

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202193157** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.05.27

(51) Int. Cl. *A61K 9/50* (2006.01)
A61K 38/54 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.09.03

(54) **МИКРОГРАНУЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ПАНКРЕАТИН**

(31) **2019128267**

(72) Изобретатель:

(32) **2019.09.09**

**Цветков Артем Сергеевич, Севедин
Павел Валерьевич (RU)**

(33) **RU**

(86) **PCT/RU2020/000464**

(74) Представитель:

(87) **WO 2021/061009 2021.04.01**

Ермолаев А.И. (RU)

(71) Заявитель:

**АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
"АВВА РУС" (RU)**

(57) Изобретение относится к фармацевтической композиции в виде ядра микрогранулы, содержащей панкреатин, цетиловый спирт, Полоксамер 407 в заданных количествах, способу ее получения, а также получению микрогранул с нанесенным кишечнорастворимым покрытием на водной основе. Причем полученная пероральная дозированная форма не содержит остаточных количеств ацетона. Технический результат заключается в достижении более высокой стабильности ядра и соответственно микрогранулы с кишечнорастворимым покрытием, с сохранением хорошей растворимости микрогранулы, содержащей кишечнорастворимое покрытие, что позволяет применять заявленные микрогранулы панкреатина для приготовления безопасных и нетоксичных лекарственных средств, предназначенных для лечения нарушений пищеварения.

A1

202193157

202193157

A1

МИКРОГРАНУЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ПАНКРЕАТИН

Описание

Изобретение относится к области медицины и касается ферментного препарата на основе панкреатина в пероральной дозированной форме в виде микрогранул, имеющих кишечнорастворимое покрытие.

Наиболее подробно настоящее изобретение описывает фармацевтическую композицию, которую получают в виде ядра микрогранул, содержащую панкреатин, цетиловый спирт и полоксамер 407 в фармацевтически эффективных количествах.

Изобретение относится к способу получения указанной фармацевтической композиции, а также к получению микрогранул на основе фармацевтической композиции, покрытых кишечнорастворимым покрытием на водной основе.

Микрогранулы, покрытые энтеросолюбильной оболочкой, получают способом согласно изобретению и применяют в качестве лекарственного средства, предназначенного для лечения при заместительной терапии экзокринной (ферментной) недостаточности поджелудочной железы у детей и взрослых, обусловленной снижением ферментной активности поджелудочной железы вследствие нарушения продукции, регуляции секреции, доставки панкреатических ферментов или повышенного их разрушения в просвете кишечника, что вызвано разнообразными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, наиболее встречающийся при муковисцидозе, хроническом панкреатите, после операции на поджелудочной железе, после гастрэктомии; раке поджелудочной железы; частичной резекции желудка (например, Бильрот II).

Уровень техники

Известно, что панкреатин является смесью различных физиологически активных пищеварительных ферментов, таких как липаза, амилаза и протеаза. Панкреатические липазы, амилазы и протеазы являются активными добавками пищеварительного фермента при лечении различных патологических состояний, таких как панкреатическая экзокринная недостаточность.

Пищеварительный фермент представляет собой панкреатический фермент и относится к любому из типов ферментов, присутствующих в панкреатическом секрете, например, амилазе, липазе, протеазе, или их смесям, или к любому экстракту панкреатического происхождения, имеющему ферментативную активность, такому как панкреатин. Классы пищеварительных ферментов, подходящих для применения по настоящему изобретению, по меньшей мере могут включать липазы, амилазы и протеазы.

Панкреатин или пищеварительные ферменты обычно производятся в форме таблеток, капсул или гранул, которые должны удовлетворять ряду требований к лекарственным средствам. Среди них есть такие требования, согласно которым, таблетки, капсулы или гранулы, должны предохранять содержащиеся в них ферменты от деградации при прохождении в желудке при $pH=1,0$ и в верхнем отделе кишечника при $pH=5,0$ или $pH=6$, а также растворяться при попадании в тонкий кишечник при $pH=6,0$, высвобождая активные ферменты в требуемом количестве и быть безопасными для применения у пациентов, в частности не быть токсичными.

Сохранение активности ферментов при попадании в желудок и быстрое высвобождение в кишечнике, в частности стабильность и растворимость, являются важными характеристиками для препарата. В ходе множества исследований было установлено, что гранулы, микрогранулы или например пеллеты являются наиболее эффективными формами доставки ферментов в кишечник.

Известно множество способов производства гранул или пеллет, которые включают стадии: приготовление экструдированной смеси, проведение экструзии ядер пеллет, сушка полученных ядер пеллет, нанесение энтеросолюбильного покрытия и сушка пеллет.

