



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2003100506/15, 18.06.2001**

(24) Дата начала действия патента: **18.06.2001**

(30) Приоритет: **27.06.2000 EP 00113535.9**

(43) Дата публикации заявки: **10.05.2004**

(45) Опубликовано: **20.01.2005 Бюл. № 2**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 5523106 A, 04.06.1996. WO 9640077 A, 19.12.1996. WO 9802240 A, 22.01.1998.**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **27.01.2003**

(86) Заявка РСТ:  
**EP 01/06834 (18.06.2001)**

(87) Публикация РСТ:  
**WO 02/00201 A2 (03.01.2002)**

Адрес для переписки:  
**101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,  
 кв.15, ЕВРОМАРКПАТ, пат.пов. И.А.Веселицкой,  
 рег.№ 0011**

(72) Автор(ы):  
**БУССОН Патрик (DE),  
 ШРЁДЕР Марко (DE)**

(73) Патентообладатель(ли):  
**Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)**

## (54) СПОСОБ ПРИГОТОВЛЕНИЯ КОМПОЗИЦИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтике, в частности к фармацевтическим композициям в форме ячеистых механически стойких, слоистых, пористых, губчатых или пеноподобных структур и способу их получения из растворов и дисперсий. Проводят стадии а) приготовления раствора или гомогенной дисперсии жидкости и соединения,

выбранного из группы, включающей одно или несколько фармацевтически активных соединений, одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок и их смеси, и последующего б) вспенивания раствора или гомогенной дисперсии при понижении давления 30-150 торр без кипения. Изобретение позволяет стабилизировать композиции. 2 с. и 36 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2003100506/15, 18.06.2001**  
 (24) Effective date for property rights: **18.06.2001**  
 (30) Priority: **27.06.2000 EP 00113535.9**  
 (43) Application published: **10.05.2004**  
 (45) Date of publication: **20.01.2005 Bull. 2**  
 (85) Commencement of national phase: **27.01.2003**  
 (86) PCT application:  
**EP 01/06834 (18.06.2001)**  
 (87) PCT publication:  
**WO 02/00201 A2 (03.01.2002)**

Mail address:  
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,  
 EVROMARKPAT, pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg.№  
 0011**

(72) Inventor(s):  
**BUSSON Patrik (DE),  
 ShREDER Marko (DE)**  
 (73) Proprietor(s):  
**F.KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)**

(54) **METHOD FOR PREPARING COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: pharmacy.  
 SUBSTANCE: invention relates to pharmaceutical compositions in the form of cellular mechanically stable, lamellar, porous, spongy or foam-like structures and to a method for their preparing from solutions and dispersions. Method involves carrying out the following stages: a) preparing a solution or homogenous dispersion liquid and compound taken

among the group including one or some pharmaceutically active compounds, one or some pharmaceutically acceptable additives and their mixtures, and the following stage b) foaming solution or homogenous dispersion at reducing pressure 30-150 torrs without boiling. Invention provides stabilizing the composition.

EFFECT: improved preparing method.  
 38 cl, 4 ex

R U 2 2 4 4 5 4 2 C 2

R U 2 2 4 4 5 4 2 C 2

Настоящее изобретение относится к способу приготовления композиций, предпочтительно фармацевтических композиций, в форме ячеистых механически стойких, слоистых, пористых, губчатых или пеноподобных структур из растворов и дисперсий. Этот способ включает стадии а) приготовления раствора или гомогенной дисперсии жидкости и соединения, выбранного из группы, включающей одно или несколько фармацевтически активных соединений, одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок и их смеси, и последующего б) вспенивания раствора или гомогенной дисперсии без кипения. Изобретение также относится к композициям, к их дальнейшей обработке и ко всем соответствующим лекарственным формам, которые могут быть получены по указанному способу.

В фармацевтической технологии работа по составлению композиций в наибольшей степени обусловлена физико-химическими свойствами чистого активного лекарственного вещества (размер и форма частиц, подвижность, прессуемость, полиморфизм, смачиваемость, температура плавления, стабильность, срок хранения и т.д.) или других имеющих важное значение добавок. На рынке фармацевтических препаратов хорошо известны многие лекарственные формы, из которых наиболее важными являются таблетки и капсулы. Для того чтобы стабилизировать очень чувствительные лекарственные средства, которые предполагается использовать или вводить в организм перорально или парентерально после повторной гидратации, наибольший интерес представляют сухие растворы или дисперсии (например, суспензии, эмульсии).

Поэтапное поступательное продвижение чистого лекарственного вещества к готовому для рынка препарату обычно включает несколько фундаментальных операций, таких как измельчение, классификация по размерам частиц, мокрая или сухая грануляция, slugging, инкапсулирование и т.д. В настоящее время многие из этих процессов рассчитаны на изготовление больших количеств материала, например для высокоскоростного таблетирования. Тем самым материалу сообщается механическая энергия, выделяющаяся при ударном воздействии, действии давления или сдвигового усилия. Очень часто это приводит к плавлению, разложению лекарственного вещества или потере им активности. Вызванное таким путем осаждение или образование отложений может спровоцировать прерывание процесса или даже поломку оборудования.

С целью упростить процесс изготовления лекарственной формы лекарственное вещество обычно смешивают, совмещают или гранулируют с разными фармацевтическими добавками, такими как смазывающие вещества, наполнители, связующие вещества, агенты для придания подвижности, диспергаторы и т.д. Такие добавки вводят для влияния на свойства конечной композиции, но они могут лишь частично обеспечить защиту от воздействия механической энергии или даже сами обусловить возникновение проблем со стабильностью.

Предполагается также, что конечная композиция, равно как и соответствующая лекарственная форма, обладают весьма специфическими свойствами перед, во время или после применения. Для сыпучих материалов (порошков, гранул, пилюль, таблеток и т.д.) во время хранения требуются высокая стабильность и совместимость. Сухие суспензии должны проявлять полную диспергируемость в жидкостях; таблетки после их проглатывания должны дезинтегрироваться либо очень быстро, либо очень медленно.

Достаточная смачиваемость частиц лекарственного средства в желудочном соке и кишечной жидкости является предпосылкой хороших растворимости и всасывания. Как дозируемые по объему, фармацевтические порошки или гранулы должны обладать достаточной объемной плотностью для таблетирования или инкапсулирования. В зависимости от дозы на эти важные галеновые свойства способно оказывать очень плохое влияние наличие лекарственного вещества или добавки с неприемлемыми физико-химическими свойствами (например, низкая температура плавления, низкая растворимость и т.д.).

Следовательно, путь введения фармацевтически активного соединения или фармацевтически приемлемой добавки (добавок) в галеновую композицию или препарат

является наиболее важным фактором, который необходимо регулировать с целью замаскировать нежелательные свойства, стабилизировать, обеспечить инертность и защитить имеющее решающее значение вводимое соединение,

5 добиться оптимальных подвижности и плотности для последующих операций обработки, придать необходимую диспергируемость и обеспечить проявление характеристик во время или после приема и т.д.

