

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202092922** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2021.06.10

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

(22) Дата подачи заявки  
2019.06.28

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ С УЛУЧШЕННОЙ РАСТВОРИМОСТЬЮ И  
БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТЬЮ**

---

(31) 18382484.6

(32) 2018.06.29

(33) EP

(86) PCT/EP2019/067342

(87) WO 2020/002609 2020.01.02

(71) Заявитель:

**КОНСЕХО СУПЕРИОР  
ДЕ ИНВЕСТИГАСИОНЕС  
СЪЕНТИФИКАС (КСИС);  
БИОИНИСИА, С.Л. (ES); ЗФ  
ПОЛФАРМА С.А. (PL)**

(72) Изобретатель:

**Лагарон Кабельо Хосе Мария, Прието  
Лопес Кристина, Валле Бас Хосе  
Мануэль, Галан Невадо Давид (ES),  
Храковски Джулия (PL)**

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,  
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,  
Лебедев В.В., Костюшенкова М.Ю.,  
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.  
(RU)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент (API), имеющий низкую растворимость в воде, или его фармацевтически приемлемую соль в форме частиц размером от 1 до 800 нм, причем указанные частицы инкапсулированы в крупную микрочастицу размером от 1 до 100 мкм, образованную матрицей, содержащей, по меньшей мере, вспомогательное вещество. Таким образом, API захвачен или инкапсулирован в микрочастицы вспомогательных веществ. Этот фармацевтический состав содержит фармацевтически активный ингредиент, имеющий улучшенную растворимость и, следовательно, повышенную биологическую доступность.

---

**A1**

**276760507**

**202092922**

**A1**

# **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ С УЛУЧШЕННОЙ РАСТВОРИМОСТЬЮ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТЬЮ**

## **ОПИСАНИЕ**

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам, в которых один или несколько активных фармацевтических ингредиентов (API) присутствуют в форме субмикронных частиц, оказывая влияние на растворимость и биологическую доступность лекарственного средства.

### **Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

Большинство недавно разработанных фармацевтических средств демонстрируют плохую растворимость в воде, что приводит к их низкой эффективной концентрации в биологических жидкостях и плохой биологической доступности. Были разработаны различные стратегии по преодолению этой проблемы, такие как уменьшение размера, модификация кристаллической структуры, химическое изменение, солюбилизация в мицеллах поверхностно-активных веществ или применение фармацевтических носителей, таких как полимерные микро- и наночастицы, липосомы, твердые липидные частицы, ниосомы и другие. Фармацевтические носители демонстрируют широкий спектр полезных свойств, таких как продолжительность действия, способность к целенаправленному воздействию, проникновение внутрь клеток, уменьшенные дозы лекарственного средства, которые приводят в результате к повышенному комфорту пациента и соблюдению им режима терапии (K. Margulis-Goshen, S. Magdassi, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 5 (2009) 274-281; V.P. Torchilin, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 58 (2006) 1532-1555).

Существует большое число процессов для получения фармацевтических носителей (N.V.N. Jyothy et al. *J. Microencapsul.* 27 (2010) 187-197; C.E. Mora – Huertas et al. *Int. J. Pharm.* 385 (2010) 113-142). Выбор конкретной методики зависит от физико-химических свойств ядра, применяемого покрытия, желаемого типа частиц, а также от масштаба и издержек производства. В большинстве традиционных методик для получения фармацевтических ингредиентов присутствует сложность в контроле размера частиц. Технологии на основе эмульсий обеспечивают возможность получения частиц с размером в субмикронном масштабе с узким распределением по размеру и высоким удержанием биологически активного соединения. Процессы, основанные на использовании эмульсий, включают полимеризацию в эмульсии, выпаривание эмульсии, экстрагирование из эмульсии, диффузию растворителя, наноосаждение (US5049322) или сверхкритическую

флюидную экстракцию эмульсий (US2004071781A1). У этих процессов существует несколько недостатков, таких как присутствие нежелательных материалов в конечном продукте (остаточных мономеров или органических растворителей), образование жидких суспензий, низкая скорость экстрагирования или сложность в масштабировании процесса.

Методику высушивания распылением, которая широко применялась в получении фармацевтических порошков, чаще всего предлагают в качестве процесса дегидратации, но ее также применяли для инкапсулирования лекарственных средств (R.C.R. Beck et al. Recent Pat. Drug Deliv. Formul. 6 (2012) 195-208). U. Selvaraj и G.L. Messing получали кристаллиты напроксена размером 35 нм внутри матрицы из этилцеллюлозы с размером микрочастиц 400 мкм с помощью сушки распылением (WO9713503-1997). Тем не менее, методика сушки распылением включает испарение растворителя с применением горячего воздуха. Высокие температуры, используемые для такой обработки, иногда могут разлагать термолабильные лекарственные средства и вспомогательные вещества, образовывать крупные частицы с широким распределением размеров частиц, нарушать ресолюбилизацию и могут быть взрывоопасными, если применяют органические или спиртовые растворители, в которых нужно растворить лекарственные средства с низкой доступностью.

Кроме того, выделение и обращение с субмикронными частицами представляют несколько технических трудностей для производства (ISO/TR 12885:2008).

Таким образом, вследствие вышеупомянутых ограничений способов обработки из уровня техники настоящее изобретение предлагает методику, которая преодолевает перечисленные ограничения посредством получения свободнотекучих микрочастиц вспомогательных веществ, содержащих высокодисперсные и распределенные субмикронные частицы лекарственных средств с низкой биологической доступностью с применением установки с высокой пропускной способностью, которая работает при комнатной температуре или температуре, близкой к комнатной, и которая объединяет высокое напряжение и распыление. Эти микрочастицы затем могут быть подвергнуты обработке с применением традиционных технологий, существующих в фармацевтической промышленности, приводя к фармацевтическим препаратам, которые можно запускать в серийное производство.

### **Краткое раскрытие настоящего изобретения**

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим составам, в которых по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент (API) применяют в субмикронной форме. На биологическую доступность API могут оказывать влияние многочисленные факторы, в том числе, например, физическая форма и размер частиц API

в фармацевтическом составе, тип вспомогательных веществ, присутствующих в фармацевтическом составе вместе с API, а также способ, с помощью которого получают фармацевтический состав.

Первый аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическому составу, содержащему:

по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент (API), имеющий низкую растворимость в воде, или его фармацевтически приемлемую соль в форме частиц размером от 1 до 800 нм, причем указанные частицы инкапсулированы в крупную микрочастицу размером от 1 до 100 мкм, образованную матрицей, содержащей по меньшей мере вспомогательное вещество.

Активный фармацевтический ингредиент (API) или его фармацевтически приемлемая соль являются инкапсулированными (захваченными), высокодисперсными и распределенными в частицах, образованных вспомогательными веществами (или содержащими вспомогательные вещества). Таким образом, каждая частица, полученная из вспомогательных веществ, представляет собой матрицу, в которой каждая из субмикронных частиц API или его фармацевтически приемлемой соли отделена от других вспомогательным веществом.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления микрочастицы, образованные матрицей, которая содержит по меньшей мере вспомогательное вещество, имеют размер от 1 до 40 мкм, более предпочтительно, от 1 до 20 мкм.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления частицы API или его фармацевтически приемлемой соли имеют размер от 1 до 600 нм, более предпочтительно, от 1 до 500 нм и, еще более предпочтительно, от 50 до 500 нм.

Активный фармацевтический ингредиент (API), имеющий низкую растворимость в воде, представляет собой API, который относится к классу II и IV согласно биофармацевтической классификационной системе (BCS). Биофармацевтическая классификационная система представляет собой экспериментальную модель, которая измеряет проницаемость и растворимость в заданных условиях, разработанную Amidon et al. Pharm. Res. 12 (1995) 413-420.

Согласно BCS лекарственные субстанции подразделяют на четыре класса исключительно на основании их растворимости и кишечной проницаемости: класс I: высокая растворимость, высокая проницаемость; класс II: низкая растворимость, высокая проницаемость; класс III: высокая растворимость, низкая проницаемость; и класс IV: низкая растворимость, низкая проницаемость.

Некоторые примеры АРІ класса II и IV BCS (также называемые фармацевтическими лекарственными средствами) представляют собой: абиратерон, альбендазол, акситиниб, атоваквон, ацетазоламид, аторвастатин кальция, амфотерицин, ацеклофенак, бетаметазон, кандесартан цилексетил, карбамазепин, карисопродол, цефиксим, церитиниб, кризотиниб, целекоксиб, цефалексин, клопидогрел, цефуроксим аксетил, даназол, дапсон, диклофенак, дронабинол, этодолак, этопозид, эзетимиб, фенофибрат, фелодипин, фуросемид, гризеофульвин, ирбесартан, итрконазол, ибупрофен, валсартан, ритонавир, паклитаксел, нилотиниб, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, симвастатин, ламотригин, лансопризол, кетоконазол, троглитазон, нимесулид, лоратадин, пробукол, убихинон, кетопрофен, тинидазол, месаламин, метаксалон, лоперамид, метилфенидат, метилпреднизолон, микофенолат, набуметон, нелфинавир мезилат, пиоглотазон-НСI, пироксикам, рифабутин, рифампин, рисперидон, ритонавир, тадалафил, такролимус, телмисартан, витамин D, варденафил, триамцинолон ацетонид, офлоксацин, невирапин и т.д. или их комбинации.

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (PUFA) могут представлять собой, например,  $\alpha$ -линоленовую кислоту (ALA, C18:3 n-3), эйкозапентаеновую кислоту (EPA, C20:5n-3) и докозагексаеновую кислоту (DHA, C22:6 n-3) либо в форме ее этилового сложного эфира (EE), либо в форме триглицерида (TG).

Эффективная доставка слаборастворимых лекарственных средств (АРІ) является проблематичной во многих случаях, характеризующихся интер- и интра-индивидуальной вариабельностью и существенным воздействием приема пищи. Эти сложности можно преодолеть посредством применения субмикронного размера частиц АРІ, тем самым обеспечивая лучшую растворимость и биологическую доступность. Инкапсулирование субмикронных частиц АРІ в микрочастицы, в качестве главной роли, обеспечивает возможность облегчения составления фармацевтических препаратов, содержащих АРІ субмикронного размера. Кроме того, этот процесс инкапсулирования также может обеспечивать маскировку нежелательных органолептических свойств, избегает неблагоприятных эффектов, повышает срок хранения и обеспечивает более простое обращение. Лекарственные формы и композиции согласно настоящему изобретению улучшают соблюдение пациентом режима лечения вследствие снижения дозировки, что потенциально может приводить к меньшим неблагоприятным эффектам, а также к снижению воздействия приема пищи и вариабельности.

Частицы субмикронного размера АРІ или его фармацевтически приемлемой соли являются высокодисперсными и распределены в матрице, содержащей по меньшей мере вспомогательное вещество. Таким образом, частицы АРІ отделены друг от друга

материалом матрицы, благодаря чему частицы API не образуют агломераты и, следовательно, могут повышать растворимость и биологическую доступность.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления микрочастицы размером от 1 до 100 мкм состоят, по существу, из или состоят по меньшей мере из вспомогательного вещества, инкапсулирующего API.

Предпочтительно, вспомогательные вещества представляют собой полимеры, имеющие молекулярную массу большую, чем молекулярная масса активного фармацевтического ингредиента или его фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления вспомогательные вещества, которые образуют матрицу микрочастиц, являются выбранными из разбавителей, связующих средств, смазывающих средств, разрыхлителей, веществ, способствующих скольжению, поверхностно-активных веществ, загустителей или их комбинаций.

Комбинации разных API могут быть включены в состав, в том числе комбинации, в которых не все из API имеют низкую растворимость, и не все из API имеют субмикронный размер частиц (от 1 до 800 нм). Если состав включает в себя несколько API, по меньшей мере один из них имеет размер в субмикронном диапазоне и имеет низкую растворимость в воде.

Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтическому составу, содержащему, состоящему, по существу, из или состоящему по меньшей мере из API с низкой растворимостью или его фармацевтически приемлемой соли с размером в субмикронном диапазоне 1-500 нм, инкапсулированного, высокодисперсного и распределенного в более крупных микрочастицах 1-20 мкм, содержащих одно или несколько вспомогательных веществ.

Микрочастицы, содержащие API (также называемые крупными частицами размером от 1 до 100 мкм, инкапсулирующими API или его фармацевтически приемлемую соль), применяют для получения фармацевтических составов в любой форме, которую, как правило, применяют в фармацевтической промышленности. Более конкретно, фармацевтический препарат может иметь форму таблетки, гранулята, порошка, капсулы, тонких пленок, пластырей или жидкого препарата. Для этого микрочастицы, содержащие API или его фармацевтически приемлемую соль, объединяют или смешивают с дополнительными вспомогательными веществами с образованием таблетки, гранулята, порошка, капсулы, тонких пленок, пластырей или жидкого препарата и т.д.

