



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2008104180/15, 26.06.2006**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.06.2006

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
17.08.2005 KR 10-2005-0075266(43) Дата публикации заявки: **27.09.2009** Бюл. № 27(45) Опубликовано: **20.01.2011** Бюл. № 2(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **US 6703369 B1, 09.03.2004. WO 0119378
A2, 22.03.2001. RU 2246295 C2, 20.02.2005.**(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **17.03.2008**(86) Заявка РСТ:
KR 2006/002452 (26.06.2006)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/021073 (22.02.2007)Адрес для переписки:
101000, Москва, а/я 852, Н.В.Николаевой

(72) Автор(ы):

**МООН Жоо мюнг (KR),
ЛЕЕ Хюн ах (KR)**

(73) Патентообладатель(и):

**БРНСЦИЕНЦЕ. КО. ЛТД.,
(BRNSCIENCE.CO.LTD) (KR)****(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ С ВЫСОКОЙ СТАБИЛЬНОСТЬЮ И
РАСТВОРИМОСТЬЮ И ПРОЦЕСС ПРОИЗВОДСТВА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармакологии и представляет собой фармацевтический состав с очень высокой стабильностью и растворимостью, состоящий из 1 весовой части орлистата в качестве фармакологически активной субстанции, плохо растворимой и с низкой точкой плавления, от 0,01 до 20 весовых частей растворителя, от 0,01 до 20 весовых частей солюбилизатора, от 0,01 до 10

весовых частей поверхностно-активного вещества, от 0,01 до 2 весовых частей антиоксиданта и от 0,1 до 20 весовых частей адсорбента или диспергатора, при этом уровень стабилизации рН от 4,5 до 5,5. Изобретение обеспечивает решение проблем, возникающих из-за низкой температуры плавления и возможного распада в условиях хранения и улучшение растворимости. 2 н. и 5 з.п. ф-лы, 4 табл.

RU 2 409 362 C2

RU 2 409 362 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2008104180/15, 26.06.2006**

(24) Effective date for property rights:
26.06.2006

Priority:

(30) Priority:
17.08.2005 KR 10-2005-0075266

(43) Application published: **27.09.2009 Bull. 27**

(45) Date of publication: **20.01.2011 Bull. 2**

(85) Commencement of national phase: **17.03.2008**

(86) PCT application:
KR 2006/002452 (26.06.2006)

(87) PCT publication:
WO 2007/021073 (22.02.2007)

Mail address:
101000, Moskva, a/ja 852, N.V.Nikolaevoj

(72) Inventor(s):

**MOON Zhoo mjung (KR),
LEE Khjun akh (KR)**

(73) Proprietor(s):

**BRNSTsIENTsE. KO. LTD.,
(BRNSCIENCE.CO.LTD) (KR)**

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH HIGH STABILITY AND SOLUBILITY AND PRODUCTION PROCESS

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to pharmacology and represents a pharmaceutical composition with high stability and solubility, made of 1 weight part of orlistat as pharmacologically active substance, poorly soluble and with low melting point, from 0.01 to 20 weight parts of dissolvent, from 0.01 to 20 weight parts of solubiliser, from 0.01 to 10 weight

parts of surfactant, from 0.01 to 2 weight parts of antioxidant and from 0.1 to 20 weight parts of adsorbent or dispergator, at the same time level of pH stabilisation is from 4.5 to 5.5.

EFFECT: invention provides for solution of problems arising as a result of low melting temperature and possible decay under storage conditions and improved solubility.

7 cl, 11 ex, 4 tbl

RU 2 409 362 C2

RU 2 409 362 C2

Изобретение относится к фармацевтическому составу с высокой стабильностью и растворимостью и способу приготовления фармацевтического состава. Точнее, изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему фармакологически активную субстанцию, растворитель, солюбилизатор, поверхностно-активное вещество, антиоксидант и адсорбент, в котором фармакологически активная субстанция смешивается с растворителем, солюбилизатором и поверхностно-активным веществом для улучшения растворимости фармакологически активной субстанции до аморфно-жидкого или полутвердого состояния, антиоксидант плавится вместе со смесью для решения проблемы плохой химической стойкости фармакологически активной субстанции в аморфном или жидком состоянии, и адсорбент сильно адсорбируется в расплавленной смеси для преобразования в порошок так, чтобы получившиеся в результате молекулы имели форму очень маленьких кристаллов в адсорбенте для обеспечения химической стойкости, характерная пористая или целлюлозная структура адсорбента блокирует и защищает фармакологически активную субстанцию от воздействия таких факторов, как воздух и влажность, вызывающих химическую неустойчивость фармакологически активной субстанции, и полученный фармацевтический состав в конечном итоге стабилизируется с уровнем рН от 4,5 до 5,5

В большинстве случаев растворимость лекарственных средств зависит от форм кристалла ингредиентов лекарственного средства. Общеизвестен факт, что высокая кристалличность лекарственных средств приводит к плохой растворимости и низкой биологической усвояемости лекарственных средств. Следовательно, нарушение кристалличности плохо растворимых лекарственных средств и преобразование кристалличности в аморфное состояние имеют величайшую важность для улучшения биологической усвояемости лекарственных средств.

