный материал LDH для использования в качестве системы хранения, носителя или системы доставки для активных анионных соединений, которые требуется практически полностью удерживать внутри матрицы LDH при отсутствии условий ионного обмена и/или при $\text{pH} > 4$.

Один особенно полезный пример представляет собой изготовление маскирующей вкус, жжение и/или раздражение композиции, включающий улучшенный активный анионный материал LDH, который проявляет среднее значение устойчивости частиц, т.е. среднее значение τ_{50} на основе четырех наиболее интенсивных пиков, полученных методом рентгеновской порошковой дифрактометрии, составляющее, по меньшей мере, 4,0 при нормировании с использованием в качестве стандарта кремниевой пластины с нулевой фоновой интенсивностью.

Обнаружено, что такие маскирующие вкус, жжение и/или раздражение композиции улучшают вкусовую привлекательность имеющих неудовлетворительный вкус или раздражающих веществ в перорально вводимых фармацевтических препаратах и/или пищевых продуктах и/или напитках. Уровень pH в полости рта человека изменяется в зависимости от недавно принятых продуктов и от общего состояния здоровья полости рта. Уровень pH, составляющий 5,5 или выше, как правило, считается нормальным, равно как и уровень pH в интервале от 5,6 до 7,9.

Согласно следующему аспекту, настоящее изобретение предлагает маскирующие композицию, включающую улучшенный активный анионный материал LDH, из которого выщелачивается в совокупности менее чем 5 мас.%, предпочтительно в совокупности менее чем 2% и предпочтительнее в совокупности менее чем 0,5% одного или нескольких активных анионных соединений в растворитель, подходящий для растворения одного или нескольких активных анионных соединений, когда улучшенный активный анионный материал LDH промывается растворителем.

Маскирующие вкус, жжение и/или раздражение композиции, которые описаны выше, можно изготавливать в форме, выбранной из группы, включающей сухие гранулы, таблетки, капсуловидные таблетки, водные или неводные жидкости или суспензии, орально распадающиеся таблетки, орально распадающиеся гранулы, лепешки, пленки, капсулы, порошки, шипучие композиции, защечные и подъязычные препараты, гели, сиропы и жевательные резинки.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет типичную рентгеновскую порошковую дифрактограмму материала LDH-ибупрофен, изготовленного с использованием способа ионного обмена предшествующего уровня техники;

фиг. 2 представляет типичную рентгеновскую порошковую дифрактограмму материала LDH-ибупрофен, изготовленного способ соосаждения;

фиг. 3 представляет типичную рентгеновскую порошковую дифрактограмму материала LDH-ибупрофен, изготовленного способом соосаждения с последующей гидротермальной обработкой согласно описанию в патентной заявке США US 2010/0233286A1; и

фиг. 4 представляет типичную рентгеновскую порошковую дифрактограмму материала LDH-ибупрофен, изготовленного способом соосаждения согласно способу настоящего изобретения для изготовления улучшенного материала LDH-ибупрофен.

Пример 1. Изготовление комплекса двойного гидроксида алюминия и магния с ибупрофеном $Mg_2Al(OH)_6(C_{13}H_{17}O_2) \cdot nH_2O$ способом ионного обмена, описанным в европейском патенте EP 1341556.

Исходные материалы.

$Mg_2Al(OH)_6(NO_3)$, $MgAl-NO_3$: 0,885 г; 3,69 ммоль;

$C_{13}H_{18}O_2$, ибупрофен: 1,521 г; 7,38 ммоль;

NaOH, гидроксид натрия: 0,295 г; 7,38 ммоль.

Методика.

Добавляли $MgAl-NO_3$ к 25 мл дистиллированной воды в круглодонной колбе, которую затем герметично закрывали в атмосфере азота и обрабатывали ультразвуком в течение от 15 до 30 мин, получая суспензию $MgAl-NO_3$. Изготавливали отдельный раствор ибупрофена, добавляя ибупрофен при перемешивании в раствор NaOH, растворенный в 25 мл дистиллированной воды, в процессе барботирования газообразного азота, причем после окончания добавления барботирование газообразного азота продолжали в течение от 5 до 10 мин. Содержащий ибупрофен раствор гидроксида натрия затем добавляли в суспензию $MgAl-NO_3$ и в процессе перемешивания смесь нагревали до 60°C в токе газообразного азота. После нагревания до 60°C реакционный резервуар герметично закрывали в атмосфере азота, и перемешивание продолжали в течение 48 ч. Была сделана попытка продолжения перемешивания всего объема смеси. Образующуюся в результате реакционную смесь затем фильтровали в вакууме, и полученный продукт (комплекс двойного гидроксида алюминия и магния с ибупрофеном) промывали дистиллированной водой, а затем ацетоном, и, наконец, высушивали на воздухе. Типичная рентгеновская порошковая дифрактограмма данного материала представлена на фиг. 1.