Для того чтобы улучшить некоторые из упомянутых свойств, в данной области техники имеются некоторые хорошо известные технологии, но очень часто их осуществление не  
10 только не позволяет устранить все проблемы, а едва ли не вызвать новые, поскольку

нанесение покрытия в псевдооживленном слое неприемлемо для веществ с низкими точками плавления или для тонкодисперсных и легких частиц с очень большой удельной площадью поверхности и цилиндрической или игольчатой формы; порошки из процессов (со)осаждения (например, при сушке с распылением) все еще содержат значительные  
15 количества реакционноспособного материала, находящегося на поверхности частиц;

сушка вымораживанием связана с очень большими затратами и неприемлема для веществ, которые чувствительны к циклам замораживания/оттаивания;

операции распыления с затвердеванием, оплавления вокруг начинки или экструдирования расплава возможны только в отношении термостойких материалов.

20 В заявке WO 96/40077 (фирма Quadrant Holdings Cambridge Limited) описан способ получения тонких вспененных стеклянных матриц, включающий стадии (а) приготовления исходной смеси, содержащей по меньшей мере один образующий стеклянную матрицу материал и по меньшей мере один растворитель, включающий растворитель для образующего стеклянную матрицу материала, (б) выпаривания из смеси большей части  
25 растворителя с получением концентрированного раствора, (в) воздействия на концентрированный раствор давлением и температурой, которые достаточны для того, чтобы вызвать кипение концентрированного раствора, и (г) необязательного удаления остаточной влаги.

В заявке WO 98/02240 (фирма Universal Preservation Technologies) описан способ  
30 защиты чувствительных биологически активных дисперсий, суспензий, эмульсий и растворов приготовлением стабильных вспененных материалов из жидких материалов, которые необходимо дегидратировать с целью как содействия в сушке одного или нескольких биологически активных основ в жидкости, так и содействия в приготовлении легко делимого высушенного продукта, приемлемого для дальнейшего технического  
35 использования. Стабильные вспененные материалы готовят частичным удалением воды с получением вязкой жидкости и последующей обработкой уменьшенного объема жидкости под вакуумом с целью вызвать ее кипение во время дальнейшей сушки при температурах, которые существенно ниже 100°C. Другими словами, на вязкие растворы или суспензии биологически активных материалов воздействуют пониженным давлением, чтобы вызвать  
40 вспенивание этих растворов или суспензий во время кипения и воспользоваться дополнительным удалением растворителя в процессе вспенивания для получения в конечном итоге стабильного вспененного материала с открытыми порами или закрытыми порами.

Однако в обеих этих ссылках в качестве необходимой стадии приготовления  
45 соответствующих композиций предлагается кипячение. Кроме того, вначале такие смеси, растворы, эмульсии или дисперсии необходимо концентрировать выпариванием основной массы растворителя для получения требуемого для последующего использования концентрированного раствора (низкий вакуум; <30/<24 торра). Затем после получения концентрированного раствора достаточной вязкости "вспенивание" (расширение структуры)  
50 проводят в условиях температуры и давления, которые вызывают кипение этого концентрированного раствора.

Sinnamon и др. (J. Dairy Sci. 40, 1957, 1036-1045) описывают свойства нового сухого цельного молока, высушенного под высоким вакуумом и при низких температурах, в форме

ячеистой, губчатой структуры. Полученный продукт легко диспергируется в холодной воде и в свежем состоянии после восстановления обладает естественными вкусовыми данными. Однако этот метод был разработан для улучшения диспергируемости и вкусовых свойств пищевых продуктов, таких как сухое молоко. Недостатком необходимых условий также является стадия начального концентрирования (до 50 мас.% сухого вещества), которая  
5 требуется для последующего процесса вспенивания. Достижение необходимой "вспученной", ячеистой структуры возможно только при барботировании азота через такое концентрированное молоко.

Schroeder (Ph. D., тезис, озаглавленный "Entwicklung von kompakten Darreichungsformen aus sprenggetrockneten Milcherzeugnissen zur spontanen Rekonstitution", 1999) описывает  
10 главным образом развитие технологии, осуществление которой позволяет деэмульгировать молочные или немолочные пищевые продукты без изменения имеющихся свойств первоначально полученных сушкой распылением порошкообразных продуктов во время восстановления. Однако описанный метод сушки под вакуумом увлажненных  
15 порошков осуществляют в условиях (50°C/37,5 торра), которые вызывают кипение введенной воды при одновременном создании требуемой ячеистой структуры.

Таким образом, задача, которая легла в основу создания настоящего изобретения, заключается в разработке нового способа и новых композиций, применение которых позволяет свести к минимальным вышеупомянутые недостатки.

20 В соответствии с настоящим изобретением эту задачу дает возможность решить осуществление способа приготовления фармацевтической композиции, включающего следующие стадии:

а) приготовление раствора или гомогенной дисперсии жидкости и соединения, выбранного из группы, включающей одно или несколько фармацевтически активных  
25 соединений, одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок и их смеси, а затем

б) вспенивание раствора или гомогенной дисперсии без кипения.

Было установлено, что приготовление гомогенных достаточно вязких растворов или дисперсий перед стадией вспенивания вполне осуществимо и создает некоторые  
30 преимущества в сравнении с технологиями, представленными как уровень техники, включая

отсутствие предварительного выпаривания основной массы растворителя, которое необходимо при создании соответствующих условий для вспенивания концентрата;

непрерывность процесса, что обуславливает высокую производительность;

35 немедленное (непрерывный процесс) или по прошествии нескольких минут (периодический процесс) необходимое содействие образованию структуры во время стадии вспенивания;

протекание процесса вспенивания даже в условиях давления, которое меньше критического (>30 торр при комнатной температуре), благодаря чему кипение концентрата  
40 не является неизменным исходным условием;

возможность легкого вспенивания и затвердевания высококонцентрированных фармацевтических композиций внутри их содержащих оболочки капсулы, блистерной упаковки и т.д. благодаря малому заполняемому ими объему.

Примерами достигаемых в результате преимуществ и возможностей в отношении  
45 физико-химических и биофармацевтических свойств служат защита и стабилизация фармацевтически активных соединений или фармацевтически приемлемых добавок во время обработки и хранения; увеличение срока хранения; устранение несовместимостей, поскольку в зависимости от материала, используемого для размещения, необходимые физико-химические свойства могут быть достигнуты независимо от первоначальных  
50 свойств; конечная морфология или метод постепенных преобразований (т.е. улучшенная смачиваемость, подвижность, растворимость и т.д.); маскировка вкусовых свойств; ослабление побочного действия; повышенная биологическая доступность (в особенности для фармацевтически активного соединения, затвердевшего как аморфное стекло) и/или

регулирование характеристик высвобождения.

Во всех случаях, если не упомянуто иное, приведенные ниже определения служат для иллюстрации, указания значения и объема, охватываемого различными понятиями, используемыми для разъяснения сущности представленного в настоящем описании изобретения.

Понятие "раствор" использовано в настоящем описании как обозначающее физическую систему, состоящую из по меньшей мере двух соединений, в которой все соединения взаимно распределены на молекулярном уровне и предстают в качестве одной фазы.