Эти дополнительные вспомогательные вещества, которые применяют для получения фармацевтического состава согласно настоящему изобретению в любой форме, как правило, в форме, применяемой в фармацевтической промышленности,

предпочтительно, являются выбранными из разбавителей, связующих средств, смазывающих средств, разрыхлителей, веществ, способствующих скольжению, поверхностно-активных веществ, загустителей или их комбинаций. Таким образом, дополнительные вспомогательные вещества в фармацевтической композиции могут являться такими же, как вспомогательные вещества, которые образуют матрицу микрочастиц, инкапсулирующих АРІ.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления каждая микрочастица, инкапсулирующая АРІ или его фармацевтически приемлемую соль в фармацевтическом составе, содержит:

- a) 20-85% по массе АРІ или его фармацевтически приемлемой соли;
- b) 15-80% по массе вспомогательных веществ.

В соответствии с более предпочтительным вариантом осуществления каждая микрочастица, инкапсулирующая АРІ или его фармацевтически приемлемую соль в фармацевтическом составе, содержит, состоит, по существу, из или состоит из:

- a) 20-85% по массе АРІ или его фармацевтически приемлемой соли;
- b) 0-30% по массе разбавителя;
- c) 0-3% по массе вещества, способствующего скольжению;
- d) 0-80% по массе связующего средства;
- e) 0-10% по массе поверхностно-активного вещества;
- f) 0-12% по массе разрыхлителя;
- g) 0,4-2,5% по массе смазывающего средства

при условии, что сумма компонентов составляет 100% по массе частицы.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления каждая микрочастица, инкапсулирующая АРІ, содержит, состоит, по существу, из или состоит из:

- a) 20-85% по массе валсартана или абиратерона ацетата или их фармацевтически приемлемой соли;
- b) 0-30% по массе микрокристаллической целлюлозы;
- c) 0-3% по массе коллоидного диоксида кремния;
- d) 0-50% по массе гидроксипропилметилцеллюлозы;
- e) 0-3% по массе лаурилсульфата натрия;
- f) 0,4-2,5% по массе стеарата магния

при условии, что сумма компонентов составляет 100% по массе частицы.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления фармацевтический состав содержит:

- a) 10-85% по массе микрочастиц, инкапсулирующих АРІ или его фармацевтически приемлемую соль;
- b) 15-90% по массе дополнительных вспомогательных веществ.

В соответствии с более предпочтительным вариантом осуществления фармацевтический состав содержит, состоит, по существу, из или состоит из:

- a) 10-85% по массе микрочастиц, содержащих АРІ или его фармацевтически приемлемую соль;
- b) 10-85% по массе дополнительного разбавителя;
- c) 0-3% по массе дополнительного вещества, способствующего скольжению;
- d) 0-10% по массе дополнительного связующего средства;
- e) 0-10% по массе дополнительного поверхностно-активного вещества;
- f) 0-12% по массе дополнительного разрыхлителя;
- e) 0,5-3% по массе дополнительного смазывающего средства

при условии, что сумма компонентов составляет 100% по массе фармацевтического состава.

Микрочастицы (микрочастицу размером от 1 до 100 мкм, инкапсулирующую АРІ или его фармацевтически приемлемую соль), которые содержат фармацевтический состав, предпочтительно, получают с помощью способа промышленного инкапсулирования активного фармацевтического ингредиента или его фармацевтически приемлемой соли, описанного во втором аспекте настоящего изобретения.

Термин «вспомогательное вещество» относится к фармацевтически приемлемому ингредиенту, который обычно применяют в фармацевтической промышленности. Примеры категорий вспомогательных веществ включают в себя, без ограничения, связующие средства, разрыхлители, смазывающие средства, вещества, способствующие скольжению, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, наполнители (разбавители), загустители. Квалифицированный специалист в данной области техники может выбрать одно или несколько из вышеупомянутых вспомогательных веществ в зависимости от конкретных желательных свойств.

Примеры разрыхлителей включают в себя, без ограничения, натуральный, модифицированный или предварительно клейстеризованный крахмал, кросповидон, кроскармеллозу натрия, крахмалгликолят натрия, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, шипучие распадающиеся системы и любую их комбинацию.

Примеры подходящих связующих средств включают в себя, без ограничения, крахмал, предварительно клейстеризованный крахмал, поливинилпирролидон (PVP), коповидон, производные целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC),

гидроксипропилцеллюлоза (НРС), карбоксиметилцеллюлоза (СМС) и их соли, и любую их комбинацию.

Примеры подходящих разбавителей включают в себя, без ограничения, крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, целлюлозу, лактозу, сахарозу, ксилит, маннит, декстрины, мальтозу, полиолы, фруктозу, гуаровую камедь, сорбит, гидроксид магния, фосфат дикальция и любые их комбинации.

Примеры смазывающего средства включают в себя, без ограничения, стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, тальк, стеарилфумарат натрия и любую их комбинацию.

Примеры вещества, способствующего скольжению, включают в себя, без ограничения, коллоидный диоксид кремния, силикагель, осажденный диоксид кремния и любые их комбинации.

Поверхностно-активные вещества включают в себя неионные, анионные и катионные поверхностно-активные вещества. Примеры поверхностно-активных веществ включают в себя, без ограничения, сложные эфиры сорбитана и полисорбаты (Span<sup>TM</sup>, Tween<sup>TM</sup>, TEGO<sup>TM</sup>), полуксамер, лаурилсульфат натрия, меглумин, поли(винилпирролидон), полиглицерин, полирицинолеат, поли(виниловый спирт), эмульгаторы Пикеринга и блоксополимеры.

Термин «инкапсулированный» согласно настоящему изобретению применительно к API означает, что API находится в частице (матрице), состоящей из или содержащей вспомогательные вещества, или он захвачен или заключен высокодисперсным и распределенным в частице, состоящей из или содержащей вспомогательные вещества.

В контексте данного документа термин «размер частиц» относится к диаметру сферических частиц (частицы предпочтительно являются сферическими) или относится к эквивалентному диаметру частицы, отличной от сферической. «Эквивалентный диаметр» относится к максимальному размеру частицы, отличной от сферической. Измерения размера частиц обычно осуществляют с применением сканирующей электронной микроскопии, трансмиссионной электронной микроскопии, оптической микроскопии или светорассеяния.

Предполагается, что термин «состоящий, по существу, из», используемый в контексте данного документа, означает состав, содержащий компоненты, которые определены, а также другие компоненты в следовых количествах, причем присутствие других компонентов не изменяет важные характеристики определенного объекта изобретения.

Второй аспект настоящего изобретения относится к способу промышленного инкапсулирования активного фармацевтического ингредиента или его фармацевтически приемлемой соли.

Способ получения субмикронных частиц (от 1 до 800 нм) по меньшей мере одного активного фармацевтического ингредиента или его фармацевтически приемлемой соли, инкапсулированных в микрочастицы (от 1 до 100 мкм), содержащие вспомогательные вещества, характеризуется тем, что его осуществляют в установке, содержащей:

- блок впрыскивания, который предпочтительно представляет собой небулайзер или электронебулайзер,
- сушильный блок, который расположен после блока впрыскивания, и
- блок сбора, расположенный после сушильного блока.

Способ предусматривает следующие стадии:

а) приготовление эмульсии, содержащей:

- по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент (API) или его фармацевтически приемлемую соль, подлежащие инкапсулированию,
- одно или несколько вспомогательных веществ,
- по меньшей мере два несмешивающихся, частично смешивающихся растворителя или два смешивающихся растворителя, которые при солюбилизации API или вспомогательных веществ становятся несмешивающимися или частично смешивающимися;

б) образование капель из эмульсии, полученной на стадии (а), в присутствии потока впрыскиваемого газа;

с) высушивание капель, полученных на стадии (б), в сушильном блоке при контролируемой температуре с получением микрочастиц; и

д) сбор микрочастиц, полученных на стадии (с), с помощью блока сбора.

Растворители могут быть полярными или неполярными. Неполярные растворители (например, органические или на масляной основе) являются несмешивающимися, частично смешивающимися или смешивающимися с полярным растворителем при условии, что смешивающиеся растворители становятся несмешивающимися или частично смешивающимися вследствие присутствия API или вспомогательных веществ. Предпочтительные растворители для применения в настоящем изобретении включают в себя, например, воду, спирт (предпочтительно, этанол или изопропанол), толуол, этилацетат, ацетон, дихлорметан, хлороформ, диметилсульфоксид (DMSO), диметилформамид (DMF), тетрагидрофуран (THF), глубокие эвтектические растворители,

природные глубокие эвтектические растворители, другие органические и неорганические растворители, а также их комбинации, выбранные на основании их химической инертности и достаточной эффективности растворения/диспергируемости для растворенного вещества.

Ряд типов эмульсий являются подходящими для применения с настоящим изобретением. Например, эмульсии типа «масло в воде» (O/W), «вода в масле» (W/O), «вода в масле в воде» (W/O/W), «масло в воде в масле» (O/W/O), «масло в масле» (O/O) и эмульсии Пикеринга.

Термин «эмульсия Пикеринга» относится к эмульсии, которая стабилизирована твердыми частицами (например, гидроксипатитом, диоксидом кремния, глиной, магнитными наночастицами), которые адсорбируют на поверхности раздела между двумя фазами.

Размер капель (мицелл эмульсии), полученных на стадии а), может зависеть от скорости встряхивания или степени гомогенизации эмульгатора и концентрации растворителя или растворенных веществ. Обычно более высокая степень гомогенизации, более высокие концентрации, как правило, дают меньшие капли или мицеллы. Эмульгатор предпочтительно представляет собой мешалку для диспергирования, ультразвуковой рожок, гомогенизатор высокого давления, статический смеситель, коллоидную мельницу, струйную мельницу, турбинную мешалку или методику спонтанного эмульгирования.

Предпочтительно, стадию с) осуществляют при температуре 1-45°C.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения вспомогательное вещество, применяемое на стадии а), содержит поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество является полезным для продления стабильности эмульсии. Их также очень часто применяют для избежания агломерации частиц API.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения стадию б) образования капель осуществляют посредством подачи напряжения от 0,1 кВ до 500 кВ в эмульсию и поток впрыскиваемого газа на выпуске из блока впрыскивания. Более предпочтительно, стадию б) образования капель осуществляют посредством подачи напряжения от 5 кВ до 15 кВ в эмульсию и поток впрыскиваемого газа на выпуске из блока впрыскивания.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения стадию б) образования капель осуществляют посредством подачи напряжения переменного тока.

Этот способ обеспечивает возможность получения активного фармацевтического ингредиента (API) или его фармацевтически приемлемой соли в форме субмикронных частиц, инкапсулированных в микрочастицы, содержащие вспомогательные вещества.

Полученную в результате смесь API, захваченную в микрочастицы с дополнительными вспомогательными веществами, применяют для готовой лекарственной формы, производимой с помощью любого из традиционных фармацевтических процессов. Эти процессы могут предусматривать процесс прямого прессования, сухого гранулирования, влажного гранулирования или другие.

Предлагаемые составы могут быть подвергнуты сухому гранулированию или влажному гранулированию, или смеси (смеси, образованные микрочастицами, инкапсулирующими API, и дополнительными вспомогательными веществами) могут быть подвергнуты прямому прессованию в таблетки, заполнены в капсулы или саше.

Для фармацевтических средств используемый тип обработки часто зависит от свойств лекарственного средства, выбранных вспомогательных веществ и лекарственной формы, например, размера частиц, совместимости при смешивании, плотности и текучести.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу получения таблеток или капсул с помощью влажного гранулирования, предусматривающему: обеспечение смеси инкапсулированного API (микрочастиц, инкапсулирующих API), по меньшей мере одного разбавителя, связующего средства и гранулирующей жидкости; перемешивание смеси с получением влажного гранулята; высушивание влажного гранулята с получением высушенного гранулята и размол высушенного гранулята. Способ может дополнительно предусматривать объединение высушенных гранул с одним или несколькими дополнительными вспомогательными веществами, добавление по меньшей мере одного смазывающего средства. Полученные в результате грануляты можно впоследствии заключать в капсулы, прессовать в таблетки или заполнять в саше с образованием твердых или жидких пероральных лекарственных форм. На таблетки в дальнейшем может быть нанесено покрытие.

Существуют экономические преимущества сухого прессования составов перед влажным гранулированием, поскольку для сухого прессования требуется меньше оборудования, меньше потребление электроэнергии, меньше времени и меньшие трудозатраты. Кроме того, сухое прессование избегает применения органических растворителей в ходе получения составов.