В связи с этим известны или предлагаются различные способы, например:

- 1) способ подготовки смеси из фармакологически активной субстанции и диспергирующего агента при одновременном растворении фармакологически активной субстанции и диспергатора в органическом растворителе для получения смешанного раствора и впрыскивания раствора на высокой скорости для быстрого испарения органического растворителя, таким образом, предотвращая перекристаллизацию фармакологически активной субстанции;
- 2) способ подготовки аморфного сополимера при плавлении фармакологически активной субстанции с низкой точкой плавления вместе с полимерным компаундом с точкой плавления, подобной точке плавления фармакологически активной субстанции, и быстром охлаждении расплавленной смеси;
- 3) способ предотвращения перекристаллизации фармакологически активной субстанции с низкой молекулярной массой при растворении фармакологически активной субстанции в растворителе и «захвате» молекул фармакологически активной субстанции в бета-циклодекстриновых полостях;
- 4) способ приготовления жидкого состава или мягкой капсулы с использованием раствора фармакологически активной субстанции, солюбилизатора и поверхностно-активного вещества;
- 5) способ приготовления жидкого или порошкового состава из фармакологически активной субстанции с использованием лецитиновых липосомов, используя преимущества физико-химических свойств лецитина в образовании гидрофильного и липофильного слоя;
- 6) способ приготовления микроэмульсии, такой как эмульсии W/O, O/W, O/W/O,

W/O/W, из фармакологически активной субстанции;

7) способ приготовления смеси из полимерного компаунда и кристаллической фармакологически активной субстанции при оптимальной температуре в нанопорошковой форме при перемешивании на высокой скорости для индуцирования диффузии в твердой фазе, описанный в корейской заявке на патент №10-2004-0044474.

Кристаллическая форма некоторых лекарственных средств, особенно лекарственных средств с низкой температурой плавления, играет важную роль в их стабилизации. Аморфные формы нестабильных компаундов в обычных условиях хранения могут активизировать денатурацию нестабильных компаундов.

В соответствии с этим требуется, чтобы фармацевтические составы имели кристаллическую форму для решения проблем, возникающих из-за их низкой температуры плавления и возможного распада в условиях хранения, с другой стороны, они должны быть способны решить проблему плохой растворимости, возникающую из-за их кристалличности. Поэтому существует необходимость в разработке фармакологического состава, удовлетворяющего этим требованиям.

Например, орлистат (тетрагидролипстатин) в качестве липазного ингибитора или его структурно родственные компаунды - это молекулы, распад которых во время хранения могут вызвать различные механизмы. Известно, что скорость распада активных компаундов во многом зависит от физико-химического состояния активного компаунда.

Липазные ингибиторы или их структурно родственные компаунды сохраняют их кристаллическую форму, обеспечивая стабильность во время хранения, но сопровождаются трудностями в растворимости в результате их кристалличности. Следовательно, при изготовлении лекарств для приема перорально необходимо учитывать и стабильность, и растворимость. Факторы, ухудшающие химическую устойчивость лекарственных средств в обычных условиях хранения, - это реакции окисления и восстановления. Следовательно, необходимо разработать фармакологические составы, которые будут устойчивы к воздействию воздуха и влажности. Изобретение, описанное в Международной заявке на патент № PCT/EP2002/005958, основано на полученных данных о том, что эвтектическая температура смеси орлистата, жирной кислоты или соли жирной кислоты и воды ниже температуры тела и что сухой порошок этой смеси присутствует в порошковой форме в условиях хранения. В соответствии с этим изобретением распад орлистата замедляется предварительной подачей сложного эфира жирной кислоты - продукта распада орлистата - для способствования сохранению равновесия химического распада. Однако поскольку конечное состояние состава аморфное, как ясно указано в публикации патента, химическая стабильность состава не может быть обеспечена полностью, требуется сложная поэтапная подготовка и постоянная стабильность не гарантируется.

В Международной заявке на патент № PCT/EP2001/06834 описывается пористый состав, расширенный в растворах и дисперсии. Однако недостаток этого состава заключается в том, что требуется очень сложная процедура подготовки.