Так например в Европейском патенте EP 0583726 описаны пеллеты панкреатина с энтеросолюбильным покрытием, содержащие 65-85 масс.%, прежде всего 75-80 мас.% панкреатина, объемная плотность которых составляет от 0,6 г/мл до 0,85 г/мл, и в основном, содержащие панкреатин, полиэтиленгликоль 4000 и парафин низкой вязкости, содержащие на 100 мас. част. панкреатина: 15-50 масс.част., прежде всего 20-30 мас. част., полиэтиленгликоля 4000 и 1,5-5, прежде всего 2-3 мас. част., парафина низкой вязкости, характеризующиеся сферической или эллипсоидной формой, при этом диаметр сферы или величина малой оси эллипса составляет от 0,7 до 1,4 мм, предпочтительно от 0,8 до 1,2 мм, и характеризующиеся распределением частиц по размерам, в котором, по крайней мере, 80 % микропеллет панкреатина характеризуется отношением малой оси эллипса к большой оси эллипса в интервале от 1:1 до 1:2.

Недостатком указанных ферментных препаратов является наличие в ингредиентном составе парафина низкой вязкости и минерального, в частности вазелинового масла, что является критичным, поскольку в настоящее время не рекомендуется назначать минеральные масла беременным женщинам или младенцам.

В патенте RU 2440101C2 описывается фармацевтическая композиция, содержащая пероральную дозированную форму панкреатина и энтеросолюбильное покрытие, которое включает пленкообразующий агент, пластификатор в виде цетилового спирта и триэтилацitrата и по меньшей мере один препятствующий прилипанию агент.

Наиболее близким по технической сущности является патент RU 2408364 C2, который описывает способ получения и применения ядер микропеллет панкреатина. Также описывается энтеросолюбильное покрытие микропеллет панкреатина, состоящее из пленкообразующего агента и пластификатора.

Известным способом можно получить ядра микропеллет панкреатина, которые содержат от 70 до 90 мас.% панкреатина, от 10 до 30 мас.% по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого связывающего агента и до 5 мас.% по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого инертного наполнителя.

Недостатками данного способа получения является наличие следов ацетона в получаемых микропеллетах, а также недостаточная устойчивость ферментов при условиях pH=1-6.

Наличие остаточных количеств ацетона в составе, полученных по описанному выше способу микропеллет панкреатина, делает данный продукт небезопасным для пациента, т.к. ацетон обладает 3-м классом токсичности, и может вызывать в организме повреждение некоторых органов (например, кожи и легких). Не смотря на то, что количество остаточного ацетона в составе таких микропеллет небольшое, тем не менее длительное или даже пожизненное многократное (в течение дня) применение этих микропеллет при лечении ряда заболеваний, особенно муковисцидоза, может привести к дополнительным угрозам здоровью пациентов.

Таким образом задачей настоящего изобретения являлось создание новой фармацевтической композиции для получения ферментного препарата, содержащего панкреатин, в виде пероральной дозированной формы микрогранул, обладающих низкой токсичностью, т.е. без остаточных количеств ацетона, высокой стабильностью и растворимостью без ограничений использования по отношению ко всем возрастным и специфическим группам пациентов, благодаря качественному и количественному составу ингредиентов в виде пероральной дозированной формы с кишечнорастворимым покрытием.

Одним из вариантов осуществления изобретения, раскрытом в настоящем описании, является пероральная дозированная форма виде микрогранул, содержащая панкреатин, с кишечнорастворимым покрытием.

Поставленная задача решалась за счет нового состава ядра микрогранулы, который содержит панкреатин, цетиловый спирт, Полосамер 407 в заданных количествах, нового способа получения таких ядер, а также получения самих микрогранул с нанесенным кишечнорастворимым покрытием на водной основе. Причем полученная пероральная дозированная форма не содержит остаточных количеств ацетона и синтетических масел.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В предпочтительном варианте осуществления изобретения более детально описывается пероральная дозированная форма, которая представляет собой ядро микрогранулы, предназначенная для приготовления лекарственного средства, необходимого для лечения нарушений пищеварения, связанного с панкреатической экзокринной недостаточностью, диспепсии, панкреатитом, муковисцидозом, диабетом типа I и/или диабетом типа II, которая содержит панкреатин в количестве от 95.6 до 98.0 масс.%, цетиловый спирт в количестве от 1.0 до 2.3 масс. %, Полоксамер 407 в количестве от 1.0 до 2.10 масс.%. При этом получаемые после стадии сферонизации ядра имеют следующий размер: d (диаметр ядра) = 1.0-1.2 мм, l (длина ядра) = 0.8-2.0 мм.