Понятие "дисперсия" означает физическую систему, состоящую из по меньшей мере двух фаз. Одной из этих фаз является дисперсионная среда, в которой равномерно распределено одно или несколько соединений (вторая или третья фаза).

Понятие "фармацевтически приемлемые" использовано в настоящем описании как означающее, что применяемые вещества приемлемы с точки зрения токсичности.

Понятие "кипение" относится к испарению жидкости в том случае, когда давление, которое оказывает окружающая среда на жидкость, сравнивается с давлением, которое создают пары этой жидкости; при этом условии добавление тепла или снижение давления, которое оказывает окружающая среда на жидкость, приводит к превращению жидкости в ее пары без повышения температуры.

Понятие "образующий стеклянную матрицу материал" относится к фармацевтически активным соединениям или фармацевтически приемлемым добавкам, которые после затвердевания оказываются в аморфном состоянии.

Понятие "используемый для размещения материал" относится к веществам, которые способны покрывать, заключать в себе, разделять, защищать или обеспечить инертность других материалов.

Понятие "вспенивание" означает увеличение объема и площади поверхности раствора или гомогенной дисперсии, вызванные изменением давления, вследствие чего материал характеризуется когерентной, слоистой, ячеистой, губчатой или кексоподобной структурой.

Понятие "полиол" в контексте описания настоящего изобретения относится к материалу, не включенному в группу углеводов, таких как мальтодекстрин.

Понятие "камедь" относится к материалу, который включает смесь полисахаридов, таких как ксантановая камедь.

Понятие "полимер" относится к материалу, который является макромолекулярным (природным или синтетическим) веществом. Он может представлять собой гомополимер (т.е. полиэтиленгликоль) или сополимер (т.е. полиметакрилат).

Понятие "ингибитор липаз" относится к соединениям, которые способны ингибировать действие липаз, например липаз желудка и поджелудочной железы. Так, например, сильнодействующими ингибиторами липаз являются орлистат и липстатин, как это изложено в US 4598089. Липстатин является природным продуктом микробиологического происхождения, а орлистатом является продукт гидрогенизации липстатина. К другим ингибиторам липаз относятся соединения класса, которые общеизвестны как панклицины. Панклицины являются аналогами орлистата [Mutoh и др., J. Antibiot., 47(12): 1369-1375 (1994)]. Понятие "ингибитор липаз" относится также к синтетическим ингибиторам липаз, описанным, например, в WO 99/34786 (фирма Geltex Pharmaceuticals Inc.). Эти полимеры характеризуются тем, что каждый из них замещен одной или несколькими группами, которые ингибируют действие липаз. Кроме того, понятие "ингибитор липаз" охватывает также фармацевтически приемлемые соли этих соединений. Понятие "ингибитор липаз" распространяется также на 2-окси-4Н-3,1-бензоксазин-4-оны, которые описаны в WO 00/40569 (фирма Alizyme Therapeutics Ltd.), например 2-децилокси-6-метил-4Н-3,1-бензооксазин-4-он, 6-метил-2-тетрадецилокси-4Н-3,1-бензоксазин-4-он и 2-гексадецилокси-6-метил-4Н-3,1-бензоксазин-4-он. В наиболее предпочтительном варианте понятие "ингибитор липаз" относится к орлистату.

Образующаяся фармацевтическая композиция представляет собой твердую или

гелеобразную композицию, предпочтительно твердую композицию.

Предлагаемый способ необязательно осуществляют сушкой и/или охлаждением композиции. Этот способ особенно эффективен при приготовлении фармацевтических композиций.

5 В предпочтительном варианте раствор или гомогенную дисперсию вспенивают понижением давления.

В предпочтительном варианте раствор или гомогенную дисперсию готовят с использованием жидкости, фармацевтически активного соединения или фармацевтически приемлемой добавки. В предпочтительном варианте такой раствор или дисперсию готовят 10 добавлением в жидкость как фармацевтически активного вещества, так и фармацевтически приемлемой добавки.

При осуществлении вышеуказанного способа используемая жидкость должна быть легко испаряемой или способной испаряться, ее можно выбрать из группы, включающей воду (т.е. очищенную, деионизированную, дистиллированную или стерилизованную воду), 15 водные буферные растворы или изотонические растворы (т.е. бикарбонатный буфер с pH 7,38), питательную среду или культуральную жидкость (т.е. пептонный бульон), спирты (т.е. этанол или изопропиловый спирт), кетоны (т.е. ацетон), простые эфиры (т.е. диэтиловый эфир), жидкие углеводороды (т.е. октан), масла (т.е. эфирные масла, такие как масло ромашки) и синтетические материалы (т.е. плазмозаменители, такие как декстраны), но ими 20 их список может быть не ограничен. При осуществлении способа по настоящему изобретению могут быть также использованы смеси вышеупомянутых жидкостей. Предпочтительная жидкость представляет собой водный буфер и/или изотонический раствор.

Гомогенная дисперсия может находиться в форме коллоида, золя, геля, жидкого 25 кристалла, эмульсии, пасты, суспензии или мази.

Растворы или гомогенные дисперсии могут быть приготовлены заливанием жидкости или смеси жидкостей в планетарный смеситель (или сопоставимый с ним) с последующим растворением и/или диспергированием фармацевтически активного соединения (соединений) или фармацевтически приемлемой добавки (добавок) в жидкости или смеси 30 жидкостей до образования гомогенной дисперсии. В процессе смешения с жидкостью или смесью жидкостей материал (материалы) может находиться в сухом состоянии, быть растворенным, диспергированным или расплавленным. При этом или после этого можно добавлять другие соединения, добавки или жидкости.

По другому варианту растворы или гомогенные дисперсии могут быть приготовлены 35 загрузкой фармацевтически активного соединения (соединений), фармацевтически приемлемой добавки (добавок) или их смеси в планетарный смеситель (или сопоставимый с ним) с последующим смачиванием, растворением и/или диспергированием материала (материалов) с использованием растворителя или смеси растворителей до образования раствора или гомогенной дисперсии. При этом или после этого можно добавлять другие 40 соединения, добавки или жидкости.

С целью повысить гомогенность раствора или дисперсии, в особенности когда содержание сухого вещества очень высоко, процессу смешения или диспергирования можно содействовать применением статического смесителя, микрофлуидизатора, гомогенизатора, перемешивающих устройств, высокосдвиговых усилий, ультразвука, 45 мельницы для приготовления мазей или других устройств, известных в данной области техники. Вязкость такого гомогенного раствора или дисперсии может быть либо низкой, либо высокой при условии, что масса остается пригодной для подачи или распределения.