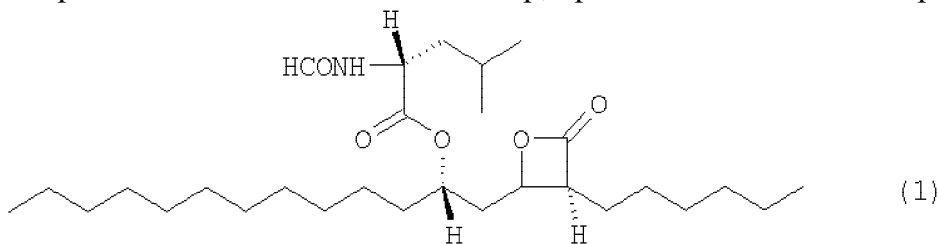
Следовательно, настоящее изобретение призвано решить вышеуказанную проблему. Задача настоящего изобретения - разработать фармацевтический состав, имеющий кристаллическую форму, для решения проблем, возникающих из-за его низкой температуры плавления и возможного распада в условиях хранения, и, с другой стороны, способный решить проблему плохой растворимости, возникающую из-за его кристалличности.

В соответствии с точкой зрения настоящего изобретения для достижения вышеуказанной цели предлагается фармацевтический состав, содержащий фармакологически активную субстанцию, не менее одного растворителя, не менее одного солюбилизатора, не менее одного поверхностно-активного вещества, не менее одного антиоксиданта, не менее одного антиокислительного синергиста и адсорбент, в котором фармакологически активная субстанция плавится вместе с растворителем, солюбилизатором и поверхностно-активным веществом, добавляются антиоксидант и антиокислительный синергист для обеспечения химической устойчивости, адсорбент адсорбируется в расплавленной смеси для улучшения ситуации с возможной химической неустойчивостью фармакологически активной субстанции в жидком состоянии и индуцирования состояния смеси в порошковую форму, и адсорбированная смесь равномерно диспергируется таким образом, что активная субстанция очень тонко перекристаллизуется в адсорбенте из-за очень сильного поверхностного натяжения при адсорбции.

Ниже рассматривается конкретный пример исполнения изобретения.

Фармакологически активная субстанция - это плохорастворимая субстанция, нестабильная в условиях хранения, приводящая к распаду, которая может быстро деградировать в аморфном или жидком состоянии. Фармакологически активная субстанция - это предпочтительно липазный ингибитор и еще предпочтительнее - орлистат (тетрагидролипстатин) или его аналог, например 2-окси-4Н-3,1-бензоксазин-4-один.

Орлистат - это липазный ингибитор, представленный ниже Формулой 1.



Термин «липазный ингибитор» обозначает компаунд, способный подавлять воздействие липазы на желудок и поджелудочную железу.

Орлистат - это лекарственное средство с температурой плавления не ниже 43°C, имеющееся в продаже в порошковой форме. Процент растворения орлистата, не подверженного денатурации, в хороших условиях хранения составляет примерно 60%. Такой низкий процент растворения орлистата не соответствует требуемому уровню биологической усвояемости. Кроме того, когда сырье орлистата подвергается воздействию высокой температуры во время транспортировки, происходит быстрое агрегирование порошковых частиц орлистата. Впоследствии агрегаты сохраняются даже при охлаждении, что вызывает ухудшение растворимости орлистата. В результате процент растворения орлистата резко снижается до 40% и ниже.

Солюбилизатор - фармацевтически приемлемый растворитель для улучшения биологической усвояемости фармакологически активной субстанции. В числе примеров подходящих солюбилизаторов - растворители, такие как миндальное масло, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, этилолеат, глицерин, глицерилмоностеарат, оливковое масло, арахисовое масло, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль и соевое масло. Также включены солюбилизаторы, одна функциональная группа которых связана с гидрофобной фармакологически активной субстанцией, а гидрофильные группы которых не связаны с фармакологически активной субстанцией, после чего солюбилизаторы быстро растворяются в воде

благодаря гидрофильным группам в контакте с водой для повышения растворимости плохорастворимой активной субстанции. В числе примеров - аравийская камедь, цетостеариловый спирт, холестерин, диэтаноламин, этилолеат, этиленгликольпальмитостеарат, глицерин, глицерилмоностеарат, гидроксипропилцеллюлоза, изопропилмиристант, лецитин, глицерид со средней длиной цепочки (medium-chain glyceride), моноэтаноламин, олеиновая кислота, пропиленгликоль, полиоксиэтиленалкиловый эфир, полиоксиэтиленовый гликозид касторового масла, полиэтиленсорбитовый эфир жирной кислоты, полиоксиэтиленстеарат, пропиленгликольальгинат, эфир сорбита и жирной кислоты, стеариновая кислота, подсолнечное масло и триэтаноламин. Эти солюбилизаторы могут использоваться отдельно или как смесь. Предпочтительное присутствие солюбилизаторов - в жидком состоянии при комнатной температуре.

Предпочтительнее использовать полиэтиленгликоль и полиоксиэтиленовый гликозид касторового масла.