Полоксамер 407 представляет собой смесь блок-сополимеров полиоксиэтилена и полиоксипропилена.

Также настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции, суть которого заключается в получении связующего агента, необходимого для формирования ядра микрогранулы. В частности в первую очередь осуществляют приготовление смеси связующего агента, состоящего из трех компонентов: этилового спирта, цетилового спирта, Полоксамера 407, в следующих соотношениях компонентов смеси в интервале от 1:0,11:0,11 до 1:0,13:0,13, при соблюдении определенных технологических условий, в частности при поддержании температуры процесса в диапазоне от 40 до 45⁰С. Панкреатин перемешивают с полученной смесью связующего агента в присутствии растворителя, в частности этилового спирта в заданных оптимальных количествах. При этом в предпочтительном варианте выполнения данного способа стадии получения фармацевтической композиции проводят в строго установленной последовательности, которая подразумевает добавление в панкреатин этилового спирта в эффективных количествах с последующим введением в систему предварительно полученного трехкомпонентного связующего агента.

После получения однородной смеси осуществляют формование и сферонизацию ядер микрогранул в присутствии этилового спирта. Далее проводят сушку ядер микрогранул, в ходе которой происходит удаление этилового спирта, причем температурный режим поддерживают 34⁰С. Микрогранулу панкреатина получают путем нанесения раствора кишечнорастворимого покрытия на ядро.

В одном из вариантов выполнения изобретения кишечнорастворимое покрытие содержит воду, макрогол 4000, тальк, симетикон в виде эмульсии, суспензию

метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер в соотношении 1:1. Фармацевтическая композиция и/или микрогранулы применяются в дозированной форме, пригодной для перорального введения с возможностью приготовления лекарственного средства, которое предназначено для лечения нарушений пищеварения, связанного с панкреатической экзокринной недостаточностью, диспепсии, панкреатитом, муковисцидозом, диабетом типа I и/или диабетом типа II.

Неожиданно было обнаружено, что соотношения компонентов, входящих в состав вышеуказанного связующего агента и температурный режим, позволяют получить связующий агент с высокой однородностью, которая в свою очередь влияет на устойчивость, т.е. стабильность получаемой микрогранулы, содержащей панкреатин. Также перемешивание панкреатина с этиловым спиртом в строгой последовательности, согласно которой сначала берут панкреатин затем добавляют этиловый спирт, после чего вводят в систему трехкомпонентный связующий агент, приводит к однородности получаемой суспензии. Было установлено, что постепенное (дискретное) введение связующего агента в ходе приготовления суспензии приводит к высокой однородности суспензии.

Кроме того, использование цетилового спирта в качестве связующего вещества по функциональному назначению, являясь жирным спиртом, способствует уплотнению при формировании ядра микрогранулы и повышает адгезию между частицами.

Введение Полоксамера 407, который выполняет функцию связующего вещества и солюбилизующего агента, тем самым упрочняет ядро микрогранулы панкреатина и повышает растворение активного фармацевтического ингредиента, т.е. панкреатина.

Результаты исследований, которые приведены ниже, показали, что заявленное изобретение позволяет получать микрогранулы панкреатина с высокой устойчивостью к действию желудочного сока при $pH=1,0$, а также к их достаточно быстрому растворению при $pH=6,0$ в течение не более 30 мин.

Кишечнорастворимое покрытие наносят на пероральную дозированную форму лекарственного средства, содержащего панкреатин, которую необходимо доставить в желудочно-кишечный тракт в область, где значение pH больше чем в желудке.

Заявленный в настоящем изобретении состав кишечнорастворимого покрытия выполнен на водной основе, что в свою очередь обеспечивает хорошие показатели растворимости при $pH=6,0$, без потери ферментативной активности ядра микрогранулы, и отсутствие токсичности по сравнению, например с ферментативными препаратами, где присутствуют остатки ацетона.

Согласно данному изобретению, неожиданно было установлено, что ядра микрогранул панкреатина, которые приготовлены согласно заявленному способу, являются подходящими для нанесения кишечнорастворимого покрытия и обладают высокой стабильностью с сохранением ферментативной активности. Также было установлено, что способ получения ядер микрогранул, описанный в изобретении, является более эффективным с точки зрения безопасности используемых компонентов по сравнению с другими известными способами. В частности, предлагаемое кишечнорастворимое покрытие ядер микрогранул панкреатина, в отличие от других известных составов кишечнорастворимых покрытий, не содержит органического растворителя такого как ацетон, обладающего токсичностью. Неожиданно было установлено, что состав кишечнорастворимого покрытия на водной основе не уступает по своим свойствам составу кишечнорастворимого покрытия на основе ацетона. В дальнейшем, покрытие микрогранул панкреатина кишечнорастворимым покрытием на водной основе благоприятно сказывается на стабильности препарата. Стабильность ядер микрогранул панкреатина при хранении достигает высокого показателя за счет использования в составе ядра цетилового спирта и полоксамера 407 в заданных соотношениях.