Дополнительным способом производства конечного продукта является процесс сухого гранулирования. Этот способ получения состава предусматривает обеспечение смеси инкапсулированного API, по меньшей мере одного разбавителя, связующего

средства, разрыхлителя; перемешивание смеси с получением однородной смеси; необязательно, добавление по меньшей мере одного смазывающего средства к однородной смеси и сухое прессование однородной смеси в состав. Состав может иметь форму таблетки, заготовки для таблетки (slug) или прессованной заготовки для таблетки (compact). Способ может дополнительно предусматривать размол заготовки для таблетки или прессованной заготовки для таблетки в гранулят, добавление по меньшей мере одного смазывающего средства к размолотому грануляту и прессование размолотого гранулята в таблетки, заключение в капсулы или заполнение в саше с образованием твердых или жидких пероральных лекарственных форм.

Альтернативный способ получения таблеток или капсул заключается в прямом прессовании сухих составов в таблетки или заполнении в капсулу или саше. Сухое прессование, тем не менее, обычно ограничивается теми условиями, в которых активный ингредиент имеет физические характеристики, подходящие для образования фармацевтически приемлемых таблеток. Эти физические характеристики включают, без ограничения, хорошие свойства текучести и прессуемости. Инкапсулированный API, полученный согласно настоящему изобретению, будет подходящим для процесса прямого прессования или прямого заполнения, другие производственные процессы также могут быть применимыми для такого инкапсулированного API.

Что касается инкапсулирующей установки, предпочтительно, она содержит по меньшей мере:

- один блок впрыскивания, имеющий по меньшей мере:
  - один выпуск для эмульсии;
  - один выпуск для впрыскиваемого газа и
  - один выпуск для капель, через который выделяются распыленные капли эмульсии,
- один сушильный блок, расположенный после блока впрыскивания и содержащий по меньшей мере:
  - один выпуск для сушильного газа;
  - один выпуск для капель;
  - один продольный приемный сосуд, через который капли с сушильным газом перемещаются до тех пор, пока растворитель не испарится из капель, образуя микрочастицы; и
  - по меньшей мере один выпуск для микрочастиц и сушильного газа, через который микрочастицы и сушильный газ, который переносит с собой испарившийся растворитель, выделяются из приемного сосуда;
- один блок сбора, расположенный после сушильного блока, который выполнен с

возможностью отделения образовавшихся микрочастиц от сушильного газа.

Установка обеспечивает промышленные количества микрокапсул с сохранением или повышением защиты (защиты API внутри микрокапсулы), обеспечиваемой другими малопроизводительными методиками, такими как электрораспыление и фокусировка потока.

Блок впрыскивания содержит инжектор, на впуске в который вводят эмульсию, содержащую API (или его фармацевтически приемлемую соль), подлежащий инкапсулированию, инкапсулирующий материал (вспомогательные вещества), растворители и необходимые добавки (например, как правило, поверхностно-активные вещества, загустители или эмульгаторы Пикеринга). В данном описании делают ссылку на эмульсию (смесь несмешивающихся жидкостей), подлежащую впрыскиванию.

Блок впрыскивания выбрасывает капли, размер которых можно фокусировать или контролировать более эффективно посредством применения электрического поля на выпуске из инжектора (в соответствии с этим иллюстративным вариантом осуществления блок впрыскивания может представлять собой электронебулайзер). Для этой цели в соответствии с одним иллюстративным вариантом осуществления блок впрыскивания содержит электрод, как правило, кольцевой, который расположен на выпуске из инжектора.

В случае, когда блок впрыскивания предусматривает электрическое поле на выпуске из инжектора, эмульсии придается электрический заряд во время распыления после прохождения через указанное электрическое поле, которое генерируют посредством подачи высокого напряжения как переменного тока (AC), так и постоянного тока (DC). Добавление электрического поля обеспечивает возможность лучшего контроля в отношении размера и монодисперсности размеров капель, образованных в блоке впрыскивания. Поскольку API будут инкапсулировать, а горячий воздух не будут применять для высушивания, образованные капли должны быть очень маленькими для того, чтобы сократить время последующего высушивания.

В этой установке горячий воздух не применяют на выпуске из инжектора в блоке впрыскивания. Таким образом, достигают лучших результатов стабильности и защиты в отношении инкапсулирования API. Оно представляет собой непрерывный процесс, который осуществляют в одну стадию в условиях контролируемой, как правило, комнатной температуры.

Блок впрыскивания содержит инжектор типа небулайзера, распылителя или аэрозольного генератора, включающий в себя пневматические устройства, пьезоэлектрические устройства, ультразвуковые устройства, вибрационные устройства и т.д. В соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения блок

впрыскивания содержит пневматический небулайзер типа, содержащего выпуск для жидкой эмульсии и два выпуска для впрыскиваемого газа. В соответствии с этим иллюстративным вариантом осуществления блок впрыскивания содержит два выпуска для впрыскиваемого газа, из которых один выпуск для впрыскиваемого газа расположен соосно с выпуском для эмульсии, и дополнительный выпуск для впрыскиваемого газа расположен с определенной степенью наклона относительно выпуска для эмульсии.

То есть один из выпусков для впрыскиваемого газа расположен таким образом, чтобы поток впрыскиваемого газа выбрасывался в направлении, соосном с потоком эмульсии, как в любом небулайзере, а другой выпуск расположен таким образом, чтобы поток впрыскиваемого газа выбрасывался под определенным углом к потоку эмульсии, сталкиваясь со струйным потоком жидкости. Это обеспечивает возможность большего уменьшения размера капли. В этом случае установку можно применять с потоком газа, который может представлять собой воздух, азот или другой газ и их смеси. Например, инертный газ будут применять для работы в защитной атмосфере или при применении воспламеняющегося растворителя.

Как описано, блок впрыскивания выбрасывает капли, размер которых зависит от типа инжектора, в частности, в предпочтительном случае, в котором блок впрыскивания содержит небулайзер, такой как описанный небулайзер, размер зависит от скорости потока эмульсии, от скорости потока впрыскиваемого газа и от свойств эмульсии, преимущественно, от поверхностного натяжения, электропроводности и вязкости.

Кроме того, настоящим изобретением предусмотрено применение внешнего электрического поля для большего контроля размера капель и их монодисперсности. Для этой цели в соответствии с одним иллюстративным вариантом осуществления блок впрыскивания содержит электрод, как правило, кольцевой, расположенный прямо на выпуске из инжектора. Жидкости, во время распыления, придается электрический заряд при прохождении через указанный электрод, который работает при высоком напряжении как постоянного, так и переменного тока.

В сушильном блоке капли, образующиеся в блоке впрыскивания, высушивают при контролируемой температуре. Во время перемещения капель через сушильный блок растворитель эмульсии, с использованием которого были образованы микрокапсулы, испаряется. После полного прохождения через сушильный блок растворитель полностью испаряется, приводя к образованию желаемых микрокапсул, которые затем собирают с помощью блока сбора. Следует заметить, что блок может сушить и инкапсулировать при контролируемой температуре, как правило, при температуре окружающей среды или пониженной температуре относительно температуры окружающей среды, без

необходимости применения нагревания до высокой температуры для испарения растворителя. В случае, когда применяют АРІ при температуре окружающей среды, установка и способ делают возможной работу при пониженной температуре относительно температуры окружающей среды, такой как, например, 5°C.

Сушильный блок содержит приемный сосуд. Блок впрыскивания и выпуск для сушильного газа находятся на одном конце указанного приемного сосуда. Блок сбора находится на противоположном конце. Сушильный газ вводят в сушильный блок при контролируемой температуре. Сушильный газ может представлять собой воздух, азот или другой газ и их смеси.

Расположение сушильного блока относительно блока впрыскивания может быть соосным и с любым углом наклона между ними. Настоящим изобретением, предпочтительно, предусмотрено соосное расположение. Сушильный газ вводят в сушильный блок при контролируемой температуре, как правило, при температуре окружающей среды. Поскольку сушильный газ вводят в сушильный блок в определенном направлении, он переносит с собой капли, образованные в блоке впрыскивания. По мере того как он проходит через сушильный блок, растворитель в каплях испаряется, тем самым приводя к образованию желаемых микрокапсул.

Геометрическая форма сушильного устройства изначально может являться любой, которая обеспечивает достаточное время пребывания для высушивания капель. Оптимальной геометрической формой будет цилиндр с переменным круговым поперечным сечением, причем поперечное сечение увеличивается от впуска к выпуску. Это обеспечивает возможность большего переноса в области, в которой капли являются наиболее крупными, и это обеспечивает более длительное время пребывания для определенной длины.

В соответствии с еще одним иллюстративным вариантом осуществления установка содержит сушильный блок, содержащий второй выпуск, расположенный перпендикулярно к его продольной оси. Эти сушильные блоки содержат муфту и второй поток газа. Этот второй поток газа впрыскивают в направлении, перпендикулярном поверхности сушильного блока, через отверстия или поры, расположенные на поверхности сушильного блока. Это делает возможным уменьшение потери материала в результате адгезии к стенкам сушильного блока. Второй газ может представлять собой воздух, азот или другой газ и их смеси.

Поток сушильного газа должен быть достаточным для удаления всего растворителя, впрыскиваемого из блока впрыскивания.

То есть, например, если воздух снаружи установки применяют в качестве

сушильного газа, и способ осуществляют в дождливый день при высокой степени влажности, количество сушильного газа, требующегося для испарения фиксированного объема растворителя, будет большим, чем если бы способ осуществляли в сухой день (поскольку наружный воздух будет иметь более низкую относительную влажность).

Аналогично, меньший размер поперечного сечения сушильного блока, который обычно имеет цилиндрическую конфигурацию, выбирают, когда хотят достичь большего переноса и сбора микрочастиц. Это обусловлено тем, что, если сохраняется скорость потока сушильного газа, а поперечное сечение сушильного блока уменьшается, скорость переноса внутри указанного сушильного блока повышается.

Более того, следует заметить, что более высокие скорости газа (получаемые, например, посредством уменьшения размера поперечного сечения сушильного блока, как объяснено выше) приводят к меньшим значениям времени пребывания и, следовательно, к меньшим значениям времени высушивания. Это может затруднить высушивание более крупных микрочастиц.

Таким образом, установка может быть спроектирована таким образом, чтобы она имела конкретную компромиссную эмульсию, у которой оптимизирована скорость переноса и время пребывания для каждой эмульсии. Будет сконструирована установка, поддерживающая компромиссные размеры для оптимизации скорости переноса и времени высушивания в соответствии с эмульсией, применяемой для инкапсулирования. Время высушивания также называется временем пребывания, поскольку оно относится ко времени, в течение которого капли остаются в сушильном блоке.

Конструкция сушильного блока зависит от применяемого растворителя и от API, подлежащего инкапсулированию, поскольку оба фактора оказывают сильное влияние на размер капли, образующейся в блоке впрыскивания, и кинетику ее испарения. Оптимальные значения диаметра и длины сушильного блока, которые обеспечивают оптимальные значения скорости и времени пребывания, например, для установки с выходом продукции примерно 1 кг/час сухого или инкапсулированного продукта, как правило, находятся в диапазоне, без ограничения, от 2 до 200 см в диаметре и от 20 см до 20 м в длину, соответственно. В более крупных промышленных установках можно применять прогнозируемо большие значения диаметра и длины.

Таким образом, предложенная установка является оптимальной для промышленного применения вследствие высокого выхода в ней, и она делает возможным осуществление способа получения микрокапсул API непрерывно и в одну стадию.

С целью более эффективного контроля испарения растворителя установка, более конкретно, сушильный блок, может функционировать при разных давлениях, даже в

вакууме.

Блок сбора обеспечивает возможность эффективного отделения образованных микрокапсул от сушильного газа. Блок сбора может содержать по меньшей мере одно разделение с помощью циклона, разделение методом центрифугирования или фильтрующее устройство при использовании электростатического заряда или без него. Блок сбора предпочтительно представляет собой коллектор с фильтром со сменным фильтрующим элементом или циклонный коллектор. В соответствии с одним иллюстративным вариантом осуществления блок сбора содержит циклонный коллектор и фильтр со сменным фильтрующим элементом, расположенные последовательно. Это делает возможным сбор крупных микрочастиц в циклонном коллекторе и меньших микрочастиц в коллекторе с фильтром со сменным фильтрующим элементом.

В случае применения воспламеняющегося растворителя, предпочтительно, будут применять инертные газы, как правило, азот, и установку, в которой осуществляют способ, следует производить из материалов класса АTEX (для работы в потенциально взрывоопасной среде) и с блоками, содержащими вентиляционные и гасящие устройства.

В случае, когда устройство применяют для получения сухого продукта или инкапсулирования в асептических условиях, впрыскиваемый газ и сушильный газ необходимо фильтровать, как правило, заставляя их проходить через фильтр HEPA H14 или аналогичный, или стерилизовать, как правило, посредством воздействия ультрафиолетового излучения, этиленоксида, радиоактивного излучения и т.д. или их комбинации. В этом случае как получение эмульсии, так и манипуляции с собранным продуктом осуществляют в чистом стерильном производственном помещении или аналогичном помещении.