Поверхностно-активное вещество служит для контроля поверхностного натяжения липофильных материалов для улучшения растворимости липофильных материалов в воде, а также участвует в диспергировании фармакологически активной субстанции в жидкой фазе. В качестве примеров поверхностно-активных веществ можно назвать докузат натрия, глицерилмоноолеат, полиэтиленалкилэфир, эфир полиоксиэтиленовой жирной кислоты (полисорбат - твин), лаурилсульфат натрия, сорбиновую кислоту и эфир сорбита и жирной кислоты. Предпочтительно использовать поверхностно-активное вещество только в жирном состоянии, еще предпочтительнее использовать полисорбат. Также можно использовать вспомогательное порошковое поверхностно-активное вещество. В качестве предпочтительного вспомогательного порошкового поверхностно-активного вещества используется лаурилсульфат натрия.

Антиоксидант играет главную роль в предотвращении окисления фармакологически активной субстанции для обеспечения стабильности лекарственного средства во время хранения. Кроме того, антиоксиданты, как известно, предотвращают перекристаллизацию и повторную агрегацию лекарственных средств в кислоту желудочного сока после перорального приема внутрь (см. корейскую заявку на патент №10-2004-0044475). Примеры таких антиоксидантов - токоферол, аскорбиновая кислота и ее гликозиды, бутилгидроксианизол, лимонная кислота, эдетовая кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, монотиоглицерин, фосфорная кислота, метабисульфит калия, пропионовая кислота, пропилгаллат и винная кислота. Антиоксидант предпочтительно существует в жидком состоянии при комнатной температуре, еще предпочтительнее использовать материалы, родственные токоферолу, приемлемые для фармацевтических составов.

Антиокислительный синергист - это материал, усиливающий антиокислительное действие антиоксиданта. Например, при использовании токоферола в качестве антиоксиданта лимонная кислота может быть добавлена как антиокислительный синергист. В большинстве случаев используется два или более антиоксидантов для создания синергетического эффекта. Следовательно, в настоящем изобретении рассматривается использование, по крайней мере, одного антиоксиданта и, по крайней мере, одного антиокислительного синергиста.

Диспергаторы и адсорбенты большей частью отличаются по своим функциям. То есть функция адсорбентов - диспергировать другие материалы посредством их абсорбции, тогда как функция диспергаторов - скорее равномерно диспергировать

другие материалы в пределах матрицы, чем адсорбировать эти материалы. Адсорбент, используемый в настоящем изобретении, имеет пористую структуру и определенно подразумевает материал, присутствующий в коллоидной аморфной форме или пористый полимерный материал. В числе примеров таких адсорбентов: пористые минеральные материалы, такие как диоксид кремния, каолин и алюмосиликат магния; полимеры, в основном адсорбирующие материалы с низкой молекулярной массой в пределах своей структуры, такие как циклодекстрин и его производные, альгиновая кислота и пропиленгликольальгинат; смолы, такие как аравийская камедь и ксантановая камедь; целлюлозы, такие как целлюлозный порошок, микрокристаллическая целлюлоза, этилцеллюлоза, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза кальция, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза; полимеры, основная функция которых - диспергирование других материалов, такие как полоксамер, повидон и его производные, гликолят натриевого крахмала и карбомер. Помимо этих диспергаторов, хорошими адсорбентами и диспергаторами являются декстрин, желатин, триглицерид со средней длиной цепочки (medium-chain triglyceride), трагакант и т.п. Эти адсорбенты можно использовать отдельно для реализации функций адсорбции/диспергирования, но для создания синергетического воздействия предпочтительнее использовать смеси из двух или более адсорбентов. Предпочтительно использование смеси пористого коллоидного адсорбента и адсорбента целлюлозного типа. Кроме того, очень полезно использование смеси с полимерным адсорбентом. Коллоидный диоксид кремния и микрокристаллическую целлюлозу предпочтительнее использовать в качестве адсорбентов, а поливинилпирролидон и гликолят натриевого крахмала - в качестве диспергаторов.

Кристалличность, требуемая для сохранения хорошей химической устойчивости орлистата и родственных ему материалов, является недостатком в условиях биологической усвояемости. Однако преобразование кристаллической формы в аморфную для увеличения биологической усвояемости приводит к ухудшению химической устойчивости. Важная задача настоящего изобретения - предложить решения, удовлетворяющие противоречащим друг другу требованиям. С этой целью в настоящем изобретении предлагаются следующие решения: сокращение чрезмерной кристалличности, использование водорастворимого состава, улучшение антиокислительных свойств, использование пористых и целлюлозных адсорбентов для решения проблем нестабильности, например гидролиз и определение уровня pH, подходящего для достижения максимальной химической стабильности.

Способ подготовки фармацевтического состава в соответствии с настоящим изобретением включает следующие этапы:

смешивание 0,01-20 весовых частей растворителя, 0,01-20 весовых частей солюбилизатора, 0,01-10 весовых частей поверхностно-активного вещества и 0,01-20 весовых частей антиоксиданта с нагреванием до 40-60°C;

смешивание полученной смеси с 1 весовой частью фармакологически активной субстанции;

адсорбирование полученной на предыдущем этапе смеси в 0,1-20 весовых частях адсорбента;

смешивание полученной на предыдущем этапе смеси с фармацевтически приемлемым наполнителем, подходящим для формовки;

формовка полученной на предыдущем этапе смеси в таблетку с последующим

нанесением покрытия или помещением в капсулу.