Раствор или дисперсии превращают в ячеистые структуры воздействием на них изменением давления, таким как создание вакуума или взрыванием в вакууме и сушкой тем 50 самым, или введением в контакт, за счет конвекции, облучения, обработкой ультразвуком, электромагнитным полем высокой частоты, сухим (горячим или холодным) газом или с помощью некоторых осушающих веществ, таких как органические растворители, силикагель и т.д. Если более подробно, то такой гомогенизированный раствор или

дисперсию обычно закачивают, подают, распределяют или помещают либо на пластину, сито, ленту, валик и т.д. или в оболочку капсулы, блистерную упаковку, флакон, банку, шприц или контейнер другой подходящей формы. Затем почти сразу же (непрерывный процесс) или спустя короткий промежуток времени (периодический процесс) регулируемое изменение давления приводит к образованию ячеистой структуры. При этом для достижения превосходной плотности готового, затвердевшего материала приемлемы условия низкого давления, находящегося в пределах от 30 до 150 торр. В зависимости от используемой жидкости или смеси жидкостей и выбранной температуры вспенивание можно проводить регулированием условий давления таким образом, чтобы не вызвать кипения гомогенизированного раствора или дисперсии. В зависимости от используемой композиции для достижения целевого остаточного содержания растворителя одновременно или после стабилизации ячеистой структуры можно варьировать условия давления, можно изменять температуру или применять любой метод сушки, известный в данной области техники. Процесс сушки может быть внутренним или внешним, ему можно способствовать вибрацией, флуидизацией или с применением хорошо известной технологии любого другого рода, осуществление которой содействует удалению жидкой, растворительной или насыщенной газовой фазы. Вышеописанное варьирование условий температуры и/или давления можно осуществлять в несколько стадий (периодический процесс) или в разных зонах (непрерывный процесс), в число которых можно включить конечную стадию охлаждения.

Для достижения целевых формы, плотности и стабильности ячеистой структуры кипения жидкости следует избегать. Высушенная и необязательно охлажденная структура характеризуется длительным сроком хранения, ее можно легко резать, дробить, соответственно тонко измельчать до легкосыпучего порошка, что, с одной стороны, обеспечивает возможность упростить последующую обработку, например подобно мокрой или сухой агломерации, гранулированию (возможно из расплава), комкованию, таблетированию, прессованию, изготовлению крошки, инкапсулированию или процессу расфасовки любого другого рода, а с другой стороны, возможность проявлять превосходную способность восстанавливаться в холодных или доведенных до нужного состояния жидкостях или содержащейся в организме воде, благодаря чему сохраняются свойства и эффективность любых размещенных в материале фармацевтически активных соединений или фармацевтически приемлемых добавок. Осуществление описанного нового способа приготовления фармацевтических композиций обеспечивает, кроме того, возможность создания ячеистой достаточно плотной структуры с ее непосредственным конечным составом или в виде готовой для применения упаковки.

Начальный процесс создания и сушки ячеистой структуры может быть периодическим (например, в вакуумном сушильном шкафу), или непрерывным (например, на сушильном ленточном конвейере), или проводимым с применением другой технологии, известной в данной области техники.

В предпочтительном варианте соединение стадии а) представляет собой фармацевтически активное соединение. В другом предпочтительном варианте соединение стадии а) представляет собой фармацевтически приемлемую добавку.

Более конкретно объектом настоящего изобретения является способ приготовления фармацевтической композиции, включающий следующие стадии:

а) приготовление гомогенного раствора или дисперсии смешением фармацевтически активного соединения и/или фармацевтически приемлемой добавки с жидкостью или смесью жидкостей в достаточном количестве для создания гомогенной дисперсии,

б) воздействие на дисперсию изменением давления без кипения и

в) необязательная сушка и/или охлаждение композиции.

Вышеописанные способы могут также включать стадии а) приготовления раствора или гомогенной дисперсии смешением фармацевтически активного соединения и/или жидкости или смеси жидкостей в достаточном количестве для создания раствора или гомогенной дисперсии, б) воздействия на раствор или дисперсию изменением давления без кипения и



в) необязательной сушки и/или охлаждения композиции.

Вышеописанный способ особенно приемлем для приготовления фармацевтических композиций. Список приемлемых для осуществления этого способа фармацевтически активных соединений не ограничен какой-либо конкретной группой. Предполагается, что вышеописанный способ приготовления фармацевтических композиций является по существу мощным инструментом для разрешения физико-химических, технических, галеновых или биофармацевтических проблем, которые могут возникать всякий раз во время или после создания соответствующих фармацевтических продуктов (т.е. лекарственных средств, лекарственных препаратов, витаминов, приспособлений медицинского назначения). Тем не менее особенно предпочтительными соединениями, предназначенными для использования при осуществлении представленного выше способа, являются ингибиторы липаз, предпочтительно орлистат.

Орлистат, который также известен как ингибитор действия желудочно-кишечных липаз, является известным соединением, которое может быть использовано для борьбы или предотвращения ожирения и гиперлипидемии (см. патент США №4598089, выданный 1 июля 1986 г., в котором также описаны способы получения орлистата, и патент США №6004996, в котором описаны соответствующие фармацевтические композиции). Другие приемлемые фармацевтические композиции описаны, например, в WO 00/09122 и WO 00/09123.

Другими примерами фармацевтически активных соединений служат ингибиторы нейраминидазы, например озельтамивир и сенсibiliзирующие инсулин вещества, в частности

5-[7-[2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этокси]бензотиофен-4-метил]-2,4-тиазолидиндион или его натриевая соль. Эти соединения в данной области техники известны и описаны, например, соответственно в европейских заявках на патенты №96912404.9 и 99117934.2 и в WO 94/27995.

В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения вышеупомянутые растворы или дисперсии далее включают содержащий начинку или образующий стеклянную матрицу материал. Предпочтительным содержащим начинку или образующим стеклянную матрицу материалом является полиол, камедь, полимер или его фармацевтически приемлемые соли.

Содержащим начинку или образующим стеклянную матрицу материалом может служить фармацевтически активное соединение, высокодисперсное в кристаллической форме, соответственно затвердевшая в аморфном состоянии или фармацевтически приемлемая добавка, предпочтительно полиол, например углеводов. Содержащий начинку или образующий стеклянную матрицу материал может быть аморфным или частично или полностью кристаллическим.

Углевод в качестве фармацевтически приемлемой добавки может быть выбран из группы, включающей, например, мальтодекстрин, трегалозу, целлобиозу, глюкозу, фруктозу, мальтулозу, изомальтулозу, лактулозу, мальтозу, гентобиозу, лактозу, изомальтозу, мальтит, лактит, эритрит, платинит, ксилит, маннит, сорбит, дульцит и рибит, сахарозу, раффинозу, гентианозу, плантеозу, вербаскозу, стахиозу, мелецитозу, декстран и дополнительно инозит, но ими их список может быть не ограничен. В предпочтительном варианте углеводов представляет собой мальтодекстрин. В другом предпочтительном варианте углеводов представляет собой трегалозу. В еще одном предпочтительном варианте углеводов представляет собой мальтит. В предпочтительном варианте понятие "мальтодекстрин" относится, например, к продукту Glucidex Roquette, предпочтительным значением понятия "трегалоза" является, например, продукт Trehalose Merck, а предпочтительным значением понятия "мальтит" является, например, продукт Maltisorb Roquette.