Пример 2. Изготовление комплекса двойного гидроксида алюминия и магния с ибупрофеном $Mg_2Al(OH)_6(C_{13}H_{17}O_2) \cdot nH_2O$ ($MgAl$ -ибупрофен) способом одностадийного соосаждения.

Перемешивали 257 г нитрата магния и 189 г нитрата алюминия в 1000 мл деионизированной воды в круглодонной колбе, в атмосфере азота до полного растворения. В отдельном контейнере 258 г активного анионного соединения (ибупрофен) растворяли при перемешивании в 1500 мл деионизированной воде в атмосфере азота, и pH доводили до 10,0, используя раствор 2 М гидроксида натрия. Раствор ибупрофена затем нагревали до 80°C, и после достижения этой температуры, водный раствор нитрата металла добавляли каплями, используя капельную воронку, и смесь интенсивно перемешивали. В течение всего периода добавления уровень pH поддерживали в интервале от 9,5 до 13, используя раствор 2 М гидроксида натрия из второй капельной воронки. Добавление раствора ибупрофена осуществляли в течение от 30 мин до 2 ч. После окончания добавления перемешивание реакционной смеси продолжали в течение 10 мин в атмосфере азота, а затем смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученный в результате

комплекс LDH с ибупрофеном выделяли из реакционной смеси, используя вакуумное фильтрование, и обеспечивали промывание выделенного твердого продукта, по меньшей мере, дважды, используя 1000 мл деионизированной воды. Получали 200 г твердого комплекса двойного гидроксида алюминия и магния с ибупрофеном. Фиг. 2 представляет типичную рентгеновскую порошковую дифрактограмму данного полученного материала.

Пример 3. Попытка оптимизации устойчивости структуры комплекса двойного гидроксида алюминия и магния с ибупрофеном из примера 2 с использованием стадии гидротермальной обработки способом, описанным в патентной заявке США US2010/0233286 A1.

Исходные материалы.

Комплекс двойного гидроксида алюминия и магния с ибупрофеном (200 г), полученный способом согласно примеру 2.

Методика.

Твердый продукт, полученный в примере 2, диспергировали в 3750 мл деионизированной воды, получая максимально возможную однородность, и дисперсию нагревали при 150°C в течение от 1 до 4 ч в автоклаве. Затем суспензию охлаждали до комнатной температуры, и полученный твердый продукт отфильтровывали, промывали 1000 мл деионизированной воды и затем высушивали на воздухе. Типичная рентгеновская порошковая дифрактограмма данного продукта представлена на фиг. 3.

Пример 4. Оптимизация устойчивости структуры комплекса двойного гидроксида алюминия и магния с ибупрофеном из примера 2 с использованием способа согласно настоящему изобретению для получения улучшенного материала LDH-ибупрофен.

Исходные материалы.

Комплекс двойного гидроксида алюминия и магния с ибупрофеном (200 г), полученный способом согласно примеру 2.

Методика.

Твердый продукт, полученный в примере 2, диспергировали в 3750 мл деионизированной воды в автоклаве, получая максимально возможную однородность, и дисперсию нагревали при 150°C в течение 2 часов в атмосфере азота при перемешивании. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, и твердый продукт отделяли посредством вакуумного фильтрования. Твердый продукт затем промывали 1000 мл деионизированной воды и 1000 мл метанола. Комки разрушали, и твердый продукт высушивали при перемешивании в вакууме при 60°C до достижения постоянной массы. Типичная рентгеновская порошковая дифрактограмма данного материала представлена на фиг. 4.

Результаты.

Определение коэффициента устойчивости частиц комплекса двойного гидроксида алюминия и магния с ибупрофеном, изготовленного в примерах 1, 2, 3 и 4.