Аналогично, в соответствии с предпочтительным вариантом осуществления блок сбора содержит устройство для конденсирования растворителя, расположенное на выпуске для сушильного газа ниже по потоку относительно блока сбора. В соответствии с еще одним иллюстративным вариантом осуществления сушильный газ, собранный в указанном выпуске для сушильного газа, рециркулируют для повторной подачи в блок впрыскивания и/или сушильный блок. Как правило, улавливание растворителя или его повторная подача в замкнутой системе представляет особый интерес, если применяемый растворитель или сушильный газ является дорогостоящим, или из соображений безопасности или стерильности. Установка также может включать в себя устройство для предварительной сушки поступающего газа для облегчения высушивания капель или его рециркуляции в замкнутой системе. Этот случай является предпочтительным вариантом осуществления, если сушильный газ представляет собой окружающий воздух.

В заключение, настоящим изобретением предусмотрен фармацевтический состав, содержащий фармацевтический активный ингредиент, имеющий улучшенную растворимость и повышенную биологическую доступность. В таком случае можно вводить меньшие дозировки.

Частицы субмикронного размера нерастворимого в воде лекарственного средства (API) можно получить в твердой форме без агломерации, и их затем можно применять для получения конечного продукта, в котором вследствие малого размера частиц лекарственного средства в продукте может быть достигнута лучшая биологическая доступность.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понятно квалифицированному специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Способы и материалы, подобные или эквивалентными описанным в данном документе, можно применять при практическом осуществлении настоящего изобретения. В данном описании и пунктах формулы изобретения слово «содержать» и его варианты не предполагают исключение других технических признаков, добавок, компонентов или стадий. Дополнительные объекты, преимущества и признаки настоящего изобретения будут очевидны специалисту в данной области техники после изучения данного описания или могут быть установлены при практическом осуществлении настоящего изобретения. Следующие примеры и фигуры представлены в качестве иллюстрации и не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

### **Описание фигур**

На фиг. 1а. представлен иллюстративный вариант осуществления установки для промышленного инкапсулирования API (или его фармацевтически приемлемой соли), где можно увидеть блок (1) впрыскивания, сушильный блок (2) и блок (3) сбора. На фиг. 1б представлен еще один иллюстративный вариант осуществления установки для промышленного инкапсулирования API (или его фармацевтически приемлемой соли), содержащей электрическую цепь (9), расположенную на выпуске (14) для капель в блоке (1) впрыскивания.

На фиг. 2 представлены полученные с помощью SEM изображения микрочастиц НРМС-валсартана, полученных с помощью электронебулайзера в примере 1.

На фиг. 3 представлены полученные с помощью ТЕМ изображения частиц валсартана, полученных с помощью электронебулайзера после растворения полимера в холодной воде в примере 1.

На фиг. 4 представлены полученные с помощью SEM изображения микрочастиц НРМС-валсартана, полученных с помощью электронебулайзера в примере 2.

На фиг. 5 представлены полученные с помощью ТЕМ изображения частиц валсартана, полученных с помощью электронебулайзера после растворения полимера в холодной воде в примере 2.

На фиг. 6 представлены полученные с помощью SEM изображения микрочастиц НРМС-валсартана, полученных с помощью электронебулайзера в примере 3.

На фиг. 7 представлены полученные с помощью ТЕМ изображения частиц валсартана, полученных с помощью электронебулайзера после растворения полимера в холодной деионизированной воде в примере 3.

На фиг. 8 представлены полученные с помощью SEM изображения микрочастиц НРМС-валсартана, полученных с помощью электронебулайзера в примере 4.

На фиг. 9 представлены полученные с помощью ТЕМ изображения частиц валсартана, полученных с помощью электронебулайзера после растворения полимера в холодной деионизированной воде в примере 4.

### **ПРИМЕРЫ**

Как показано на фиг. 1, установка для осуществления способа инкапсулирования API содержит по меньшей мере:

- один блок (1) впрыскивания, содержащий по меньшей мере один инжектор по меньшей мере с одним впуском (6) для эмульсии (которая уже включает в себя валсартан, подлежащий инкапсулированию, инкапсулирующий материал в случае, когда его применяют для процесса инкапсулирования, растворитель и необходимые добавки), выпуск (8) для впрыскиваемого газа и выпуск (14) для капель в случае эмульсии, которая присутствует в виде распыленных капель;
- один сушильный блок (2), расположенный после блока (1) впрыскивания и содержащий по меньшей мере один выпуск (7) для сушильного газа и выпуск (11) для капель, которые выходят из блока (1) впрыскивания; и содержащий продольный приемный сосуд (12), который, предпочтительно, имеет цилиндрическую конфигурацию, и который расположен так, чтобы его продольное направление являлось горизонтальным, и который имеет достаточную длину, чтобы обеспечить возможность испарения всего растворителя из капель; и имеет выпуск (13) для микрочастиц и сушильного газа, через который проходят микрочастицы (которые представляют собой капли без растворителя, который испарился во время его прохождения через сушильный

- блок);
- один блок (3) сбора, расположенный после сушильного блока, который выполнен с возможностью отделения образованных микрочастиц от сушильного газа (он переносит растворитель, который испарился в сушильном блоке) и содержит выпуск (4) для указанных образованных микрочастиц и выпуск (5) для сушильного газа.

В соответствии с одним иллюстративным вариантом осуществления настоящего изобретения блок сбора дополнительно содержит устройство (10) для конденсирования растворителя, расположенное на выпуске (5) для сушильного газа, ниже по потоку относительно блока (3) сбора. В соответствии с еще одним иллюстративным вариантом осуществления установка может содержать устройство для рециркуляции сушильного газа, которое делает возможным перенаправление сушильного газа в блок (1) впрыскивания и/или сушильный блок (2).

В соответствии с одним иллюстративным вариантом осуществления инжектор в блоке впрыскивания представляет собой небулайзер, состоящий из распылителя, такого как описанный выше. Скорость потока впрыскиваемого газа в соответствии с одним иллюстративным вариантом осуществления составляет от 1 до 500 л/мин. Скорость потока впрыскиваемой жидкости, которая имеет форму эмульсии, предпочтительно, находится в диапазоне от 1 мл/час до 50 л/час.

В соответствии с одним иллюстративным вариантом осуществления установка дополнительно содержит высоковольтную электрическую цепь (9) на выпуске из блока (1) впрыскивания. Применяемое напряжение в цепи зависит от скорости потока впрыскиваемой эмульсии и находится в диапазоне от 100 В до 500 кВ. Достижимым эффектом является придание заряда эмульсии, фокусирование пучка капель и содействие в образовании капель, улучшающее контроль их размера. Он также оказывает влияние на монодисперсность капель, поскольку он создает более однородное распределение размера. Высокая монодисперсность может быть важна для конечного продукта, поскольку она обеспечивает возможность большей однородности при защите или выделении API, который был инкапсулирован, и, следовательно, большего контроля процесса инкапсулирования.

В соответствии с одним иллюстративным вариантом осуществления скорость потока сушильного газа находится в диапазоне от 10 до 100000 м<sup>3</sup>/час.

В связи с этим, в этих случаях установка может дополнительно содержать устройство для предварительного высушивания сушильного газа для того, чтобы указанный сушильный газ, вводимый в указанный блок, был суше, тем самым повышая

выход установки. В тех случаях, когда применяют этанол, изопропанол и другие неводные растворы, высушивание происходит легче, поскольку сушильный газ, как правило, воздух, не включает в себя растворитель. Таким образом, сушильный газ не содержит этанол и, следовательно, не оказывает воздействие на скорость испарения этанола в сушильном блоке.

Для того чтобы контролировать испарение растворителя в установке более эффективно, сушильный блок дополнительно содержит, в соответствии с одним иллюстративным вариантом осуществления, устройство для регулирования давления, которое делает возможной работу при разных давлениях, даже в вакууме.

Предпочтительно, установка предназначена для получения микрочастиц с диаметром в диапазоне от 1 до 50 мкм. В случае типичных скоростей потока для высушивания, составляющих от 10 до 100000 м<sup>3</sup>/час, оптимальные значения диаметра и длины сушильного блока находятся в диапазоне от 20 до 200 см в диаметре и от 20 см до 20 м в длину. В соответствии с иллюстративным вариантом осуществления, подробно описанным ниже, сушильный блок содержит цилиндрический приемный сосуд диаметром 60 см и длиной 2 м с конусообразными впусками и выпусками.

**Пример 1. Микрочастицы с НРМС-валсартаном** (процентное содержание API в частице составляет 30% по массе)

В этом примере описано получение микрочастиц гидроксипропилметилцеллюлозы или гипромеллозы (НРМС), содержащих частицы валсартана субмикронного размера, с применением методики с использованием электронебулайзера, причем процентное содержание API в частице составляет 30% по массе.

#### *Получение эмульсии*

В этом случае применяли эмульсию типа «масло в воде» (O/W) с соотношением органическая фаза: водная фаза, составляющим 30:70. На первой стадии получают водную фазу эмульсии. Полимер (НРМС) растворяют в холодной деионизированной воде в концентрации 20 мг/мл. 10 мг/мл TEGO (*TEGO® SML сорбитановый сложный эфир жирной кислоты*) добавляют в эту смесь. Органическая фаза эмульсии состояла из 30 мг/мл валсартана в хлороформе. Органическую фазу медленно добавляют поверх водной фазы и перемешивают в диспергаторе ultraturrax в течение 5 минут при 17000 об./мин. с последующей ультразвуковой обработкой в течение 1 минуты для получения однородного распределения размера мицелл эмульсии. Во время перемешивания эмульсию поддерживают в холодной бане для предотвращения повышения температуры эмульсии.

#### *Процесс с использованием электронебулайзера*

После того как эмульсия была получена, ее немедленно применяли для образования микрочастиц с помощью технологии с использованием электронебулайзера. Эмульсию вводят в сушильную камеру посредством оборудования для впрыскивания при скорости потока, составляющей 10 мл/мин. Это оборудование для впрыскивания имеет электронебулайзер для образования аэрозоля эмульсии и, следовательно, гарантирует достаточное испарение растворителя. Этот электронебулайзер функционирует при скорости потока сжатого воздуха, составляющей 10 л/мин., и при напряжении, составляющем 10 кВ. Капли аэрозоля высушивают с использованием 85 м<sup>3</sup>/час технологического воздуха в прямоточном режиме и при комнатной температуре. Высушенные микрочастицы собирают на циклоне.

#### *Характеристика частиц*

Морфологию полученных микрочастиц изучают с помощью SEM. Микрочастицы с НРМС-валсартаном имеют средний размер, составляющий 4,1 мкм ( $\pm 2,0$ ). Они представлены на фиг. 2.

Для того чтобы исследовать морфологию лекарственного средства внутри микрочастицы НРМС, полимер (НМРС) растворяли в холодной деионизированной воде, и морфологию лекарственного средства изучают с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (ТЕМ). Лекарственное средство демонстрирует частицы субмикронного размера иглообразной формы, представленные на фиг. 3.

Полученные инкапсулированные частицы валсартана применяют для производства конечного продукта посредством применения традиционных фармацевтических методик.

**Пример 2. Микрочастицы с НРМС-валсартаном** (процентное содержание АРІ в частице составляет 63% по массе)

В этом примере описано инкапсулирование валсартана в НРМС с применением методики с использованием электронебулайзера, причем процентное содержание АРІ в частице составляет 63% по массе.

#### *Получение эмульсии*

Применяли эмульсию типа «масло в воде» (O/W) с соотношением органическая фаза: водная фаза, составляющим 30:70. На первой стадии получают водную фазу эмульсии. Полимер растворяют в холодной деионизированной воде в концентрации 20 мг/мл. 10 мг/мл TEGO (*TEGO® SML сорбитановый сложный эфир жирной кислоты*) растворяют в этой смеси. Органическая фаза эмульсии состояла из 120 мг/мл валсартана в 85% этаноле. Органическую фазу медленно добавляют поверх водной фазы и перемешивают в диспергаторе ultraturrax в течение 5 минут при 17000 об./мин. с

последующей ультразвуковой обработкой в течение 1 минуты для получения однородного распределения размера мицелл эмульсии. Во время перемешивания эмульсию поддерживают в холодной бане для предотвращения повышения температуры эмульсии.

#### *Процесс с использованием электронебулайзера*

После того как эмульсия была получена, ее немедленно применяли для образования микрочастиц с помощью метода с использованием электронебулайзера. Эмульсию вводят в сушильную камеру посредством оборудования для впрыскивания при скорости потока, составляющей 10 мл/мин. Это оборудование для впрыскивания имеет электронебулайзер для образования аэрозоля эмульсии и, следовательно, гарантирует достаточное испарение растворителя. Этот электронебулайзер функционирует при скорости потока сжатого воздуха, составляющей 10 л/мин., и при напряжении, составляющем 10 кВ. Капли аэрозоля высушивают с использованием 85 м<sup>3</sup>/час технологического воздуха в прямоточном режиме при комнатной температуре. Высушенные микрочастицы собирают на циклоне.