На этапе смешивания с фармакологически активной субстанцией солюбилизация выполняется как можно быстрее для обеспечения стабильности фармакологически активной субстанции. На этапе адсорбирования смесь адсорбента и порошка-диспергатора подается в сосуд, в котором можно осуществить высокоскоростное перемешивание и диспергирование, и затем предыдущий раствор вливается в сосуд при очень быстром перемешивании для индуцирования адсорбции и быстрого охлаждения. На этом этапе перемешивание выполняется с очень высокой скоростью в течение времени, достаточного для обеспечения очень быстрой адсорбции и равномерного диспергирования раствора.

В качестве наполнителя можно использовать как минимум один материал на выбор из следующих: Твин 80 (полисорбат 80), ПВП К-30 (поливинилпирролидон) и тальк ($Mg_3(OH)_2Si_4O_{10}$).

Описание изобретения

Фармацевтический состав настоящего изобретения будет более детально описан ниже со ссылкой на следующие примеры.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

10 г полиэтиленгликоля 400, 10 г полиоксиэтиленового касторового масла (Кремофор), 10 г полисорбата и 5 г токоферолацетата нагревались до 40-60°C, затем туда добавлялось 120 г орлистата. Смесь перемешивалась до получения однородной массы для приготовления бледно-желтого прозрачного жидкого состава. При комнатной температуре жидкое состояние превращалось в непрозрачный коагулят.

Некоторая часть состава была использована для проведения испытаний на стабильность жидкости. Другая часть адсорбировалась адсорбентом, затем добавлялся наполнитель. Полученная смесь спрессовывалась в таблетки, которые затем покрывались оболочкой для получения 800 таблеток-образцов.

1) Жидкие образцы охлаждались до образования коагулята. Загустевший материал имел однородную форму и состав и не демонстрировал сепарации и повторного агрегирования. Этапы хранения при низкой температуре 4°C и при высокой температуре 40°C повторялись несколько раз, после этого было проведено испытание на растворение. В результате был получен процент растворения 99,1%.

Однако через шесть недель хранения в условиях ускоренного хранения наблюдался распад жидкости. Кроме того, наблюдалось уменьшение содержимого на 15%. Наблюдалась темные частицы как продукты распада и слои с рассеянными темными частицами.

2) Таблетки-образцы хранились в условиях ускоренного хранения (температура: 40°C, относительная влажность: 70%).

В таблице 1 показаны изменения в проценте растворения и содержимом таблеток-образцов через шесть месяцев хранения.

Таблица 1		
	Изменение в содержании	Изменение в проценте растворения
Сразу после приготовления	102,3%	98,6%
Через шесть месяцев после приготовления	98,5%	98,5%

Пример 2

10 г полиоксиэтиленового касторового масла (Кремофор) нагревались до 40-60°C до получения прозрачной жидкости, и затем в нее добавлялось 10 г полисорбата при

помешивании. В смесь добавлялось 120 г орлистата, и смесь перемешивалась до получения однородной массы до образования бледно-желтого прозрачного жидкого состава. При комнатной температуре жидкое состояние превращалось в непрозрачный коагулят.

5 Были отобраны образцы для наблюдения за состоянием жидкости, остальная смесь спрессовывалась в таблетки, которые затем покрывались оболочкой для получения 800 таблеток-образцов.

1) В жидких образцах фазового разделения и повторного агрегирования не
10 наблюдалось. По процедуре Примера 1 этапы хранения при низкой температуре 4°C и при высокой температуре 40°C повторялись несколько раз, после этого было проведено испытание на растворение. В результате был получен процент растворения 59%. Эти наблюдения косвенно показывают, что в настоящем изобретении был выбран правильный растворитель, незаменимый для максимизации
15 эффективности солюбилизатора, поверхностно-активного вещества и антиоксиданта. Через две недели хранения в условиях ускоренного хранения наблюдались продукты распада и расслоение.

2) Было проведено испытание таблеток-образцов на растворение, в результате
20 которого удовлетворительные результаты достигнуты не были.

Пример 3

После смешивания 10 г полиэтиленгликоля, 10 г полисорбата и 5 г
токоферолацетата с нагреванием для получения прозрачной жидкости в смесь
добавлялось 120 г орлистата. Полученная смесь перемешивалась до получения
25 однородной массы для приготовления бледно-желтого прозрачного жидкого состава. При комнатной температуре жидкое состояние превращалось в непрозрачный полукоагулят.

Как и в процедуре Примера 1, образцы были отобраны, быстро адсорбированы и
30 спрессованы для изготовления таблеток.