Образцы комплекса двойного гидроксида алюминия и магния с ибупрофеном изготавливали, используя один из четырех способов, описанных выше в примерах 1, 2, 3 и 4, и каждый образец анализировали, используя метод рентгеновской дифрактометрии. Рентгеновские порошковые дифрактограммы этих материалов представлены на фиг. 1, 2, 3 и 4, соответственно. Затем использовали уравнение (определенное в табл. 1-4), а для определения значения τ для каждого из четырех наиболее интенсивных пиков на рентгеновской дифрактограмме, и на основании этого среднее значение τ (коэффициент устойчивости частиц) этих четырех наиболее интенсивных пиков вычисляли для каждого образца соединения LDH-ибупрофен. Все значения τ нормировали с использованием в качестве стандарта кремниевой пластины с нулевой фоновой интенсивностью. Результаты представлены ниже в табл. 1, 2, 3 и 4.

Типичные рабочие условия, используемые для получения рентгеновских дифрактограмм, устанавливали следующим образом.

Размеры щели: постоянная щель расходимости 2 мм, приемная щель 1,52 мм.

Интервал углов 2θ : от 2 до 75°.

Длина волны рентгеновского излучения: $K\alpha_1$ 1,540598 Å, $K\alpha_2$ 1,544426 Å.

Тип сканирования: непрерывный.

Величина шага сканирования (2θ): 0,0334225°.

Продолжительность шага сканирования: 280,035 с.

Таблица 1

| Ионный обмен (пример 1) | θ , ° | θ , рад | β , градусы | Значение τ (τ), Å |
|----------------------------|--------------|----------------|----------------------|-------------------------------|
| Пик 1 (003) | 2,0409 | 0,035620425 | 0,184 | 5,438232 |
| Пик 2 (006) | 4,0679 | 0,070998249 | 0,4015 | 2,496951 |
| Пик 3 (009) | 6,00755 | 0,104851527 | 0,4015 | 2,504414 |
| Пик 4 (0012) | 8,0593 | 0,14066132 | 0,5353 | 1,886746 |
| | | | | PRF |
| | | | | 3,081586 |

Таблица 2

| Одностадийное соосаждение (пример 2) | | | | |
|--------------------------------------|--------------|----------------|-------------------|----------------------------|
| | θ , ° | θ , рад | β , градусы | Значение тау (τ), Å |
| Пик 1 (003) | 1,9963 | 0,034842008 | 0,1338 | 7,47838 |
| Пик 2 (006) | 4,03385 | 0,070403964 | 0,4723 | 2,1222557 |
| Пик 3 (009) | 5,9926 | 0,104590601 | 0,5038 | 1,995821 |
| Пик 4 (0012) | 7,98685 | 0,139396829 | 0,3779 | 2,672122 |
| | | | | PRF 3,56722 |

Таблица 3

| Одностадийное соосаждение с последующей гидротермальной обработкой (пример 3) | | | | |
|---|--------------|----------------|-------------------|----------------------------|
| | θ , ° | θ , рад | β , градусы | Значение тау (τ), Å |
| Пик 1 (003) | 2,0089 | 0,35061919 | 0,2249 | 4,449155 |
| Пик 2 (006) | 4,0565 | 0,070799281 | 0,1875 | 5,346728 |
| Пик 3 (009) | 6,07215 | 0,10597901 | 0,3374 | 2,980564 |
| Пик 4 (0012) | 8,1694 | 0,142582928 | 0,5248 | 1,925022 |
| | | | | PRF 3,675367 |

Таблица 4

| Одностадийное соосаждение с последующей оптимизацией способом согласно настоящему изобретению (пример 4) | | | | |
|--|--------------|----------------|-------------------|----------------------------|
| | θ , ° | θ , рад | β , градусы | Значение тау (τ), Å |
| Пик 1 (003) | 2,0014 | 0,03493102 | 0,1288 | 7,768714 |
| Пик 2 (006) | 4,0332 | 0,070392619 | 0,1473 | 6,805721 |
| Пик 3 (009) | 6,0405 | 0,105426613 | 0,1473 | 6,82677 |
| Пик 4 (0012) | 8,0891 | 0,141181428 | 0,1288 | 7,842 |
| | | | | PRF 7,310801 |

Примечание: для табл. 1-4, были использованы следующие уравнения, коэффициенты и переменные для определения значения тау (Å).

$$\text{Измеренный тау (Å)} = K\lambda/\beta\cos(\theta);$$

где β = полная широта при половине высоты (FWHM в радианах),

β (радианы) = β (град.) умноженный на 0,017453,

λ = 1,540598 Å (из тестированных условиях, описанных выше), и

θ в радианах, и

K определяют из уравнения, приведенного выше, с использованием приведенных выше значений для измеренных \tan , λ , β ,

$10 \cos(\theta)$ равно 0,01133.