#### *Характеристика частиц*

Морфологию полученных микрочастиц изучают с помощью SEM. Микрочастицы с НРМС-валсартаном представляют собой сферы со средним размером, составляющим 5,0 мкм ( $\pm 4,1$ ). Они представлены на фиг. 4.

Для того чтобы исследовать морфологию лекарственного средства внутри микрочастицы НРМС, полимер растворяли в холодной деионизированной воде, и морфологию лекарственного средства изучают с помощью TEM. Лекарственное средство демонстрирует частицы субмикронного размера иглообразной формы, которые представлены на фиг. 5.

Полученные инкапсулированные частицы валсартана применяют для производства конечного продукта посредством применения традиционных фармацевтических методик. Конечные фармацевтические составы имеют форму таблетки, гранулята, порошка, капсулы или другую форму.

Пример фармацевтической композиции:

а) инкапсулированный валсартан 111 мг (микрочастицы НРМС, инкапсулирующие валсартан)

б) микрокристаллическая целлюлоза 40 мг

с) коллоидный диоксид кремния 4 мг

д) лаурилсульфат натрия 1 мг

е) стеарат магния 1,6 мг

ф) краситель Opadry ® White 5 мг

Получали смесь инкапсулированного валсартана, микрокристаллической целлюлозы, коллоидного диоксида кремния, лаурилсульфата натрия в вышеупомянутых количествах. Смесь перемешивали в течение 20 минут. Стеарат магния просеивали и добавляли в перемешанную смесь и перемешивали в течение дополнительных 5 минут. После этого смесь прессовали в таблетки с применением пресса для таблетирования Fette, чтобы они имели подходящую твердость и прочность на истирание менее 1,0%. На ядра таблеток наносили покрытие с использованием готовой к использованию пленкообразующей смеси Opadry.

**Пример 3. Микрочастицы с НРМС-валсартаном** (процентное содержание API в частице составляет 82% по массе)

В этом примере описано инкапсулирование валсартана в НРМС с применением электронебулайзера, причем процентное содержание API в частице составляет 82% по массе.

#### *Получение эмульсии*

В этом случае применяли эмульсию типа «масло в воде» (O/W) с соотношением органическая фаза: водная фаза, составляющим 30:70. На первой стадии получают водную фазу эмульсии. Полимер в концентрации 10 мг/мл растворяли в холодной деионизированной воде. 1 мг/мл TEGO (*TEGO® SML сорбитановый сложный эфир жирной кислоты*) растворяют в этой смеси. Органическая фаза эмульсии состояла из 120 мг/мл валсартана в 85% этаноле. Органическую фазу медленно добавляют поверх водной фазы и перемешивают в диспергаторе ultratugra в течение 5 минут при 17000 об./мин. с последующей ультразвуковой обработкой в течение 1 минуты для получения однородного распределения размера мицелл эмульсии. Во время перемешивания эмульсию поддерживают в холодной бане для предотвращения повышения температуры эмульсии.

#### *Процесс с использованием электронебулайзера*

После того как эмульсия была получена, ее немедленно применяли для образования микрочастиц с помощью метода с использованием электронебулайзера. Эмульсию вводят в сушильную камеру посредством оборудования для впрыскивания при скорости потока, составляющей 10 мл/мин. Это оборудование для впрыскивания имеет электронебулайзер для образования аэрозоля эмульсии и, следовательно, гарантирует достаточное испарение растворителя. Этот электронебулайзер функционирует при скорости потока сжатого воздуха, составляющей 10 л/мин., и при напряжении, составляющем 10 кВ. Капли аэрозоля

высушивают с использованием  $85 \text{ м}^3/\text{час}$  технологического воздуха в прямоточном режиме при комнатной температуре. Высушенные микрочастицы собирают на циклоне.

#### *Характеристика частиц*

Морфологию полученных микрочастиц изучают с помощью SEM. Микрочастицы с НРМС-валсартаном представляют собой сферы со средним размером, составляющим  $6,1 \text{ мкм} (\pm 3,3)$ . Они представлены на фиг. 6.

Для того чтобы исследовать морфологию лекарственного средства внутри микрочастицы НРМС, полимер растворяли в холодной деионизированной воде, и морфологию лекарственного средства изучают с помощью ТЕМ. Лекарственное средство демонстрирует частицы субмикронного размера иглообразной формы, которые представлены на фиг. 7.

Полученные инкапсулированные частицы валсартана применяют для производства конечного продукта посредством применения традиционных фармацевтических методик.

**Пример 4. Микрочастицы с НРМС-валсартаном** (процентное содержание API в частице составляет 71% по массе)

В этом примере описано инкапсулирование валсартана в НРМС с применением электронебулайзера, причем процентное содержание API в частице составляет 71% по массе.

#### *Получение эмульсии*

В этом случае применяли эмульсию типа «масло в воде» (O/W) с соотношением органическая фаза: водная фаза, составляющим 30:70. На первой стадии получают водную фазу эмульсии. Полимер в концентрации  $20 \text{ мг/мл}$  растворяли в холодной деионизированной воде.  $1 \text{ мг/мл}$  TEGO (*TEGO® SML сорбитановый сложный эфир жирной кислоты*) растворяют в этой смеси. Органическая фаза эмульсии состояла из  $120 \text{ мг/мл}$  валсартана в 85% этаноле. Органическую фазу медленно добавляют поверх водной фазы и перемешивают в диспергаторе ultraturrax в течение 5 минут при  $17000 \text{ об./мин.}$  с последующей ультразвуковой обработкой в течение 1 минуты для получения однородного распределения размера мицелл эмульсии. Во время перемешивания эмульсию поддерживают в холодной бане для предотвращения повышения температуры эмульсии.

#### *Процесс с использованием электронебулайзера*

После того как эмульсия была получена, ее немедленно применяли для образования микрочастиц с помощью электронебулайзера. Эмульсию вводят в сушильную камеру посредством оборудования для впрыскивания при скорости потока, составляющей

10 мл/мин. Это оборудование для впрыскивания имеет электронебулайзер для образования аэрозоля эмульсии и, следовательно, гарантирует достаточное испарение растворителя. Этот электронебулайзер функционирует при скорости потока сжатого воздуха, составляющей 10 л/мин., и при напряжении, составляющем 10 кВ. Капли аэрозоля высушивают с использованием 85 м<sup>3</sup>/час технологического воздуха в прямоточном режиме и при комнатной температуре. Высушенные микрочастицы собирают на циклоне.

#### *Характеристика частиц*

Морфологию полученных микрочастиц изучают с помощью SEM. Микрочастицы с НРМС-валсартаном представляют собой сферы со средним размером, составляющим 6,1 мкм ( $\pm 3,3$ ). Они представлены на фиг. 8.

Для того чтобы исследовать морфологию лекарственного средства внутри частиц, находящихся внутри микрочастицы НРМС, полимер растворяли в холодной деионизированной воде, и морфологию лекарственного средства изучают с помощью TEM. Лекарственное средство демонстрирует частицы субмикронного размера иглообразной формы, которые представлены на фиг. 9.

Полученные инкапсулированные частицы валсартана применяют для производства конечного продукта посредством применения традиционных фармацевтических методик.

**Пример 5. Микрочастицы с НРМС-абиратерона ацетатом** (процентное содержание АРІ в частице составляет 63% по массе)

В этом примере описано инкапсулирование абиратерона ацетата в НРМС с применением электронебулайзера, причем процентное содержание АРІ в частице составляет 63% по массе.

#### *Получение эмульсии*

Применяли эмульсию типа «масло в воде» (O/W) с соотношением органическая фаза: водная фаза, составляющим 30:70. На первой стадии получают водную фазу эмульсии. Полимер растворяют в холодной деионизированной воде в концентрации 20 мг/мл. 10 мг/мл TEGO (*TEGO® SML сорбитановый сложный эфир жирной кислоты*) растворяют в этой смеси. Органическая фаза эмульсии состояла из 120 мг/мл абиратерона ацетата в 85% этаноле. Органическую фазу медленно добавляют поверх водной фазы и перемешивают в диспергаторе ultraturrax в течение 5 минут при 17000 об./мин. с последующей ультразвуковой обработкой в течение 1 минуты для получения однородного распределения размера мицелл эмульсии. Во время перемешивания эмульсию поддерживают в холодной бане для предотвращения повышения температуры эмульсии.

#### *Процесс с использованием электронебулайзера*

После того как эмульсия была получена, ее немедленно применяли для образования микрочастиц с помощью электронебулайзера. Эмульсию вводят в сушильную камеру посредством оборудования для впрыскивания при скорости потока, составляющей 10 мл/мин. Это оборудование для впрыскивания имеет электронебулайзер для образования аэрозоля эмульсии и, следовательно, гарантирует достаточное испарение растворителя. Этот электронебулайзер функционирует при скорости потока сжатого воздуха, составляющей 10 л/мин., и при напряжении, составляющем 10 кВ. Капли аэрозоля высушивают с использованием 85 м<sup>3</sup>/час технологического воздуха в прямоточном режиме и при комнатной температуре. Высушенные микрочастицы собирают на циклоне.

#### *Конечный продукт*

Таблетку составляли в виде одной лекарственной формы для проглатывания, которая является биологически эквивалентной двум 500 мг таблеткам препарата сравнения Zytiga® или четырем 250 мг таблеткам Zytiga®. Меньшие дозировки можно получить с применением пропорционального состава для таблеток абиратерона ацетата, полученных с помощью технологии, описанной в настоящем изобретении.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Фармацевтический состав, характеризующийся тем, что он содержит:

по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент (API), имеющий низкую растворимость в воде, или его фармацевтически приемлемую соль в форме частиц размером от 1 до 800 нм, причем указанные частицы инкапсулированы в крупную микрочастицу размером от 1 до 100 мкм, образованную матрицей, содержащей по меньшей мере вспомогательное вещество, при этом активный фармацевтический ингредиент, имеющий низкую растворимость в воде, является выбранным из группы классов II и IV согласно биофармацевтической классификационной системе.

2. Фармацевтический состав по п. 2, в котором активный фармацевтический ингредиент является выбранным из перечня, содержащего: абиратерон, альбендазол, акситиниб, атоваквон, ацетазоламид, аторвастатин кальция, амфотерицин, ацеклофенак, бетаметазон, кандесартан цилексетил, карбамазепин, карисопродол, цефиксим, церитиниб, кризотиниб, целекоксиб, цефалексин, клопидогрел, цефуроксим аксетил, даназол, дапсон, диклофенак, дронабинол, этодолак, этопозид, эзетимиб, фенофибрат, фелодипин, фуросемид, гризеофульвин, ирбесартан, итраконазол, ибупрофен, валсартан, ритонавир, паклитаксел, нилотиниб, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, симвастатин, ламотригин, лансопризол, кетоназол, троглитазон, нимесулид, лоратадин, пробукол, убихинон, кетопрофен, тинидазол, месаламин, метаксалон, лоперамид, метилфенидат, метилпреднизолон, микофенолат, набуметон, нелфинавир мезилат, пиоглотазон-HCl, пироксикам, рифабутин, рифампин, рисперидон, ритонавир, тадалафил, такролимус, телмисартан, витамин D, варденафил, триамцинолон ацетонид, офлоксацин, невирапин или их комбинации.

3. Фармацевтический состав по п. 1 или п. 2 содержит по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, имеющий низкую растворимость в воде, или его фармацевтически приемлемую соль в форме частиц размером от 1 до 500 нм, причем указанные частицы инкапсулированы в крупную микрочастицу размером от 1 до 20 мкм, образованную матрицей, содержащей по меньшей мере вспомогательное вещество.

4. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, в котором каждая микрочастица, инкапсулирующая API или его фармацевтически приемлемую соль, содержит 20-85% по массе API или его фармацевтически приемлемой соли и 15-80% по массе одного или нескольких вспомогательных веществ.

5. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-4, содержащий:

- а) 10-85% по массе микрочастиц, инкапсулирующих АРІ или его фармацевтически приемлемую соль;
- б) 15-90% по массе дополнительных вспомогательных веществ.

6. Фармацевтический состав по любому из пп. 1-5, в котором вспомогательные вещества являются выбранными из разбавителей, связующих средств, смазывающих средств, разрыхлителей, веществ, способствующих скольжению, поверхностно-активных веществ, загустителей или их комбинаций.

7. Фармацевтический состав по п. 6, в котором вспомогательные вещества содержат по меньшей мере один разрыхлитель, выбранный из натурального, модифицированного или предварительно клейстеризованного крахмала, кросповидона, кроскармеллозы натрия, крахмалгликолята натрия, гидроксипропилцеллюлозы с низкой степенью замещения, шипучих распадающихся систем или любой их комбинации.