Согласно изобретению неожиданно было установлено, что фармацевтическая композиция, входящая в состав ядра микрогранулы с кишечнорастворимым покрытием, содержащим воду, макрогол 4000, тальк, симетикон в виде эмульсии, суспензию метакриловой кислоты и этилакрилата, является стабильной в кислой среде желудка (при $pH=1.0$), а также в верхнем отделе кишечника (при $pH=6.0$).

В еще одном варианте выполнения изобретения кишечнорастворимое покрытие микрогранулы может представлять собой покрытие на водной основе, в частности содержит воду, триэтилцитрат, тальк, симетикон, смесь метакриловой кислоты и этилакрилата в фармацевтически эффективных количествах.

Для получения пероральной дозированной формы лекарственного препарата проводят формование и сферонизацию микрогранул из полученной смеси в присутствии этилового спирта, с последующей сушкой ядер при условиях, обеспечивающих удаление используемого этанола. Формование представляет собой процесс экструзии полученной смеси панкреатина и связующего агента. По предлагаемому изобретению оптимальная температура сушки сформованных ядер панкреатина поддерживают около 34°C. Такой температурный режим позволяет обеспечить лучшую сохранность ферментных составляющих.

Также изобретение относится к способу получения микрогранул, содержащих панкреатин, покрытых кишечнорастворимым покрытием, содержащим воду, триэтилацетат, тальк, симетикон, смесь метакриловой кислоты и этилактилата в фармацевтически приемлемых количествах. Микрогранулы также не содержат остаточных количеств ацетона.

Заявленное изобретение позволяет получать микрогранулы панкреатина с высокой устойчивостью к действию желудочного сока при pH=1.0, а также быстрым растворением при pH 6,0 в течение не более 30 мин.

Неожиданно было установлено, что состав кишечнорастворимого покрытия на водной основе не уступает по своим свойствам составу кишечнорастворимого покрытия на основе ацетона. Таким образом полученная заявленным способом микрогранула панкреатина содержит кишечно-растворимое покрытие, содержащее воду, триэтилцитрат, тальк, симетикон, смесь метакриловой кислоты и этилакрилата. В дальнейшем, покрытие микрогранул панкреатина кишечно-растворимым покрытием на водной основе благоприятно сказывается на стабильности препарата. Стабильность ядер микрогранул панкреатина при хранении достигает высокого показателя.

При нанесении кишечнорастворимого покрытия на микрогранулы, как описано в настоящем изобретении, в качестве основного растворителя использовали воду. Это можно объяснить следующими причинами: отсутствие риска влияния таких опасных факторов, как токсическое воздействие паров, взрыво- и пожароопасность; невзрывозащищенное оборудование и менее дорогие непожароопасные помещения;

отсутствие необходимости исследования на присутствие в препарате остаточных растворителей, соответственно отсутствие токсичности.

Таким образом в предлагаемом изобретении получают оптимальное соотношение основных компонентов ядра микрогранулы и определенная последовательность введения связующего агента, что приводит к получению фармацевтической композиции, которая позволяет пищеварительному ферменту панкреатину находиться в стабильном состоянии, обеспечивая эффективное высвобождение в кишечнике с минимальной потерей активности при типичных условиях хранения.

В результате достигаемый в настоящем изобретении технический результат заключается в достижении более высокой стабильности ядра и соответственно микрогранулы с кишечнорастворимым покрытием, с сохранением хорошей растворимости микрогранулы, содержащей энтеросолюбильное покрытие, что позволяет применять заявленные микрогранулы панкреатина для приготовления безопасных и нетоксичных лекарственных средств, предназначенных для лечения нарушений пищеварения, обусловленного панкреатической экзокринной недостаточностью, диспепсией, панкреатитом, диабетом типа I и/или типа II. Технологические условия способа получения ядра и микрогранулы с энтеросолюбильным покрытием на водной основе позволяют достичь высокие показатели растворимости препарата, устойчивости при хранении без потери ферментативной активности, а также получить доступные с точки зрения безопасности применения для всех возрастных групп людей, нуждающихся в лечении нарушений пищеварения.

Испытания полученных таким способом микрогранул панкреатина показали, что сохраняется более значительное содержание липазы, по сравнению с другими известными микропеллетами панкреатина, в которых использованы другие связующие агенты.