1) Во время коагуляции в отделенных жидких образцах наблюдалось фазовое
разделение, повторное агрегирование и перекристаллизация. В процедуре Примера 1
этапы хранения при низкой температуре и при высокой температуре повторялись
несколько раз, после этого было проведено испытание на растворение. В результате
35 был получен процент растворения 23%. Эти наблюдения показывают, что солюбилизатор является неотъемлемым ингредиентом для стабильного растворения состава. Через две недели хранения в условиях ускоренного хранения наблюдались продукты распада и расслоение.

2) Было проведено испытание таблеток-образцов на растворение, в результате
40 которого процент растворения незначительно отличался от процента растворения жидких образцов.

Пример 4

10 г полиэтиленгликоля, 10 г полиоксиэтиленового касторового масла (Кремофор)
45 и 5 г токоферолацетата смешивались и перемешивались до однородной массы при нагревании для получения прозрачного раствора, затем в раствор добавлялось 120 г орлистата. Смесь перемешивалась до получения однородной массы для приготовления бледно-желтого прозрачного жидкого состава.

1) При комнатной температуре жидкое состояние превращалось в непрозрачный
50 полукоагулят. Фазового разделения и повторного агрегирования не наблюдалось. Этапы хранения при низкой температуре и при высокой температуре повторялись несколько раз, после этого было проведено испытание на растворение. В результате

был получен процент растворения 88%. Однако через четыре недели хранения в условиях ускоренного хранения наблюдалось уменьшение содержимого.

Наблюдались продукты распада и расслоение.

2) Адсорбированный порошок спрессовывался в таблетки, которые затем покрывались оболочкой для получения таблеток-образцов. Таблетки-образцы хранились в условиях ускоренного хранения в течение 6 месяцев. В таблице 2 показаны изменения в проценте растворения и содержимом таблеток-образцов во время хранения.

Таблица 2		
	Изменение в содержании	Изменение в проценте растворения
Сразу после приготовления	101,5%	92,0%
Через шесть месяцев после приготовления	97,5%	88,4%

Данные, приведенные в таблице 2, демонстрируют, что поверхностно-активное вещество внесло значительный вклад в растворение фармакологически активной субстанции.

Пример 5

10 г полиэтиленгликоля и 10 г полиоксиэтиленового касторового масла (Кремофор) смешивались и перемешивались до однородной массы при нагревании для получения прозрачного раствора, затем в раствор добавлялось 120 г орлистата. Смесь перемешивалась до получения однородной массы для приготовления бледно-желтого прозрачного жидкого состава.

1) При комнатной температуре жидкое состояние превращалось в непрозрачный коагулят. Фазового разделения, перекристаллизации и повторного агрегирования не наблюдалось. Эти наблюдения показывают, что антиоксидант участвовал в процессе перекристаллизации и повторного агрегирования для предотвращения фазового разделения во время агрегирования. Этапы хранения при низкой температуре и при высокой температуре повторялись несколько раз, после этого было проведено испытание на растворение. В результате был получен процент растворения 95%. Это доказывает, что фазовое разделение и повторное агрегирование во время коагуляции не приводит к понижению процента растворения, а оптимальное добавление в смесь растворителя, солюбилизатора и поверхностно-активного вещества способствует эффективному растворению. Однако через четыре недели хранения в условиях ускоренного хранения наблюдалось уменьшение жидкого содержимого. Также наблюдались продукты распада и расслоение.

2) Адсорбированный порошок спрессовывался в таблетки, которые затем покрывались оболочкой для получения таблеток-образцов с оболочкой. Таблетки-образцы хранились в условиях ускоренного хранения в течение 6 месяцев. В таблице 3 показаны изменения в проценте растворения и содержимом таблеток-образцов во время хранения.

Таблица 3		
	Изменение в содержании	Изменение в проценте растворения
Сразу после приготовления	102,4%	97,6%
Через шесть месяцев после приготовления	78,5%	95,3%

Как видно из данных, приведенных в таблице 3, токоферол внес значительный вклад в обеспечение стабильности лекарственного средства (т.е. орлистат).

В таблице 4 показано содержание ингредиентов в каждой из таблеток-образцов, изготовленных в Примерах 1-5.

Таблица 4						
Ингредиенты	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5	Примечания
Орлистат	120	120	120	120	120	
Полиэтиленгликоль 400	10		10	10	10	
Кремофор	10	10		10	10	
Твин 80	10	10	10		10	
Токоферол	5	5	5	5		
Микрокристаллическая целлюлоза	150	150	150	150	150	
Диоксид кремния	55,76	55,76	55,76	55,76	55,76	
Гликолят натриевого крахмала	30	30	30	30	30	
ПВП К-30	12	12	12	12	12	
Лаурилсульфат натрия	7	7	7	7	7	
Тальк	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24	
Итого	410	400	400	400	405	