FWHM (β значения) корректировали для расширения инструмента;

и значение коэффициента устойчивости частиц (PRF) определяли путем сложения {тау(003) + тау(006) + тау(009) + тау(0012)} деленное на 4.

Как четко показывает сравнение средних значений тау, которые представлены выше в табл. 1-4, способ оптимизации частиц согласно настоящему изобретению (пример 4) совершенно неожиданно оказался значительно более эффективным для изготовления высокоустойчивых соединений LDH-ибупрофен, чем гидротермальный способ, используемый в примере 3 (представляющий собой способ, описанный в патентной заявке США US 2010/0233286) и способ ионного обмена, используемый в примере 1 (согласно описанию в европейском патенте EP 1341556). Таким образом, эти результаты демонстрируют, что способ оптимизация согласно настоящему изобретению является высокоэффективным для изготовления высокоустойчивых частиц.

Кроме того, как обсуждается выше, заявителем обнаружено, что такие материалы оказываются особенно полезными для сокращения и/или устранения выщелачивания интеркалированного анионного материала из соединения LDH-ибупрофен. Массовую процентную долю количества активного анионного соединения, которое выщелачивается из активного анионного материала LDH, можно определять, используя любой соответствующий способ выщелачивания, известный в технике, например, согласно описанию в европейском патенте EP 1341556B1.

Результаты.

Массовую процентную долю количества ибупрофена, которое выщелачивается из образцов материалов LDH-ибупрофен, изготовленных в примерах 1-4, определяли, используя стандартные аналитические приборы, и эти результаты, представленные ниже в табл. 5, вместе с результатами определения вкуса показывают, насколько эффективным является каждый образец для получения композиции, имеющей низкий или нулевой уровень вкуса.

Таблица 5

| Способ, используемый для изготовления комплекса двойного гидроксида алюминия и магния с ибупрофеном (активного анионного соединения LDH) | Доля выщелачиваемого ибупрофена (масс. %) | Присутствует ли жжения, раздражение или неудовлетворительный вкус? |
|--|---|--|
| Ионный обмен (пример 1) | Не исследовано | да |
| Одностадийное соосаждение (пример 2) | 6,2 | да |
| Одностадийное соосаждение с последующей гидротермальной обработкой согласно патентной заявке США US 2010/0233286 (пример 3) | 10,7 | да |
| Одностадийное соосаждение с последующей оптимизацией способом согласно настоящему изобретению (пример 4) | 0,7 | нет |

Представленные выше результаты показывают, что способом оптимизации частиц согласно настоящему изобретению (пример 4) производятся улучшенные материалы LDH-ибупрофен, которые способны удерживать почти 100% интеркалированного активного анионного соединения, причем доля выщелачивания составляет лишь 0,7 мас. %.

Данный результат оказывается весьма благоприятным по сравнению с выщелачиванием 10,7 мас. % ибупрофена, которое наблюдалось в случае материалов, обработанных гидротермальным способом в примере 3. Действительно, представленные выше результаты показывают, что способ гидротермальной обработки, описанный в патентной заявке США US 2010/0233286, значительно увеличивает количество ибупрофена, которое выщелачивается из материала 5, изготовленного в примере 2.

Кроме того, описанные выше исследования выщелачивания были проведены для образцов, где деионизированная вода находилась в контакте с соединением LDH-ибупрофен в течение 5 мин. Параллельный эксперимент, в котором деионизированная вода находилась в контакте в течение 30 мин, показывал такой же низкий уровень выщелачивания (0,7 мас. %) в случае улучшенного активного анионного материала LDH согласно настоящему изобретению. Это четко демонстрирует, что ибупрофен не высвобождается непрерывно из улучшенных активных анионных материалов LDH согласно настоящему изобретению, и что измеренное значение 0,7 мас. % представляет собой суммарное количество материала, которое выщелачивается при отсутствии условий ионного обмена и при pH > 4.