Таким образом микрогранулы панкреатина, описанные в данном изобретении, обладают высокой устойчивостью по отношению к желудочному соку и защитной способностью, например, защитной способностью при pH=1 и/или pH= 6.

По предлагаемому изобретению, температура сушки микрогранул панкреатина поддерживали в диапазоне 35-50°C для обеспечения лучшей сохранности ферментных составляющих.

Осуществление изобретения

Пример 1 (согласно изобретению)

Пример иллюстрирует получение фармацевтической композиции, содержащей панкреатин в присутствии растворителя этилового спирта с возможностью получения ядер микрогранул.

Изначально готовят раствор связующего агента.

По одному варианту осуществления изобретения в производственную ёмкость, снабженную мешалкой и подогреваемой рубашкой при температуре от 40 до 45°C подают этиловый спирт. Далее при перемешивании добавляют цетиловый спирт (в порошке), полоксамер 407 (в порошке) при соотношении этиловый спирт : цетиловый спирт : полоксамер 407 1 : 0.11 : 0.11 соответственно. Таким образом получают трехкомпонентную смесь связующего агента.

По одному варианту осуществления изобретения в производственную ёмкость, снабженную мешалкой и подогреваемой рубашкой при температуре от 40 до 45°C подают этиловый спирт. Далее при перемешивании добавляют цетиловый спирт (в порошке), полоксамер 407 (в порошке) при соотношении этиловый спирт : цетиловый спирт : полоксамер 407 1 : 0.12 : 0.12 соответственно.

По другому варианту осуществления изобретения в производственную ёмкость, снабженную мешалкой и подогреваемой рубашкой при 40-45 °C подают этиловый спирт. Далее при перемешивании добавляют цетиловый спирт (в порошке), полоксамер 407 (в порошке) при соотношении этиловый спирт : цетиловый спирт : полоксамер 407 1:0.13:0.13 соответственно.

По одному варианту осуществления изобретения, в смеситель-гранулятор загружают панкреатин, затем добавляют этанол для улучшения смачиваемости, затем в увлажненную смесь загружают приготовленный связующий агент с учетом приведенных

выше соотношений, при температуре окружающей среды. После каждой подачи одного из компонентов смесь тщательно перемешивают. Указанная последовательная подача ингредиентов, в частности предварительное смешивание панкреатина с этиловым спиртом, обеспечивает равномерное растворение компонентов и более эффективное взаимодействие компонентов ядра микрогранул.

Полученную смесь загружают для экструзии с использованием фильер с размером отверстий 1.0 мм и с контролируемой температурой гранул 30°C. Образовавшиеся ядра диаметром от 1.0 до 1.2 мм, длиной 0.8-2.0 мм подают на стадию сферонизации, которая осуществляется в присутствии растворителя этилового спирта, с концентрацией 55-96 % масс., при соотношении панкреатина к этиловому спирту 1:0.38.

В ходе осуществления способа получают ядро микрогранулы, состав которого приведен в таблице.

Таблица 1

Состав ядра микрогранул, в масс.%							
1	Панкреатин	95.6	96.00	96.55	96.85	97.50	98.00
2	Цетиловый спирт	2.30	2.00	1.50	1.57	1.25	1.00
3	Полоксамер 407	2.10	2.00	1.95	1.57	1.25	1.00
Размеры ядра	Диаметр (Ø) ядер микрогранул, мм	1.00	1.00	1.20	1.10	1.15	1.10
	Длина (l) ядер микрогранул, мм	0.80	1.00	1.30	1.15	1.20	2.00

После сферонизации полученные ядра микрогранул подвергают сушке, которая осуществляется при температуре 34 °С, влажность 2-5 масс.%. Высушенные ядра подают для последующего нанесения раствора кишечнорастворимого покрытия.

Раствор кишечнорастворимого покрытия готовят смешением ингредиентов: вода, макрогол 4000, тальк, симетикон эмульсия 30 %, суспензия метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1) (дисперсия 30%) при соотношении 1:0.03:0.14:0.004:1.04. Нанесение приготовленного раствора на ядра микрогранул осуществляют распылением

на предварительно нагретые гранулы при 35°C при соотношении микрогранул к полученному раствору 1:1.57.

По завершении стадии нанесения раствора кишечнорастворимого покрытия, полученные микрогранулы сушат при поддержании температурного режима в интервале от 35°C до 50 °C.

Пример 2 (сравнительный по способу получения ядер микрогранул)

Способ получения ядер микрогранул панкреатина проводят по примеру 1 с той разницей, что в смеситель-гранулятор сначала загружают этанол и порционно подают панкреатин, а затем добавляют связующий агент при указанных в примере 1 соотношениях. После каждой подачи одного из компонентов смесь тщательно перемешивают в течение 15 минут.