8. Фармацевтический состав по любому из пп. 6-7, в котором вспомогательные вещества содержат по меньшей мере одно связующее средство, выбранное из: крахмала, предварительно клейстеризованного крахмала, поливинилпирролидона, коповидона, производных целлюлозы, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза, или любой их комбинации.

9. Фармацевтический состав по любому из пп. 6-8, в котором вспомогательные вещества содержат по меньшей мере один разбавитель, выбранный из: крахмала, микрокристаллической целлюлозы, лактозы, ксилита, маннита, мальтозы, полиолов, фруктозы, гуаровой камеди, сорбита, гидроксида магния, фосфата дикальция или любой их комбинации.

10. Фармацевтический состав по любому из пп. 6-9, причем вспомогательные вещества содержат по меньшей мере одно смазывающее средство, выбранное из: стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, талька, стеарилфумарата натрия или любой их комбинации.

11. Фармацевтический состав по любому из пп. 6-10, причем вспомогательные вещества содержат по меньшей мере одно вещество, способствующее скольжению, выбранное из: коллоидного диоксида кремния, силикагеля, осажденного диоксида кремния, талька или любой их комбинации.

12. Способ получения субмикронных частиц от 1 до 800 нм по меньшей мере одного активного фармацевтического ингредиента или его фармацевтически приемлемой соли,

инкапсулированных в микрочастицы от 1 до 100 мкм, содержащие вспомогательные вещества, характеризующийся тем, что его осуществляют в установке, содержащей:

- блок впрыскивания, который предпочтительно представляет собой небулайзер или электронебулайзер,
- сушильный блок, который расположен после блока впрыскивания, и
- блок сбора, расположенный после сушильного блока;

причем способ предусматривает следующие стадии:

a) приготовление эмульсии, содержащей:

- по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент или его фармацевтически приемлемую соль, подлежащие инкапсулированию,
- одно или несколько вспомогательных веществ;
- по меньшей мере два несмешивающихся или частично смешивающихся растворителя или два смешивающихся растворителя, которые при солюбилизации АРІ или вспомогательных веществ становятся несмешивающимися или частично смешивающимися,

b) образование капель из раствора, полученного на стадии (a), в присутствии потока впрыскиваемого газа;

c) высушивание капель, полученных на стадии (b), в сушильном блоке при контролируемой температуре с получением микрочастиц; и

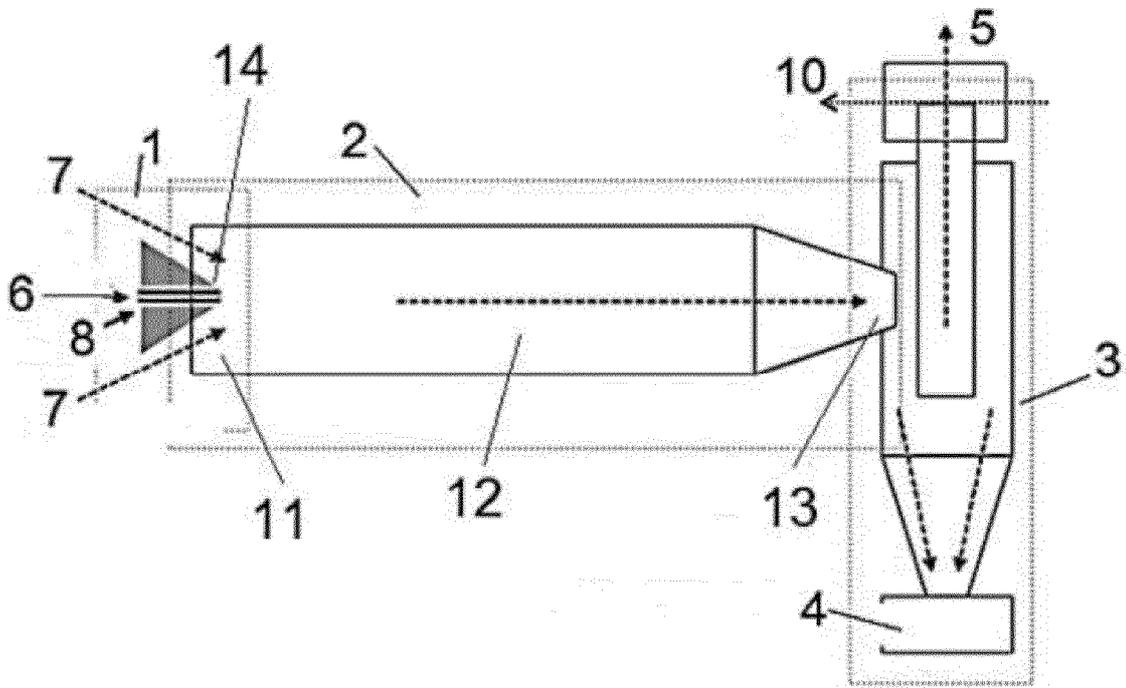
d) сбор микрочастиц, полученных на стадии (c), с помощью блока сбора.

13. Способ по п. 12, причем вспомогательное вещество, применяемое на стадии a), содержит поверхностно-активное вещество для стабилизации эмульсии.

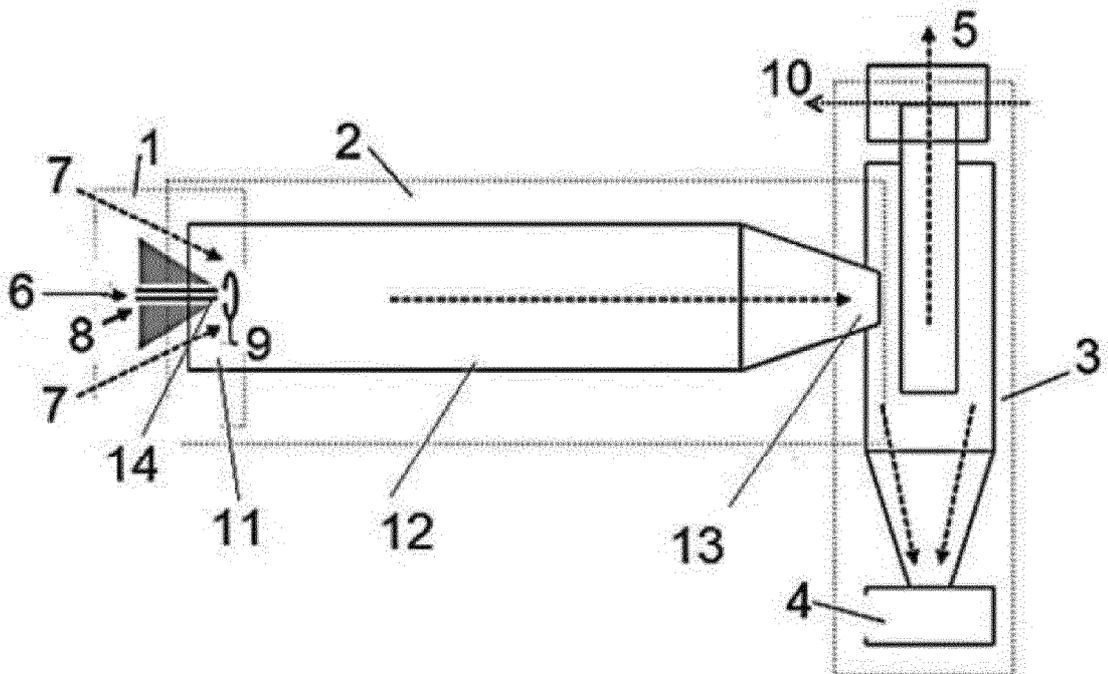
14. Способ по любому из пп. 12-13, причем растворители, применяемые на стадии a), являются выбранными из перечня, содержащего: воду, спирт, толуол, этилацетат, дихлорметан, хлороформ, диметилсульфоксид, диметилформамид, тетрагидрофуран, глубокие эвтектические растворители, природные глубокие эвтектические растворители и их комбинации.

15. Способ по любому из пп. 12-14, причем стадию c) осуществляют при температуре от 1 до 45°C.

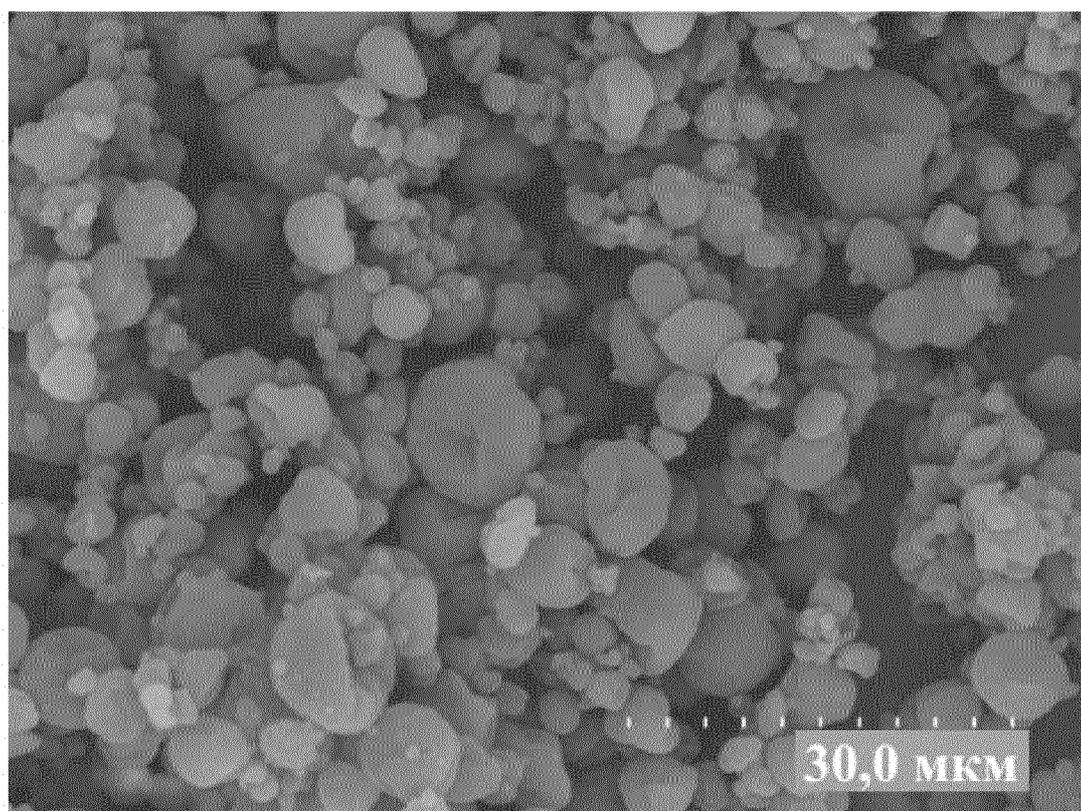
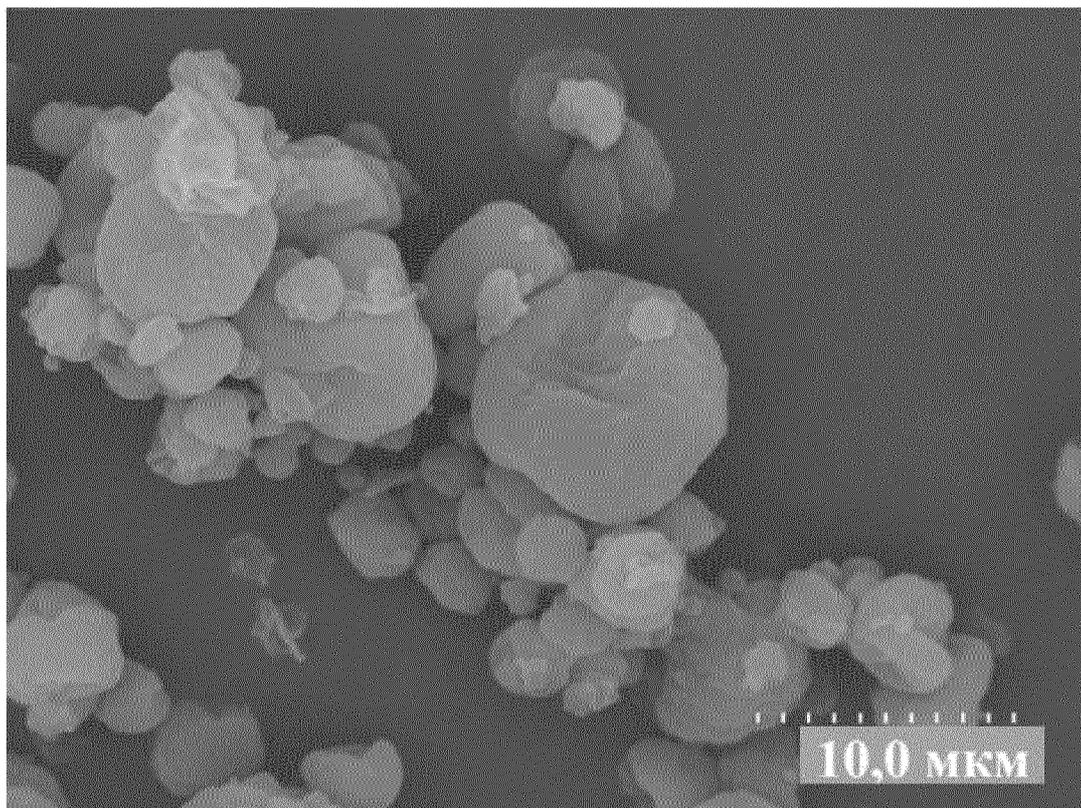
16. Способ по любому из пп. 12-15, причем стадию b) образования капель осуществляют посредством подачи напряжения от 0,1 кВ до 500 кВ в раствор и поток впрыскиваемого газа на выпуске из блока впрыскивания.