Как также демонстрируют результаты в табл. 5, связанное с ибупрофеном ощущение жжения/неудовлетворительного вкуса обнаруживается в полости рта, когда уровень выщелачивания составляет 6,2 мас. %, но не обнаруживается, когда уровень выщелачивания ибупрофена составляет 0,7 мас. %. Таким образом, выщелачивание 0,7 мас. % ибупрофена, которое определяется в описанном выше исследовании, благоприятно находится ниже порогового уровня обнаружения горького вкуса/раздражения человека, и, следовательно, улучшенные активные анионные материалы LDH согласно настоящему изобретению являются в высокой степени подходящими для использования в изготовлении маскирующих вкус, жжение и/или раздражение композиций.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения обработанного слоистого двойного гидроксида активного анионного материала, содержащего слоистый двойной гидроксидный материал, с одним или несколькими интеркалированными активными анионными соединениями, включающий следующие стадии:

а) диспергирование исходного слоистого двойного гидроксидактивного анионного материала в диспергирующей жидкости, в которой не растворяется слоистый двойной гидроксидактивный анионный исходный материал или обработанный слоистый двойной гидроксидактивный анионный материал, затем нагревание и перемешивание образующейся в результате суспензии в течение от 2 до 72 ч при температуре от 80 до 200°C;

б) охлаждение нагретой суспензии и отделение термически обработанного слоистого двойного гидроксидактивного анионного материала от суспензии;

с) промывание термически обработанного слоистого двойного гидроксидактивного анионного материала один или несколько раз водой и затем дополнительно промывающей жидкостью, которая способна удалять остаточную воду с поверхности промытого водой термически обработанного слоистого гидроксидактивного анионного материала, и затем высушивание промытого термически обработанного слоистого двойного гидроксидактивного анионного материала при повышенной температуре, составляющей по меньшей мере 50°C, получая таким образом обработанный слоистый двойной гидроксидактивный материал;

где слоистый двойной гидроксидактивный анионный исходный материал состоит из смеси гидроксидов одного или нескольких трехвалентных металлов и одного или нескольких двухвалентных металлов, имеющих избыточный положительный заряд, который сбалансирован одним или несколькими интеркалированными активными анионными соединениями, и

где одно или несколько активных анионных соединений получают из ибупрофена, напроксена или диклофенака,

где один или несколько двухвалентных металлов выбирают из группы, состоящей из Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Pd^{2+} , Ti^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} и Mg^{2+} ,

где один или несколько трехвалентных металлов выбирают из группы, состоящей из Al^{3+} , Co^{3+} , Fe^{3+} , Mn^{3+} , Ga^{3+} , Rh^{3+} , Ru^{3+} , Cr^{3+} , V^{3+} , La^{3+} , Y^{3+} , Gd^{3+} и Lu^{3+} .

2. Способ по п.1, где сушка на стадии с) включает сушку при перемешивании.

3. Способ по п.1, где промытый термически обработанный слоистый двойной гидроксидактивный анионный материал высушивают при повышенной температуре, составляющей по меньшей мере 50°C в вакууме.

4. Обработанный слоистый двойной гидроксидактивный анионный материал, полученный способом по п.1.

5. Применение обработанного слоистого двойного гидроксидактивного анионного материала по п.4 для получения фармацевтической композиции.

6. Применение обработанного слоистого двойного гидроксид-активного анионного материала, полученного способом по п.1, в качестве носителя, системы хранения или системы доставки в изделиях, в которых интеркалированное активное анионное соединение удерживается в составе материала на основе слоистых двойных гидроксидов (LDH) при отсутствии условий ионного обмена и/или при $\text{pH} > 4$.

7. Применение обработанного слоистого двойного гидроксидактивного анионного материала, полученного способом по п.1, в маскирующих вкус, жжение или раздражение изделиях, и/или в пероральных фармацевтических изделиях, и/или пищевых продуктах, и/или напитках, где один или несколько интеркалированных активных анионных соединений удерживаются в составе слоистого двойного гидроксида при отсутствии условий ионного обмена и/или при $\text{pH} > 4$.