Пример 3 (сравнительный по способу получения ядер микрогранул)

Способ получения ядер микрогранул панкреатина проводят по примеру 1 с той разницей, что приготовленную смесь панкреатина со связующим агентом загружают в бункер машины для формования. Суспензия гранулируется с использованием фильер с размером отверстий 1.0 мм с контролируемой температурой сушки ядер 28 °C.

Пример 4 (сравнительный по способу получения ядер микрогранул)

Способ получения ядер микрогранул панкреатина по примеру 1 с той разницей, что приготовленную смесь панкреатина со связующим агентом загружают в бункер машины для формования. Суспензия гранулируется с использованием фильер с размером отверстий 1.0 мм с контролируемой температурой сушки ядер 41°C.

Пример 5 (сравнительный по способу получения ядер микрогранул)

Способ получения ядер микрогранул панкреатина, по примеру 1 с той разницей, что приготовленную смесь панкреатина со связующим агентом загружают в бункер машины для формования. Суспензия гранулируется с использованием фильер с размером отверстий 1.0 мм с контролируемой температурой сушки ядер 38 °C.

Пример 6 (согласно изобретению)

Способ получения микрогранул панкреатина по примеру 1 с той разницей, что соотношение ингредиентов раствора кишечнорастворимого покрытия вода, макрогол 4000, тальк, симетикон эмульсия 30 %, суспензия метакриловой кислоты и этилакрилата сополимера (1:1) (дисперсия 30 %) находится в соотношении 1:0.03:0.16:0.004:1.03. Полученный раствор перемешивается в течение 15 мин.

Пример 7 (сравнительный с прототипом)

Способ получения микропеллет по прототипу, согласно которому в качестве растворителя при получении кишечнорастворимого покрытия использовали ацетон.

1. Приготовление микропеллет панкреатина:

1.59 кг панкреатина смешивали с 0.25 кг полиэтиленгликоля 4000 в смесителе, тщательно увлажняли с помощью 0.25 кг 2-пропанола. Полученную смесь формовали с внутренним диаметром 1.0 мм. При прессовании температура была ниже 50 °С. Полученные 1.46 кг панкреатина после формования, одинаковыми порциями направляли на стадию сферонизации для получения ядер микропеллет. При сферонизации прибавляли еще около 13.5 г 2-пропанола. После сушки при температуре в диапазоне от 35 до 50 °С в течение 12 ч микрогранулы панкреатина сортировали рассевом на ситах.

2. Нанесение кишечнорастворимого покрытия:

Раствор для нанесения покрытия готовили путем проводимого при перемешивании прибавления 231.4 г фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, 12.85 г триэтилцитрата, 4.89 г цетилового спирта и 5.55 г диметикона 1000 к 2000 г ацетона при комнатной температуре. На микропеллеты панкреатина путем распыления полученного раствора наносили покрытие до образования пленки. Температуру ядер микропеллет во время нанесения покрытия поддерживали в диапазоне от 37 до 43°С. Затем полученные микропеллеты сушили при температуре в диапазоне от 35 до 50°С в течение 12 ч.

Исследование микрогранул панкреатина, полученных согласно настоящему изобретению, на стабильность

Для полученных описанными способами ядер микрогранул панкреатина по примерам 1-7 проводили испытания для определения стабильности в условиях, имитирующих среду желудка при pH= 1.0 и среду верхнего отдела кишечника при pH= 6.0.

Определение количества действующего вещества, которое за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения из твердой дозированной лекарственной формы осуществляли биохимическим методом, в соответствии с общей фармакопейной статьей ГФ XIII ОФС 1.4.2.0014.15 "Растворение для твердых дозированных лекарственных форм" при рН=1.0 и рН=6.0.

Испытание «Растворение» осуществляется в две стадии.

1-я стадия (кислотная, т.е. рН=1.0) с использованием прибора типа «вращающаяся мешалка».

4 М раствор натрия гидроксида. 16,0 г натрия гидроксида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 80 мл воды, температура в интервале 37 ± 0.5 °С. После охлаждения раствора до комнатной температуры, доводят раствор до нужного объема, и перемешивают. Время проведения испытания 120 минут.

2-я стадия (щелочная, т.е. рН=6.0) с использованием прибора типа «лопастная мешалка». Фосфатный буферный раствор при рН= 6,0., в котором 2,0 г натрия хлорида и 9,2 г калия фосфата однозамещенного помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл и растворяют приблизительно в 950 мл воды. Значение рН раствора корректируют потенциометрически до 6.0 с помощью 4 М раствора натрия гидроксида, доводят раствор до нужного объема, температура 37 ± 0.5 °С. Процесс растворения продолжают в течение 30 мин.