Другие фармацевтически приемлемые для использования добавки могут быть выбраны из группы полимеров, камедей и их солей, таких как полиэтиленгликоль; модифицированные и замещенные крахмалы (например, крахмал, набухающий в холодной

воде, гидроксипропилкрахмал, натрийоктенилсукцинат крахмала, инулин и т.д.); модифицированные и замещенные целлюлозы (например, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, эфир уксусной и фталевой кислот целлюлозы и т.д.); повидон (поливинилпирролидон); поливиниловый спирт; смола акации; карбомер; альгиновая кислота; циклодекстрины; желатина; хьюаровая камедь; Kelcogel® (полисахарид, полученный ферментацией); Kelco-Crete® (полисахарид, полученный ферментацией); камедь цезальпинии колючей; камедь рожкового дерева; волокна (т.е. пектин); каррагениновая камедь; глюкоманнан; полиметакрилаты; пропиленгликольальгинат; шеллак; альгинат натрия; трагакантовая камедь, ксантановая камедь и хитозан, но их список может быть ими не ограничен.

Некоторые из упомянутых материалов могут быть целиком аморфными или могут также частично или полностью находиться в кристаллическом состоянии.

Вышеописанный способ можно также применять при приготовлении фармацевтических композиций, содержащуюся в которых фармацевтически приемлемую добавку готовят в соответствии с вышеописанными способами. Любую добавку, фармацевтически приемлемую для осуществления способа такого рода, в общем можно выбрать из всех возможных групп адьювантов, которые содействуют превращению фармацевтически активного соединения в его содержащей готовой композиции, модифицируют или оптимизируют его эффективность, изменяют его свойства, иммобилизируют его молекулы или сохраняют его стабильность. Изобретение можно применять для улучшения необходимых свойств инертной фармацевтически приемлемой добавки, равно как и для маскировки нежелательных свойств. Некоторые из фармацевтически приемлемых добавок предпочтительных групп включают соединения, выбранные из растворителей, солюбилизаторов, веществ, содействующих растворению, солеобразующих агентов, солей (летучих), буферов, агентов, вызывающих вспенивание, стабилизирующих агентов, желатинизирующих агентов, понижающих поверхностное натяжение веществ, липидов, жирных кислот, антиоксидантов, синергистов, хелатообразователей, консервантов, наполнителей, сухих разбавителей, носителей, адсорбентов, связующих веществ, веществ, придающих рассыпчатость, веществ, придающих способность скользить, смазывающих веществ, веществ, содействующих разделению, агентов, придающих подвижность, веществ для нанесения покрытий, ретардирующих агентов (retarding agents), красителей, пигментов, средств регулирования запаха и вкуса/маскирующих добавок, веществ, способствующих всасыванию, средств регулирования влажности, флокулянтов и т.д.

Конкретно объектом изобретения являются вышеописанные способы, в которых фармацевтически активные соединения выбирают из группы, включающей, например, молекулы, лекарственные вещества, витамины, минеральные вещества, микроэлементы, ферменты, клетки, сыворотки, вакцины, белки, вирусы, бактерии, нуклеиновые кислоты, комплексные соединения, липосомы и наночастицы, но их список может быть ими не ограничен.

Объектом настоящего изобретения являются преимущественно способы, в которых раствор или дисперсия включает понижающее поверхностное натяжение вещество. В контексте описания настоящего изобретения понижающие поверхностное натяжение вещества отнесены к фармацевтически приемлемым добавкам с эмульгирующими, стабилизирующими, солюбилизующими, смачивающими, пеногасящими или содействующими распределению свойствами. Эти адьюванты обладают амфифильным характером и влияют на межфазное натяжение на границе между разными фазами. Понятие "понижающие поверхностное натяжение вещества" охватывает анионоактивные понижающие поверхностное натяжение вещества или соэмульгаторы (т.е. поверхностно-активные вещества, сульфонаты, лаурилсульфат натрия, докузат натрия, казеинат натрия, соли жирных кислот), катионоактивные понижающие поверхностное

натяжение вещества (т.е. четвертичные амины, цетилпиридинийхлорид), неионогенные  
понижающие поверхностное натяжение вещества (т.е. полиоксиэтиленовые эфиры жирных  
кислот, например продукт Polyoxyl 40 stearate, эфиры сахарозы и жирных кислот,  
цетиловый спирт, эфиры жирных кислот, цетостеариловый спирт, холестерин,  
5 сорбитановые эфиры жирных кислот, полисорбаты, полксамер,  
токоферилполиэтиленгликольсукцинат) и амфотерные понижающие поверхностное  
натяжение вещества (т.е. фосфолипиды, амфолиты, белки). В предпочтительном варианте  
понижающее поверхностное натяжение вещество представляет собой полиоксиэтиленовый  
эфир жирной кислоты. В другом предпочтительном варианте понижающее поверхностное  
10 натяжение вещество представляет собой фосфолипид. Предпочтительное понижающее  
поверхностное натяжение вещество выбирают из группы, включающей лаурилсульфат  
натрия, докузат натрия, казеинат натрия, соли жирных кислот, четвертичные амины,  
цетилпиридинийхлорид, полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот, эфиры сахарозы и  
жирных кислот, цетиловый спирт, эфиры жирных кислот, цетостеариловый спирт,  
15 холестерин, сорбитановые эфиры жирных кислот, полисорбаты, полксамеры,  
токоферилполиэтиленгликольсукцинат и фосфолипиды.

Более конкретно вышеописанный способ применителен к растворам и дисперсиям,  
включающим от 3 до 99,99 мас.% растворителя (растворителей) и от 0,01 до 97 мас.%  
фармацевтически активного соединения (соединений) или от 0,01 до 97 мас.%  
20 фармацевтически приемлемой добавки (добавок). Объектом изобретения является также  
описанный выше способ, в котором раствор или дисперсия включает от 3 до 99,98 мас.%  
растворителя (растворителей), от 0,01 до 96,99 мас.% фармацевтически активного  
соединения (соединений) и от 0,01 до 96,99 мас.% фармацевтически приемлемой добавки  
(добавок). Более того, вышеописанные растворы или дисперсии могут включать от 3 до  
25 99,98 мас.% растворителя, от 0,01 до 96,99 мас.% фармацевтически активного соединения  
и от 0,01 до 96,99 мас.% полиола. В более предпочтительном варианте вышеописанные  
растворы или дисперсии могут быть приготовлены с использованием от 3 до 99,97 мас.%  
растворителя, от 0,01 до 96,98 мас.% фармацевтически активного соединения, от 0,01 до  
96,98 мас.% полиола и от 0,01 до 96,98 мас.% понижающего поверхностное натяжения  
30 вещества. Более того, объектом изобретения являются вышеописанные способы, в  
которых дисперсия включает раствор или дисперсия включает от 3 до 99,98 мас.%  
растворителя, от 0,01 до 96,99 мас.% фармацевтически приемлемой добавки и от 0,01 до  
96,99 мас.% полиола, и способы, в которых раствор или дисперсия включает от 3 до 99,98  
мас.% воды или смесей воды/этанола, от 0,01 до 96,99 мас.% фосфолипида и от 0,01 до  
35 96,99 мас.% мальтодекстрина. Объектом изобретения также являются вышеописанные  
способы, в которых раствор или дисперсия включает от 3 до 99,98 мас.% растворителя, от  
0,01 до 96,99 мас.% фармацевтически активного соединения и от 0,01 до 96,99 мас.%  
фармацевтически приемлемой добавки.