К своему удивлению, изобретатели настоящего изобретения обнаружили, что когда фармакологически активная субстанция смешивается с растворителем, солюбилизатором и поверхностно-активным веществом для улучшения растворимости фармакологически активной субстанции до аморфно-жидкого или полутвердого состояния, антиоксидант плавится вместе со смесью для решения проблемы плохой химической стойкости фармакологически активной субстанции в аморфном или жидком состоянии и адсорбент сильно адсорбируется в расплавленной смеси для преобразования в порошок так, чтобы получившиеся в результате молекулы приобрели форму очень малых кристаллов в адсорбенте для обеспечения химической стойкости, характерная пористая или целлюлозная структура адсорбента блокирует и защищает фармакологически активную субстанцию от воздействия таких факторов, как воздух и влажность, вызывающих химическую неустойчивость фармакологически активной субстанции, и полученный фармацевтический состав в конечном итоге стабилизируется с уровнем рН от 4,5 до 5,5 (измеренным в водном растворе 1 г фармацевтического состава в 100 мл воды). На основании полученных данных цель настоящего изобретения была достигнута.

Пример 6

0,01 весовых частей глицерина, 20 весовых частей холестерина, 10 весовых частей докузата натрия и 2 весовые части фумаровой кислоты нагревали до 40-60°C и затем добавляли 1 весовую часть орлистата. Смесь перемешивали до получения прозрачной однородной бледно-желтой жидкой композиции. При комнатной температуре композиция переходила из жидкого состояния в непрозрачное коагулированное состояние.

Некоторые части использовались для проведения испытания на стабильность жидкости.

Другие части адсорбировались с помощью 20 весовых частей карбомера с последующим добавлением наполнителя. Полученная смесь прессовалась с получением таблеток, на которые затем наносилась пленка; в результате получали 800 образцов таблеток.

Пример 7

20 весовых частей глицерина, 0,01 весовых частей холестерина, 0,01 весовых частей

докузата натрия и 0,01 весовых частей фумаровой кислоты нагревали до 40-60°C и затем добавляли 1 весовую часть орлистата. Смесь перемешивали до получения прозрачной однородной бледно-желтой жидкой композиции. При комнатной температуре композиция переходила из жидкого состояния в непрозрачное коагулированное состояние.

Некоторые части использовались для проведения испытания на стабильность жидкости.

Другие части адсорбировались с помощью 0,1 весовых частей карбомера с последующим добавлением наполнителя. Полученная смесь прессовалась с получением таблеток, на которые затем наносилась пленка; в результате получали 800 образцов таблеток.

Пример 8

0,01 весовых частей полиэтиленгликоля, 20 весовых частей диэтанолamina, 10 весовых частей докузата натрия и 2 весовые части фумаровой кислоты нагревали до 40-60°C и затем добавляли 1 весовую часть орлистата. При комнатной температуре композиция переходила из жидкого состояния в непрозрачное коагулированное состояние.

Некоторые части использовались для проведения испытания на стабильность жидкости.

Другие части адсорбировались с помощью 20 весовых частей карбомера с последующим добавлением наполнителя. Полученная смесь прессовалась с получением таблеток, на которые затем наносилась пленка; в результате получали 800 образцов таблеток.

Пример 9

20 весовых частей полиэтиленгликоля, 0,01 весовых частей диэтанолamina, 0,01 весовых частей докузата натрия и 0,01 весовых частей фумаровой кислоты нагревали до 40-60°C и затем добавляли 1 весовую часть орлистата. При комнатной температуре композиция переходила из жидкого состояния в непрозрачное коагулированное состояние.

Некоторые части использовались для проведения испытания на стабильность жидкости.

Другие части адсорбировались с помощью 0,1 весовых частей карбомера с последующим добавлением наполнителя. Полученная смесь прессовалась с получением таблеток, на которые затем наносилась пленка; в результате получали 800 образцов таблеток.

Пример 10

0,01 весовых частей пропиленгликоля, 20 весовых частей холестерина, 10 весовых частей докузата натрия и 2 весовые части фумаровой кислоты нагревали до 40-60°C и затем добавляли 1 весовую часть орлистата. При комнатной температуре композиция переходила из жидкого состояния в непрозрачное коагулированное состояние.

Некоторые части использовались для проведения испытания на стабильность жидкости.

Другие части адсорбировались с помощью 20 весовых частей карбомера с последующим добавлением наполнителя. Полученная смесь прессовалась с получением таблеток, на которые затем наносилась пленка; в результате получали 800 образцов таблеток.

Пример 11

20 весовых частей пропиленгликоля, 0,01 весовых частей холестерина, 0,01 весовых

частей докюзата натрия и 2 весовые части фумаровой кислоты нагревали до 40-60°C и затем добавляли 1 весовую часть орлистата. При комнатной температуре композиция переходила из жидкого состояния в непрозрачное коагулированное состояние.

Некоторые части использовались для проведения испытания на стабильность жидкости.