Средние значения показателей, полученных в ходе испытания образцов при рН= 1.0 в течение 120 минут и при рН = 6.0 в течение 30 минут, приведены в таблицах 2-4 .

Характеристики стабильности при растворении в условиях, имитирующих среду желудка приготовленных образцов, приведены в виде выраженной в процентах остаточной липолитической активности после инкубации в пересчете на действительную липолитическую активность образцов, исследованных до инкубации.

Согласно вышеуказанной общей фармакопейной статье «растворение для твердых дозированных лекарственных форм» количество действующего вещества, высвободившегося в среду растворения при высвобождении в среде желудка, должно быть не более 10 % от заявленного содержания панкреатина; в среде верхнего отдела кишечника должно составлять не менее 75 % от заявленного содержания панкреатина.

Липолитическую активность определяли биохимическим методом, в сравнении со специфической активностью ферментов панкреатина стандартного образца. Липолитическая активность определяется сравнением скорости, с которой суспензия микрогранул панкреатина гидролизует субстрат эмульсии оливкового масла, со скоростью, с которой суспензия стандартного образца панкреатина (липаза) гидролизует тот же субстрат и в тех же условиях.

Сравнение показателей стабильности микрогранул панкреатина при растворении в условиях, имитирующих среду желудка и среду верхнего отдела кишечника состава по примеру 1 и по примеру 2.

Таблица 2

Стабильность микрогранул панкреатина при растворении в условиях, имитирующих среду желудка (при рН=1.0) и среду верхнего отдела кишечника (при рН=6.0)		
Образцы микрогранул, приготовленные по примерам изобретения	Стабильность образцов	
	при рН= 1.0, %	При рН=6.0, %
Ядро микрогранулы по примеру 1	4.6	93.7
Ядро микрогранулы по примеру 2	6.8	83.8

Результаты испытания теста «Растворение» свидетельствует о том, что устойчивость состава по примеру 1 к желудочному соку при рН=1.0 и рН=6.0 превосходит по устойчивости состав, полученный по примеру 2. Стабильность образцов при рН=1 должна быть не больше 10 % , что является контрольным вариантом.

В соответствии с общей фармакопейной статьей ГФ XIII, ОФС, 1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» количество действующего вещества, высвободившегося в среду растворения при высвобождении в среде желудка, должно быть не более 10 % от заявленного содержания панкреатина; в

среде верхнего отдела кишечника должно составлять не менее 75 % от заявленного содержания панкреатина.

Сравнение показателей стабильности микрогранул панкреатина при растворении в условиях, имитирующих среду желудка и среду верхнего отдела кишечника по примеру 3, 4 и 5.

Таблица 3

Стабильность микрогранул панкреатина при растворении в условиях, имитирующих среду желудка (pH = 1.0) и среду верхнего отдела кишечника (pH= 6.0)		
Образец	pH 1.0, %	pH 6.0, %
Ядро микрогранулы по примеру 3	6.1	87.3
Ядро микрогранулы по примеру 4	7.0	84.6
Ядро микрогранулы по примеру 5	6.4	89.5

Полученные результаты сравнения показателей стабильности микрогранул панкреатина при растворении в условиях, имитирующих среду желудка и среду верхнего отдела кишечника состава по примеру 3, 4 и 5, при сравнении разных температурных показателей сушки, очевидным образом показывают преимущество выбранной температуры сушки ядер микрогранул после сферонизации 34 °С.

Сравнение результатов испытаний устойчивости по отношению к желудочному соку при pH= 1.0 и pH=6.0 состава по примеру 1 и 2 с прототипом

Таблица 4

Стабильность микрогранул панкреатина при растворении в условиях, имитирующих среду желудка (pH= 1.0) и среду верхнего отдела кишечника (pH =6.0)		
---	--	--

Образец	pH 1.0,%	pH 6.0, %
Ядро микрогранул по примеру 1	4.6	93.7
Ядро микрогранул по примеру 2	6.8	83.8
Ядро микропеллет по прототипу	5.9	86.8

Результаты сравнения показателей стабильности микрогранул панкреатина при растворении в условиях, имитирующих среду желудка и среду верхнего отдела кишечника состава по примеру 1 и 2 в сравнении с составом прототипа показывают преимущества заявляемого способа получения фармацевтической композиции ядра микрогранулы.