Кроме того, объектом изобретения являются вышеописанные способы, в которых  
40 раствор или дисперсия включает от 5 до 95 мас.% воды или смеси воды/этанола, от 1 до  
91% орлистата, от 3,9 до 93,9% мальтодекстрина и от 0,1 до 90,1 мас.% одного или  
нескольких фармацевтически приемлемых добавок, как они представлены выше. В  
особенно предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения его объектом  
является способ, в котором раствор или дисперсию готовят с использованием от 5 до 95  
45 мас.% растворителя, предпочтительно воды или смесей воды/этанола, от 1 до 91 мас.%  
орлистата, от 3,9 до 93,9 мас.% мальтодекстрина и от 0,1 до 90,1 мас.%  
полиоксиэтиленового эфира жирной кислоты. В еще одном предпочтительном варианте  
выполнения настоящего изобретения его объектом являются вышеописанные способы, в  
которых раствор или дисперсия включает от 5 до 95 мас.% воды или смесей воды/этанола,  
50 от 1 до 91 мас.% орлистата, от 1 до 91 мас.% липидов, предпочтительно тримиристина, от  
2,9 до 92,9 мас.% мальтодекстрина и от 0,1 до 90,1 мас.% полиоксиэтиленового эфира  
жирной кислоты. Более того, объектом изобретения являются вышеописанные способы, в  
которых раствор или дисперсия включает от 3 до 99,98 мас.% изопропилового спирта, от

0,01 до 96,99 мас.% озельтамивира и от 0,01 до 96,99 мас.% полиметакрилата.

Вышеописанный способ применим преимущественно при приготовлении композиций; раствор или дисперсию готовят выливанием растворителя или смеси растворителей в смеситель, например в планетарный смеситель или другие подходящие смесительные устройства, известные в данной области техники, необязательным добавлением понижающего поверхностное натяжение вещества или других приемлемых добавок и их распределением в растворителе или смеси растворителей. После гомогенного диспергирования в жидкости фармацевтически активного соединения (соединений) или фармацевтически приемлемой добавки (добавок) конечный раствор или дисперсию дополняют необязательным поэтапным добавлением полиола или других приемлемых добавок и непрерывным перемешиванием, смешением, применением соскабливания или замешиванием. В зависимости от вязкости дезагломерацию частиц можно оптимизировать с помощью, например, гомогенизатора или мельницы для приготовления мазей. Присущий частицам размер можно контролировать по дифракции лазерного луча или "прибора для определения степени помола" (металлический блок с градуированной канавкой и скребком). Последовательность технологических стадий можно, если это приемлемо, варьировать или изменять. Вязкость растворов или дисперсий можно повышать или понижать добавлением одной или нескольких фармацевтически приемлемых добавок.

В предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения вспенивание можно проводить в температурном интервале от 20 до 35°C и под пониженным давлением, от 30 до 150 торр, более предпочтительно от 30 до 45 торр. Этого можно добиться распределением раствора или гомогенной дисперсии на пластинах или более предпочтительно на ситах, грохотах или сетках и их помещением в вакуумный сушильный шкаф (или другое подходящее устройство, известное в данной области техники), в котором поддерживают температуру в интервале от 20 до 35°C. Что касается выбора температуры, то понижение давления до интервала от 30 до 150 или более предпочтительно от 30 до 45 торр обуславливает создание ячеистой структуры целевой плотности без кипения. В зависимости, разумеется, от используемого растворителя или смеси растворителей условия температуры и давления можно варьировать, предполагая, что во время стадии вспенивания испаряющаяся жидкость не кипит. В соответствии с настоящим изобретением параллельно или после затвердевания ячеистой структуры варьированием условий температуры и/или давления можно осуществлять необязательную стадию сушки и/или охлаждения.

Процесс сушки можно проводить как внутренний или внешний процесс, а температура сушки может быть выше или ниже температуры вспенивания. Давление сушки может быть выше или ниже давления вспенивания. Процессу сушки можно способствовать созданием вакуума, нагреванием, сублимацией, вибрацией, флуидизацией, облучением, введением в контакт, за счет конвекции, обработкой ультразвуком, электромагнитным полем высокой частоты, сухим (горячим или холодным) газом или с помощью некоторых осушающих веществ (т.е. органических растворителей, силикагеля и т.д.), с применением хорошо известной технологии любого другого рода, осуществление которой содействует удалению жидкой, растворительной или насыщенной газовой фазы. В соответствии с настоящим изобретением после вспенивания и необязательной сушки структуры можно осуществлять дополнительную стадию охлаждения. Температура охлаждения может быть выше или ниже 0°C и ниже температуры сушки. Процесс сушки можно проводить как внутренний или внешний процесс. Процессы вспенивания, необязательной сушки и/или охлаждения структуры проводят, разумеется, в несколько стадий (периодический процесс) или в разных зонах (непрерывный процесс). Непрерывный процесс можно проводить с применением сушильного вакуумного ленточного конвейера, сушильного вакуумного барабана или других подходящих устройств, известных в данной области техники.

Объектом настоящего изобретения являются также композиции, которые могут быть приготовлены по вышеописанным способам.

Композиции, которые могут быть приготовлены по настоящему изобретению, можно

охарактеризовать количественным анализом, по объему, плотности (предпочтительно по объемной плотности измельченного материала), распределению частиц по размерам, поверхностным свойствам, относительной влажности, остаточному содержанию растворителя, содержанию сухого вещества, смачиваемости, растворимости, стабильности, времени дезинтеграции, характеристикам высвобождения, дифракции рентгеновских лучей, динамической сорбции паров, микрокалориметрией, термогравиметрией, дифференциальной сканирующей калориметрией и т.д. В предпочтительном варианте вспененные, быстро высушенные и измельченные композиции, которые могут быть приготовлены по настоящему изобретению, характеризуются остаточным содержанием растворителя в пределах 0,1 и 99,9%, более предпочтительно в пределах 1 и 10%, а наиболее предпочтительно в пределах 2 и 5 мас.%. Объемная (насыпная) плотность находится в пределах 0,1 и 0,9, более предпочтительно в пределах 0,2 и 0,8, а наиболее предпочтительно в пределах 0,3 и 0,6 г/см<sup>3</sup>. В этих композициях распределение частиц по размерам, выраженное в виде "значения d' (63,2%)", может находиться в пределах 50 и 600, более предпочтительно в пределах 200 и 400 мкм.