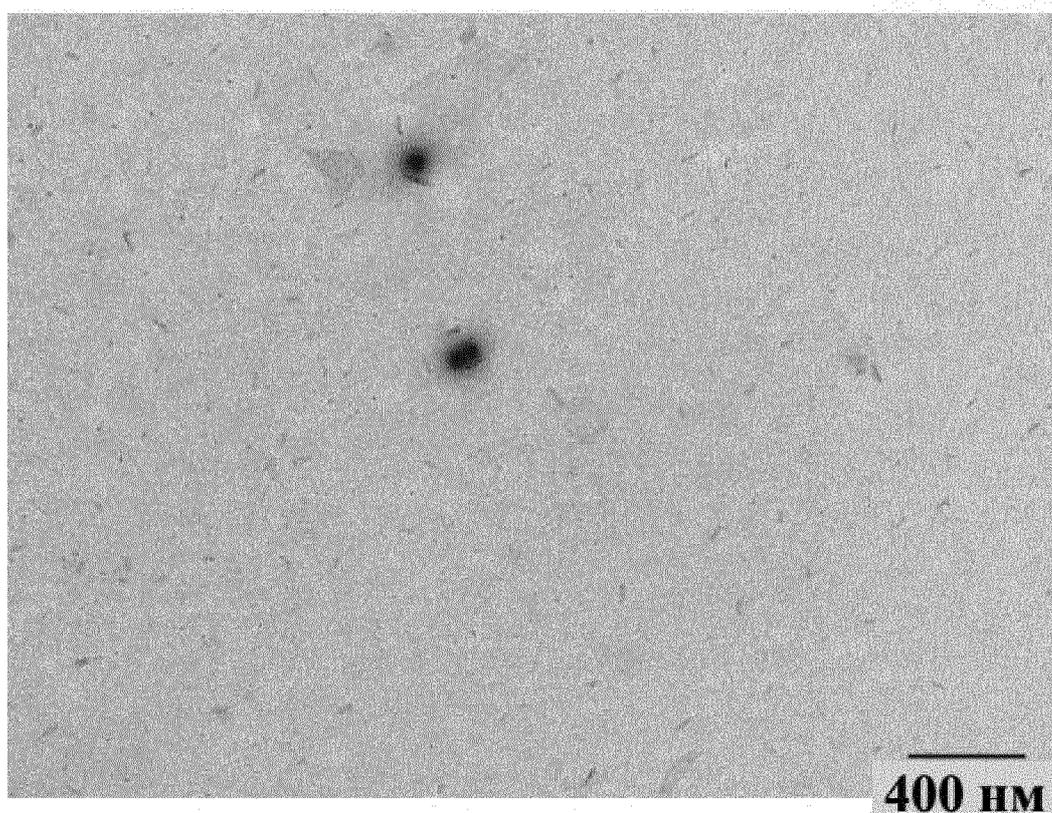
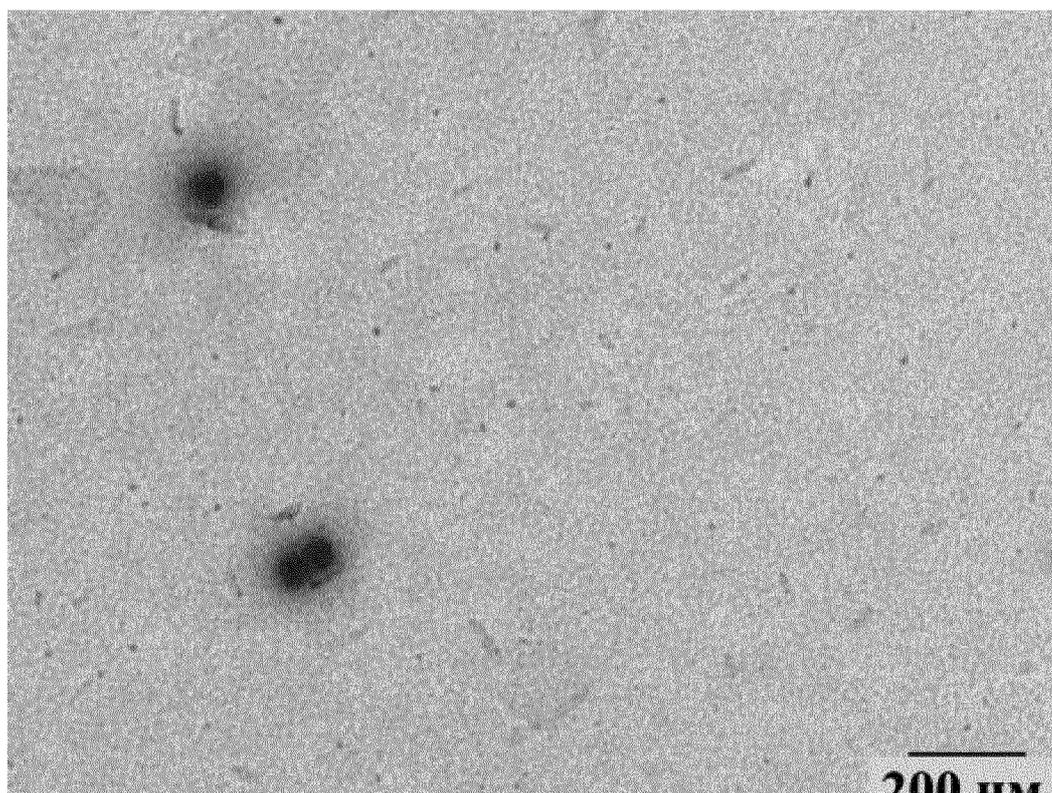
**Фиг. 1а**



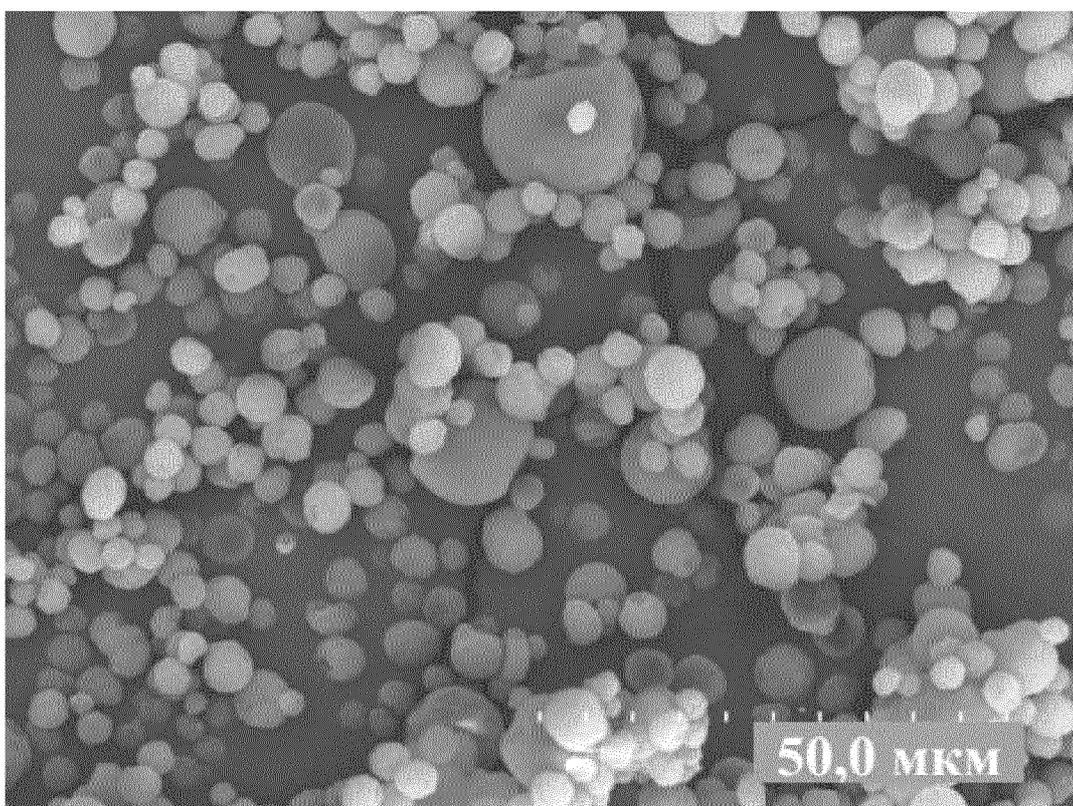
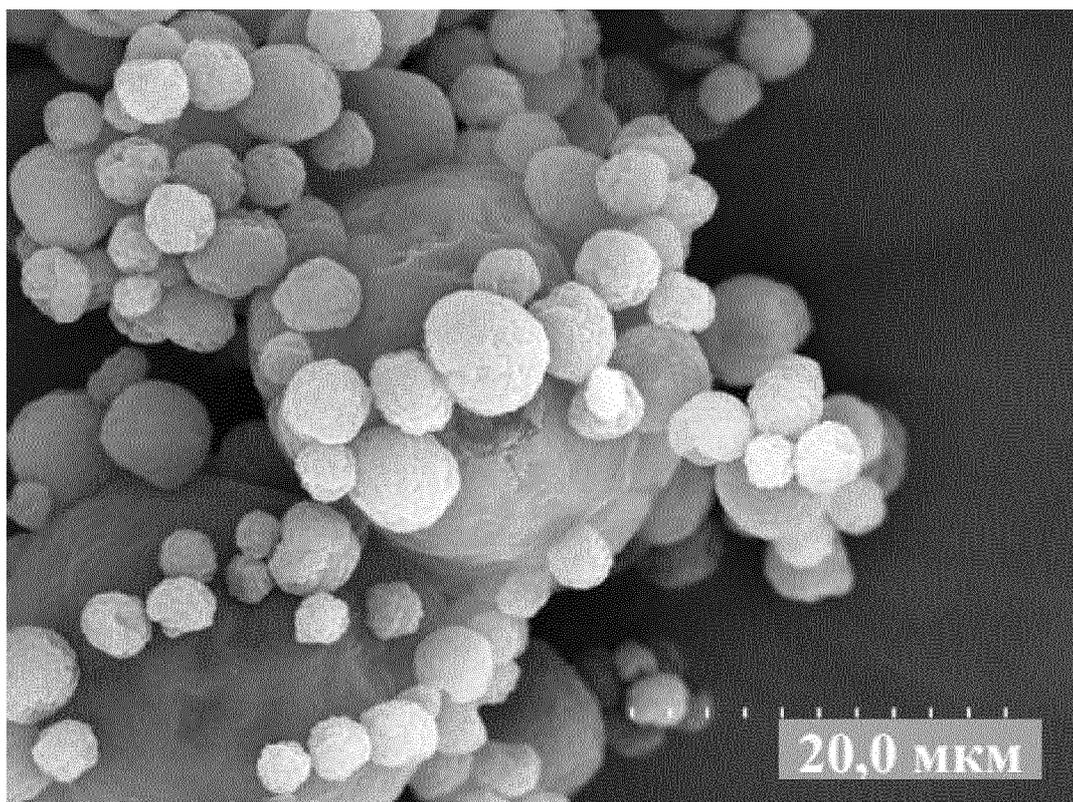
**Фиг. 1б**