Таким образом, установлено, что исследованные образцы микрогранул панкреатина обладают устойчивостью по отношению к желудочному соку (стабильностью) при pH= 1.0, составляющей не менее:

4.6 % (еще более предпочтительно) для образца, приготовленного по примеру 1;
7.0 % (предпочтительно) для образца, приготовленного по примеру 4;
6.8 % (предпочтительно) для образца, приготовленного по примеру 2;
6.4 % (более предпочтительно) для образца, приготовленного по примеру 5;
6.1 % (более предпочтительно) для образца, приготовленного по примеру 3;
от заранее определенной липолитической активности стандарта панкреатина.

Микрогранулы панкреатина, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают устойчивостью при высвобождении в верхнем отделе кишечника при pH=6.0, составляющей не менее:

93.7 % (еще более предпочтительно) для образца, приготовленного по примеру 1;
89.5 % (более предпочтительно) для образца, приготовленного по примеру 5;
87.3 % (более предпочтительно) для образца, приготовленного по примеру 3;
84.6 % (предпочтительно) для образца, приготовленного по примеру 4;
83.8 % (предпочтительно) для образца, приготовленного по примеру 2;
от заранее определенной липолитической активности стандарта панкреатина.

Стабильность ядер микрогранул панкреатина при хранении достигает высокого показателя.

Неожиданно, было установлено, что кишечнорастворимое покрытие на водной основе не уступает по своим свойствам покрытию на основе ацетона. В дальнейшем покрытие микрогранул панкреатина кишечнорастворимым покрытием в присутствии водного растворителя благоприятно сказывается на стабильности фармацевтической композиции при контрольных точках хранения.

Таблица 5

Стабильность ядер микрогранул панкреатина при хранении в течение 90 и 180 дней				
Образец	Стабильность при рН =1.0, %, 90 дней	Стабильность при рН =6.0, %, 90 дней	Стабильность при рН= 1.0, %, 180 дней	Стабильность при рН= 6.0, %, 180 дней
Ядро микрогранул по примеру 1	4.1	89.3	4.9	90.5
Ядро микрогранул по примеру 2	6.8	80.7	6.5	81.8
Ядро микрогранул по примеру 3	5.2	84.7	5.1	83.4
Ядро микрогранул по примеру 4	6.3	82.2	6.0	80.9
Ядро микрогранул по примеру 5	5.6	85.7	5.3	87.0
Ядро микрогранул по примеру 6	5.4	82.1	5.9	89.6
Ядро микрогранул по прототипу	5.9	88.4	6.2	87.1

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения нарушений пищеварения, связанного с панкреатической экзокринной недостаточностью, диспепсией, панкреатитом, муковисцидозом, диабетом типа I и/или диабетом типа II, содержащая:

Панкреатин в количестве от 95.6 масс.% до 98.0 масс. %

Цетиловый спирт в количестве от 1.0 масс.% - до 2.3 масс.%,

Полоксамер 407, представляющий собой смесь блок-сополимеров полиоксиэтилена и полиоксипропилена, в количестве от 1.0 масс.% до 2.1 масс.%;
в виде ядер микрогранул со следующими размерами:

d (диаметр ядра) = 1.0-1.2 мм, l (длина ядра) = 0.8-2.0 мм.

2. Способ получения фармацевтической композиции по п.1, включающий стадии:

а) приготовление смеси связующего агента, состоящего из трех компонентов, представляющих собой этиловый спирт, цетиловый спирт, полоксамер 407 в следующих соотношениях 1:0.11:0.11 - 1:0.13:0.13 при этом процесс проводят при $T=40-45^{\circ}\text{C}$.

б) перемешивание панкреатина с этиловым спиртом с последующим добавлением связующего агента, полученного на стадии а).

с) формование и сферонизация ядер микрогранул из полученной смеси в присутствии этилового спирта;

д) сушку ядер микрогранул с возможностью удаления этилового спирта.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что стадию d) проводят при температуре не более 34°C .

4. Микрогранула панкреатина, содержащая фармацевтическую композицию по п.1 и кишечнорастворимое покрытие, содержащее воду, макрогол 4000, тальк, симетикон в виде эмульсии, суспензию метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер в соотношении 1:1, в дозированной форме, пригодной для перорального введения.

5. Применение ядер микрогранул панкреатина по п.1 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения нарушений пищеварения, связанного с панкреатической экзокринной недостаточностью, диспепсии, панкреатитом, муковисцидозом, диабетом типа I и/или диабетом типа II.

6. Применение микрогранул панкреатина по п.4 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения нарушений пищеварения, связанного с панкреатической экзокринной недостаточностью, диспепсии, панкреатитом, муковисцидозом, диабетом типа I и/или диабетом типа II.