Объектом настоящего изобретения преимущественно является фармацевтическая композиция, включающая от 0,2 до 10 мас.% остаточной воды или смеси воды/этанола, от 1 до 96 мас.% орлистата, от 3,7 до 98,7 мас.% мальтодекстрина или мальтита и от 0,1 до 95,1 мас.% одной или нескольких фармацевтически приемлемых добавок, как они представлены выше, например полиоксиэтиленового эфира жирной кислоты. Более того, объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, включающая от 0,2 до 10 мас.% остаточного изопропилового спирта, от 1 до 98,8 мас.% озельтамивира и от 1 до 98,8 мас.% полиметакрилата.

Вышеописанные композиции характеризуются остаточным содержанием растворителя в пределах 0,1 и 99,9 мас.%, более предпочтительно в пределах 0,2 и 10 мас.% и наиболее предпочтительно в пределах 1 и 5 мас.%. Объемная (насыпная) плотность находится в пределах 0,1 и 0,9, более предпочтительно в пределах 0,2 и 0,8 и наиболее предпочтительно в пределах 0,3 и 0,6 г/см<sup>3</sup>. Распределение частиц по размерам в этих композициях, которое может быть выражено в виде "значения d' (63,2%)", может находиться в пределах 50 и 600, более предпочтительно в пределах 200 и 400 мкм.

Композиции, которые могут быть приготовлены в соответствии с вышеописанными способами, можно разрушать, измельчать разрезанием, просеивать, измельчать в мельнице, рубить на мелкие куски, превращать или тонко измельчать в (легкосыпучий) порошок. Такой порошок можно смешивать, объединять, совмещать, гранулировать, таблетировать или перерабатывать совместно с одним или несколькими фармацевтически активными соединениями или фармацевтически приемлемыми добавками. Эти композиции можно перерабатывать в дуст, аэрозольный препарат, порошок, гранулы, пилюли, таблетки, драже, капсулы, сухой раствор, сухой концентрат, сухую эмульсию, сухую суспензию или другие препаративные формы, известные в данной области техники.

Композиции, которые могут быть приготовлены в соответствии с изобретением, можно готовить непосредственно в виде их соответственно готовой препаративной или лекарственной формы, а более предпочтительно непосредственно в упаковке для них. Лекарственную форму можно выбирать из группы, включающей ксерогель, таблетку и капсулу, но их список этим не ограничивается. Лекарственную форму можно также готовить непосредственно в упаковке для нее. Упаковку можно выбрать из группы, включающей блистерную упаковку, флакон, банку, саше и шприц, но их список этим не ограничивается. Конечным продуктом, приготовленным в соответствии со способами по настоящему изобретению, может быть лекарственное средство, лекарственный препарат, витамин, питье из растворимого препарата или приспособление для медицинских целей, но их список этим не ограничивается.

В предпочтительном варианте орлистат вводят перорально при ежедневной дозе от 60 до 720 мг в виде дробных доз для приема от двух до трех раз в день. Более предпочтительно, когда субъекту ежедневно вводят от 120 до 360 мг, наиболее

предпочтительно от 120 до 180 мг ингибитора липаз, предпочтительнее в виде дробных доз для ежедневного приема два или преимущественно три раза. Предпочтительным субъектом является человек, страдающий ожирением или избыточным весом, т.е. человек с показателем массы тела 25 или выше. Обычно в предпочтительном варианте ингибитор липаз вводят в течение от примерно одного до двух часов после приема пищи, содержащей жир. Обычно для введения ингибитора липаз, как он представлен выше, в предпочтительном варианте такое терапевтическое средство вводят человеку, которому свойственна выраженная наследственная функциональная диспепсия и показатель массы тела которого составляет 25 или выше.

10 Более того, объектом изобретения является применение представленных ниже композиций при приготовлении лекарственных средств, лекарственных препаратов, витаминов, приспособлений для медицинских целей и т.д., которые могут быть использованы для лечения и профилактики вышеупомянутых заболеваний.

Изобретение далее подробно проиллюстрировано следующими примерами.

#### 15 ПРИМЕРЫ

##### Пример 1

##### А) Дисперсия

В данном примере описана композиция в соответствии с изобретением, в качестве фармацевтически активного соединения включающая орлистат. Количество растворителя, 20 необходимое для приготовления гомогенной дисперсии, выражено в процентах от массы сухого вещества (мас.%). Первоначальное содержание растворителя в исходных материалах в расчет не принимали. Эту композицию использовали для улучшения подвижности, смачиваемости, диспергируемости, эффективности и стабильности фармацевтически активного соединения. Кроме того, существовала возможность простой 25 последующей переработки в порошок в виде соответственно капсул или таблеток (уменьшением количества мальтодекстрина до 80% и смешением полученного порошка с 3% полиэтиленгликоля).

30

Орлистат	10,0 мас.%
Тримиристин	5,0 мас.%
Продукт Polyoxyl 40 stearate	2,0 мас.%
Мальтодекстрин	83,0 мас.%
Вода	22,5 мас.%

##### Б) Вспенивание

35 С помощью шприца 100 г гомогенной дисперсии в виде дорожек распределяли на сите (с размером ячеек 0,5 мм). Сито помещали в вакуумный сушильный шкаф (Heraeus VT 5050 EK), в котором задавали температуру 25°C. Давление в камере понижали до 30 торр (Leybold Heraeus TRIVAC D8B; COMAT AG DPI 700). По прошествии 5 мин вспенивание структуры завершали.

##### 40 В) Сушка

Благодаря определению массы и температуры в камере (AOiP PJN 5210) эти условия выдерживали в течение примерно 30 мин. Затем, поддерживая те же самые условия давления, температуру в камере повышали до 50°C. По прошествии в общей сложности 90 мин процесс останавливали, после чего температура массы достигала целевого предела, 45 35°C. Конечное содержание растворителя можно было регулировать в соответствии с нужным уровнем для дальнейшей обработки.

##### Пример 2

##### А) Дисперсия

50 В данном примере описана композиция в соответствии с изобретением, в качестве фармацевтически активного соединения включающая озельтамивир. Количество растворителя, необходимое для приготовления гомогенной дисперсии, выражено в процентах от массы сухого вещества (мас.%). Первоначальное содержание растворителя в исходных материалах в расчет не принимали. Эту композицию использовали с целью

маскировки привкуса, для улучшения стабильности и увеличения срока годности, с целью ослабить побочное действие и избежать несовместимости.

Озельтамивир	10,0 мас.%
Полиметакрилат	90,0 мас.%
Изопропиловый спирт	80,0 мас.%

5

#### Б) Вспенивание

100 г гомогенной дисперсии в виде дорожек распределяли на пластине. Пластины помещали в вакуумный сушильный шкаф (Heraeus VT 5050 EK). При комнатной температуре давление в камере понижали до 45 торр (Leybold Heraeus TRIVAC D8B; COMAT AG DPI 700). По прошествии 5 мин вспенивание структуры завершали.

#### В) Сушка

Поддерживая те же самые условия температуры и давления, ячеистую структуру сушили в общей сложности в течение 180 мин.