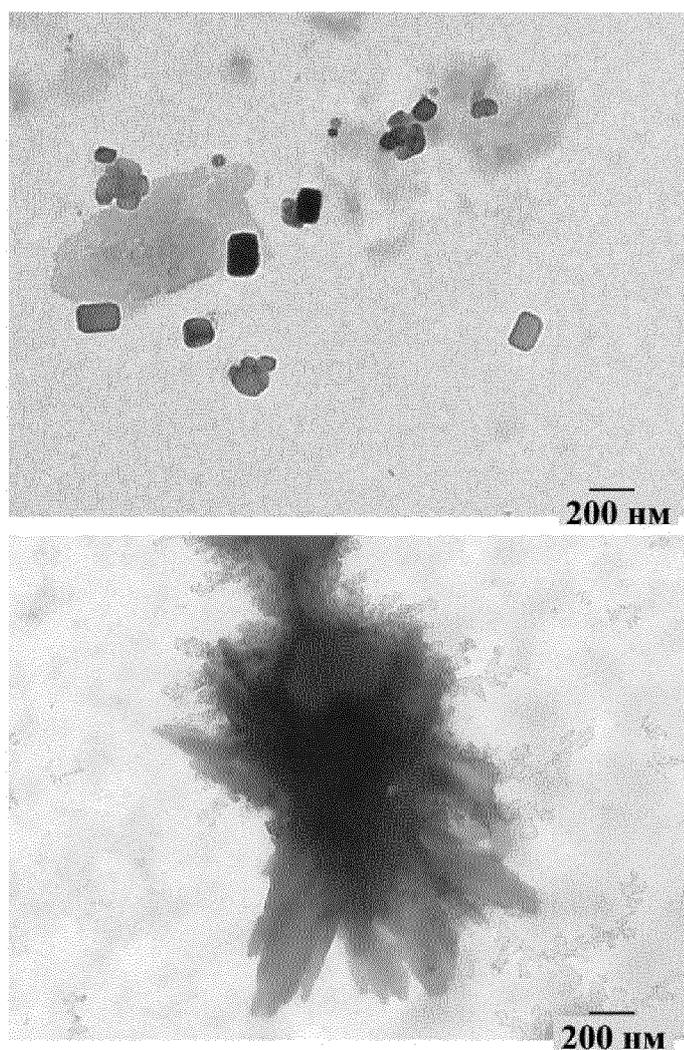
**Фиг. 2**



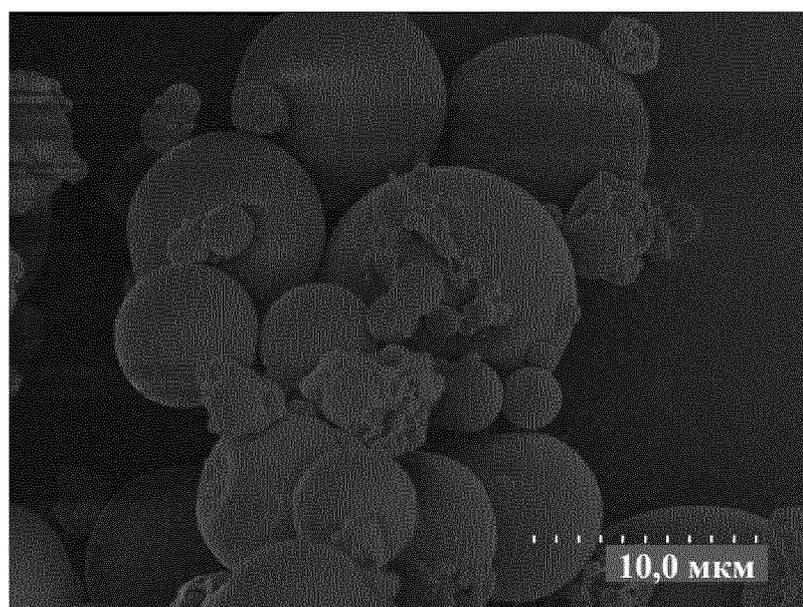
**ФИГ. 3**



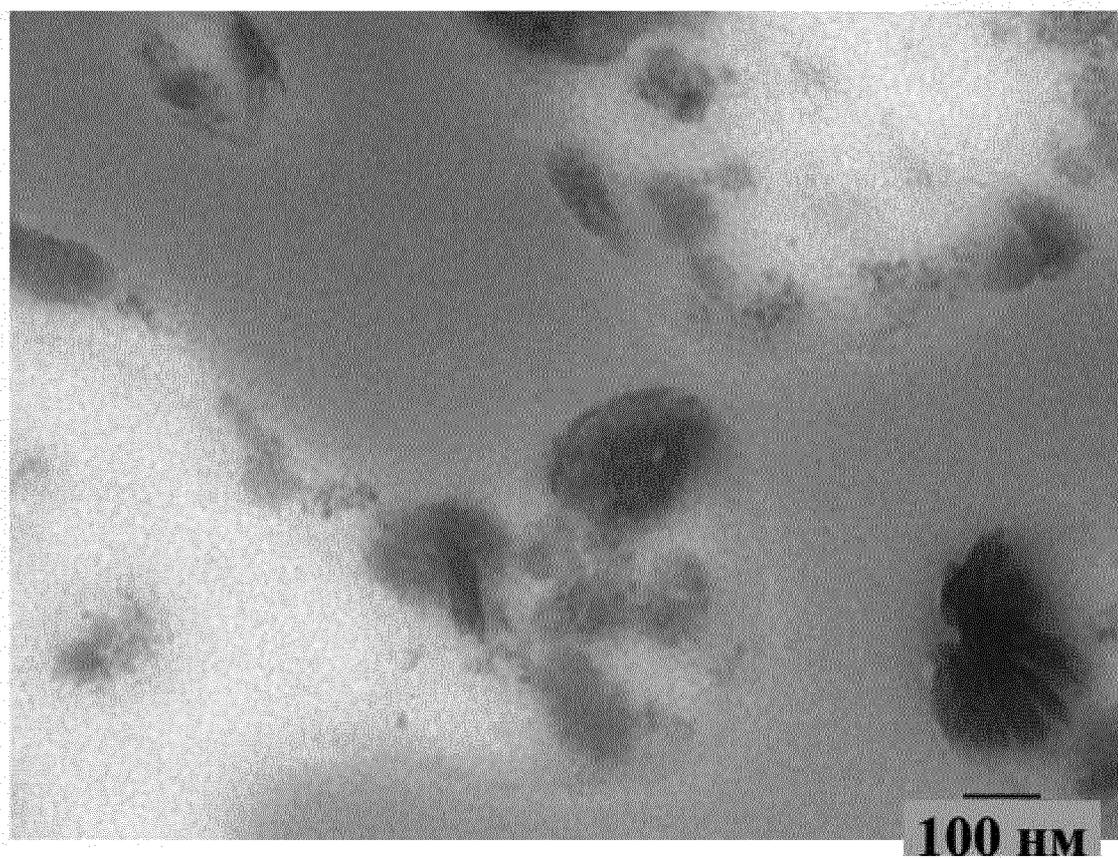
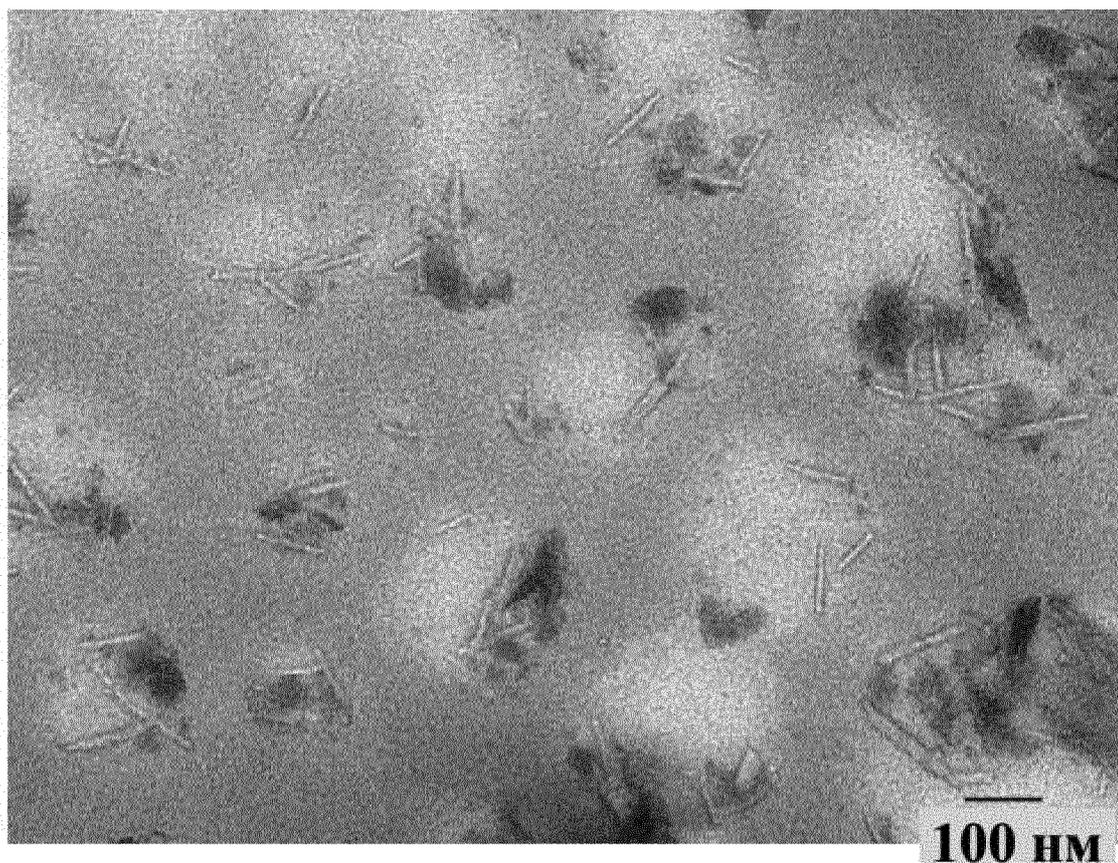
**ФИГ. 4**



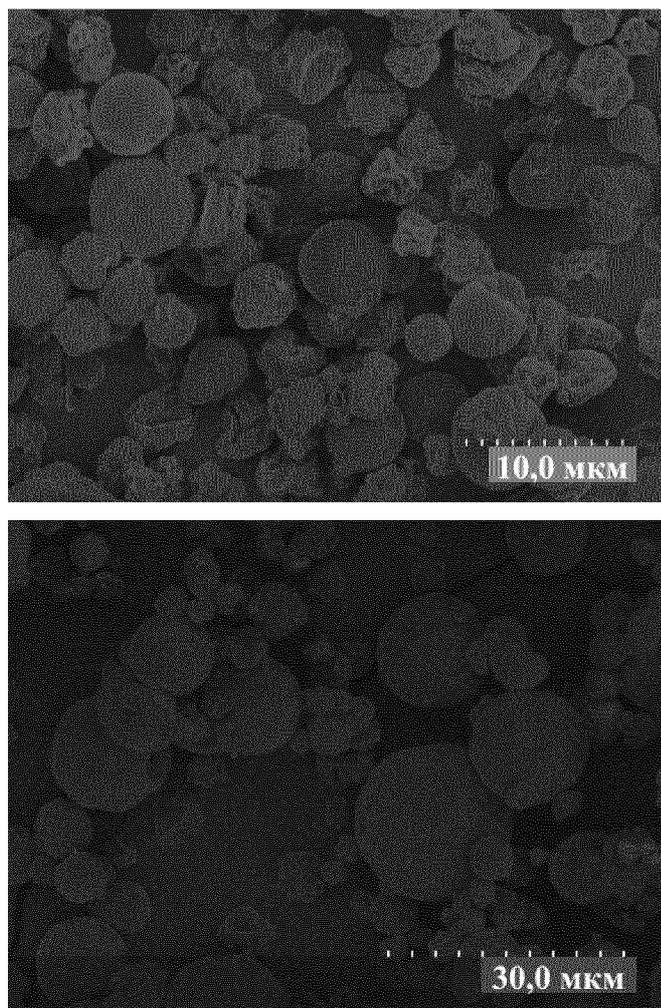
**ФИГ. 5**



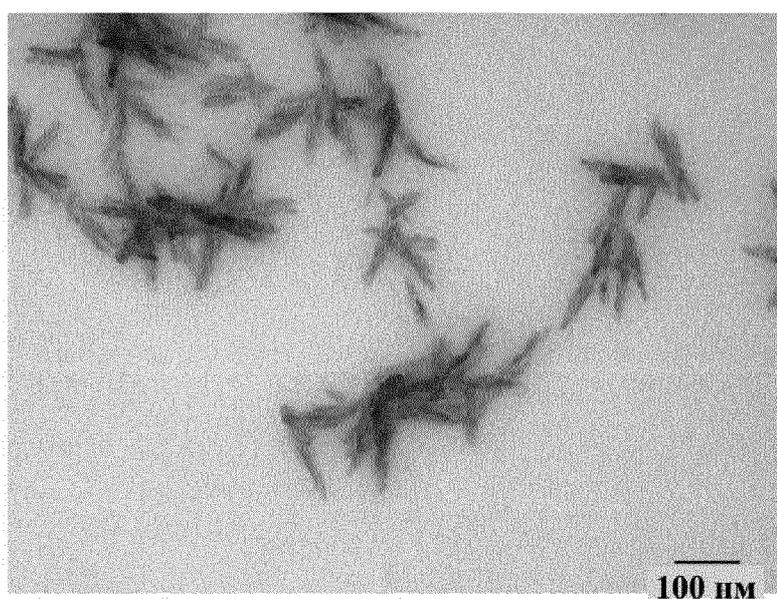
**ФИГ. 6**



**Фиг. 7**



**Фиг. 8**



**Фиг. 9**