Другие части адсорбировались с помощью 0,1 весовых частей карбомера с последующим добавлением наполнителя. Полученная смесь прессовалась с получением таблеток, на которые затем наносилась пленка; в результате получали 800 образцов таблеток

Как видно из приведенного выше описания, фармацевтический состав настоящего изобретения преодолел трудности в приготовлении активного ингредиента с низкой точкой плавления в твердый состав, плохую растворимость активного ингредиента и опасность химических изменений во время хранения. Кроме того, в соответствии с фармацевтическим составом настоящего изобретения возможно устойчивое растворение лекарственного средства несмотря на изменение в средах организма. Более того, поскольку фармацевтический состав настоящего изобретения действительно использует преимущества низкой температуры плавления и липофильности лекарственного средства, он имеет преимущества в экономичности. Кроме того, преимущество фармацевтического состава настоящего изобретения в том, что можно надежно предотвратить опасность химических изменений в результате высокоэнергетического состояния жидкой фазы.

Хотя предпочтительные примеры осуществления изобретения были раскрыты только в целях пояснения, специалисты в этой области поймут, что возможны различные модификации, дополнения и замены, не выходя за рамки объема и сущности настоящего изобретения, раскрытые в прилагающейся формуле изобретения. Изобретение промышленно применимо.

Формула изобретения

1. Фармацевтический состав с очень высокой стабильностью и растворимостью, состоящий из 1 вес.ч. орлистата в качестве фармакологически активной субстанции, плохорастворимой и с низкой точкой плавления, от 0,01 до 20 вес.ч. растворителя, от 0,01 до 20 вес.ч. солюбилизатора, от 0,01 до 10 вес.ч. поверхностно-активного вещества, от 0,01 до 2 вес.ч. антиоксиданта и от 0,1 до 20 вес.ч. адсорбента или диспергатора, при этом уровень стабилизации рН от 4,5 до 5,5.

2. Фармацевтический состав по п.1, отличающийся тем, что растворитель выбирается из следующих: миндальное масло, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, этилолеат, глицерин, глицерилмоностеарат, оливковое масло, арахисовое масло, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, соевое масло и смеси из них.

3. Фармацевтический состав по п.1, отличающийся тем, что солюбилизатор выбирается из следующих: аравийская камедь, цетостеариловый спирт, холестерин, диэтаноламин, этилолеат, этиленгликольпальмитостеарат, глицерин, глицерилмоностеарат, гидроксипропилцеллюлоза, изопропилмиристат, лецитин, глицерид со средней длиной цепочки (medium-chain glyceride), моноэтаноламин, олеиновая кислота, пропиленгликоль, полиоксиэтиленалкиловый эфир, полиоксиэтиленовый гликозид касторового масла, полиэтиленсорбитовый эфир жирной кислоты, полиоксиэтиленстеарат, пропиленгликольальгинат, эфир сорбита и жирной кислоты, стеариновая кислота, подсолнечное масло и триэтаноламин и смеси из них.

4. Фармацевтический состав по п.1, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество выбирается из следующих: докузат натрия, глицерилмоноолеат, полиэтиленалкилэфир, эфир полиоксиэтиленовой жирной кислоты (полисорбат - твин), лаурилсульфат натрия, сорбиновая кислота и эфир сорбита и жирной кислоты и смеси из них.

5. Фармацевтический состав по п.1, отличающийся тем, что антиоксидант выбирается из следующих: токоферол, аскорбиновая кислота и ее гликозиды, бутилгидроксианизол, лимонная кислота, эдетовая кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, монотиоглицерин, фосфорная кислота, метабисульфит калия, пропионовая кислота, пропилгаллат, кислая фракция дегтя и смеси из них.

6. Фармацевтический состав по п.1, отличающийся тем, что адсорбент или диспергатор выбирается из следующих: диоксид кремния, каолин и алюмосиликат магния, циклодекстрин и его производные, альгиновая кислота и пропиленгликольальгинат, смолы, включая аравийскую камедь и ксантановую камедь, целлюлозы, включая целлюлозный порошок, микрокристаллическая целлюлоза, этилцеллюлоза, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза кальция, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза, полоксимер, повидон и его производные, гликолят натриевого крахмала, карбомер, декстрин, желатин, триглицерид со средней цепочкой, трагакант и смеси из них.

7. Способ подготовки фармацевтического состава с высокой стабильностью и растворимостью по п.1, включающий следующие этапы: смешивание 0,01-20 вес.ч. растворителя, 0,01-20 вес.ч. солюбилизатора, 0,01-10 вес.ч. поверхностно-активного вещества и 0,01-2 вес.ч. антиоксиданта с нагреванием до 40-60°C (этап S1);

смешивание смеси, полученной на этапе S1, с 1 вес.ч. орлистата фармакологически активной субстанции (этап S2);

адсорбирование смеси, полученной на этапе S2, в 0,1-20 вес.ч. адсорбента (этап S3); смешивание смеси, полученной на этапе S3, с фармацевтически приемлемым наполнителем, подходящим для формовки (этап S4); и

формовка смеси, полученной на этапе S4, в таблетку с последующим нанесением покрытия или помещением в капсулу (этап S5).