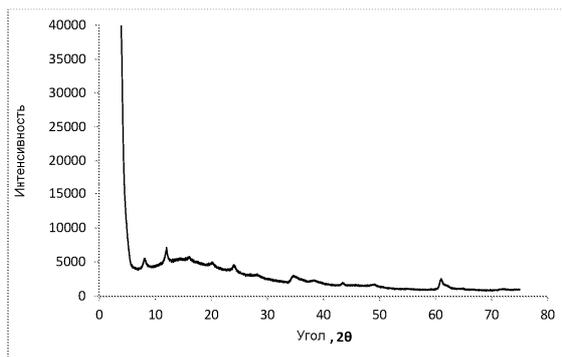
8. Композиция для маскирования вкуса, жжения и/или раздражения, содержащая обработанный слоистый двойной гидроксидактивный анионный материал, полученный способом по п.1, и вспомогательные ингредиенты.

9. Композиция по п.8, где композиция находится в форме, выбранной из группы, состоящей из сухих гранул, таблеток, капсуловидных таблеток, водных или неводных жидкостей или суспензий, таблеток, гранул, лепешек, пленок, капсул, порошков, шипучих композиций, защечных и подъязычных препаратов, гелей, сиропов и жевательных резинок.

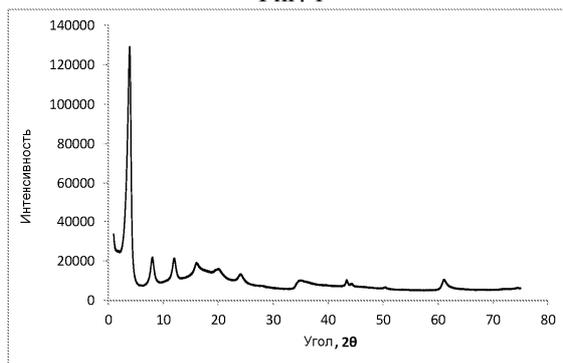
10. Способ получения композиции по п.8, включающий формулирование обработанного слоистого двойного гидроксидактивного анионного материала, полученного способом по п.1.

11. Способ по п.10, где композицию получают в форме, выбранной из группы, включающей сухие гранулы, таблетки, капсуловидные таблетки, водные или неводные жидкости или суспензии, пероральные разрушающиеся таблетки, пероральные разрушающиеся гранулы, лепешки, пленки, капсулы, порошки, шипучие композиции, защечные и подъязычные препараты, гели, сиропы и жевательные резинки.

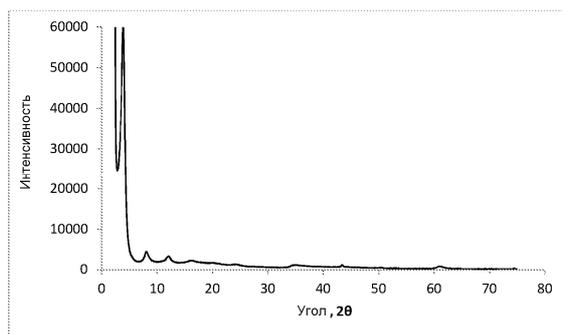
12. Обработанный слоистый двойной гидроксидактивный анионный материал по п.4, где один или несколько интеркалированных активных анионных соединений выщелачиваются в совокупности менее чем 5 мас.% в растворитель, подходящий для растворения одного или нескольких активных анионных соединений, в условиях среды, в которой отсутствует ионный обмен и/или при $\text{pH} > 4$.



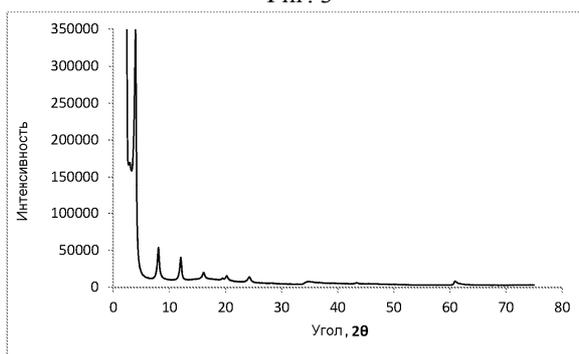
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