15 Пример 3

#### А) Дисперсия

В данном примере описана композиция в соответствии с изобретением, в качестве фармацевтически приемлемой добавки включающая фосфолипид. Количество растворителя, необходимое для приготовления гомогенной дисперсии, выражено в процентах от массы сухого вещества (мас.%). Первоначальное содержание растворителя в исходных материалах в расчет не принимали. Эту композицию использовали с целью избежать проблем стабильности и несовместимости.

Лецитин	30,0 мас.%
Мальтодекстрин	70,0 мас.%
Вода	40,0 мас.%

25

#### Б) Вспенивание

100 г гомогенной дисперсии в виде дорожек распределяли на сите (с размером ячеек 0,5 мм). Сито помещали в вакуумный сушильный шкаф (Heraeus VT 5050 EK). При комнатной температуре давление в камере понижали до 30 торр (Leybold Heraeus TRIVAC D8B; COMAT AG DPI 700). По прошествии 5 мин вспенивание структуры завершали.

#### В) Сушка

Благодаря определению массы и температуры в камере (AOiP PJN 5210) эти условия выдерживали в течение примерно 30 мин. Затем, поддерживая те же самые условия давления, температуру в камере повышали до 35°C. По прошествии в общей сложности 120 мин процесс останавливали.

Пример 4: прямое приготовление лекарственной формы

#### А) Дисперсия

В данном примере описано соответственно прямое приготовление композиции плацебо в ее готовой лекарственной форме в соответствии с изобретением, включающей мальтодекстрин и в качестве фармацевтически приемлемых добавок гидроксипропилметилцеллюлозу. Количество растворителя, необходимое для приготовления гомогенной дисперсии, выражено в процентах от массы сухого вещества (мас.%). Первоначальное содержание растворителя в исходных материалах в расчет не принимали. Эту композицию использовали с целью проиллюстрировать технологичность, стабильность и однородность по массе при прямом приготовлении лекарственных форм в виде блистерной упаковки.

50

Мальтодекстрин	20,0 мас.%
Гидроксипропилметилцеллюлоза	20,0 мас.%
Вода	60,0 мас.%

#### Б) Вспенивание

50 г гомогенной дисперсии заливали в полости ПВХ блистерных упаковок для таблеток

(доза: 325 мг в пересчете на массу сухого вещества). После накрывания ситом (с размером ячеек 0,5 мм) эти блистерные упаковки помещали в вакуумный сушильный шкаф (Heraeus VT 5050 EK). При комнатной температуре давление в камере понижали до 75 торр (Leybold Heraeus TRIVAC D8B; COMAT AG DPI 700). По прошествии 15 мин вспенивание структуры завершали.

#### В) Сушка

Условия в камере поддерживали благодаря определению массы и температуры (AOiP PJN 5210), затем температуру в камере повышали до 50°C и при ней выдерживали в течение примерно 120 мин.

Быстро высушенные ячеистые таблетки легко выпадали из перевернутой блистерной упаковки, демонстрировали гладкость поверхности, хорошую физическую стабильность при соответственно низкой рыхлости и удовлетворительную однородность по массе ( $n=10$ ;  $m_v=323,7$  мг;  $sd=\pm 2,6\%$ ).

#### Формула изобретения

1. Способ приготовления фармацевтической композиции, включающий следующие стадии:

а) приготовление раствора или гомогенной дисперсии жидкости и соединения, выбранного из группы, включающей одно или несколько фармацевтически активных соединений, одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок и их смеси, а затем

б) вспенивание раствора или гомогенной дисперсии понижением давления до уровня в пределах приблизительно 30 - 150 торр при условии, что раствор или гомогенная дисперсия не кипят.

2. Способ по п.1, после осуществления которого проводят сушку и/или охлаждение композиции.

3. Способ по любому из п.1 или 2, в котором раствор или гомогенную дисперсию вспенивают понижением давления.

4. Способ по п.3, в котором давление находится в пределах 30 - 150 торр.

5. Способ по любому из пп.1-4, в котором соединение со стадии а) представляет собой фармацевтически активное соединение.

6. Способ по любому из пп.1-5, в котором фармацевтически активное соединение представляет собой ингибитор липаз.

7. Способ по п.6, в котором ингибитор липаз представляет собой орлистат.

8. Способ по п.5, в котором фармацевтически активное соединение представляет собой озельтамивир или 5-[7-[2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этокси]бензотиофен-4-метил]-2,4-тиазолидиндион или его соль.

9. Способ по любому из пп.1-8, в котором раствор или дисперсия включает содержащий начинку или образующий стеклянную матрицу материал.

10. Способ по п.9, в котором содержащий начинку или образующий стеклянную матрицу материал представляет собой фармацевтически приемлемую добавку.

11. Способ по п.10, в котором содержащий начинку или образующий стеклянную матрицу материал представляет собой полиол, камедь, полимер или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Способ по п.11, в котором полиол представляет собой углевод.

13. Способ по п.12, в котором углевод выбирают из группы, включающей мальтодекстрин, трегалозу, целлобиозу, глюкозу, фруктозу, мальтулозу, изомальтулозу, лактулозу, мальтозу, гентобиозу, лактозу, изомальтозу, мальтит, лактит, эритрит, платинит, ксилит, маннит, сорбит, дульцит и рибит, трегалозу, сахарозу, раффинозу, гентианозу, плантеозу, вербаскозу, стахиозу, мелецитозу, декстран и инозит.

14. Способ по п.12, в котором углевод представляет собой мальтодекстрин.

15. Способ по п.12, в котором углевод представляет собой мальтит.



16. Способ по п.12, в котором углевод представляет собой трегалозу.

17. Способ по п.11, в котором камедь, полимер или его фармацевтически приемлемые соли выбирают из группы, включающей полиэтиленгликоль, модифицированные и замещенные крахмалы, модифицированные и замещенные целлюлозы, повидон, поливиниловый спирт, смолу акации, карбомер, альгиновую кислоту, циклодекстрины, желатину, хьюаровую камедь, Kelcogel® (полисахарид, полученный ферментацией), Kelco-Crete® (полисахарид, полученный ферментацией), камедь цезальпинии колючей, камедь рожкового дерева, волокна, каррагениновую камедь, глюкоманнан, полиметакрилаты, пропиленгликольальгинат, шеллак, альгинат натрия, трагакантовую камедь, хитозан и ксантановую камедь.

18. Способ по п.17, в котором модифицированный или замещенный крахмал представляет собой крахмал, набухающий в холодной воде, гидроксипропилкрахмал или натрийоктенилсукцинат крахмала.

19. Способ по п.17, в котором модифицированная или замещенная целлюлоза представляет собой метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, натрийкарбоксиметилцеллюлозу или эфир уксусной и фталевой кислот целлюлозы.

20. Способ по любому из пп.1-19, в котором раствор или дисперсия включает понижающее поверхностное натяжение вещество.

21. Способ по п.20, в котором понижающее поверхностное натяжение вещество выбирают из группы, включающей анионоактивные понижающие поверхностное натяжение вещества, соэмульгаторы, катионоактивные понижающие поверхностное натяжение вещества, неионогенные понижающие поверхностное натяжение вещества и амфотерные понижающие поверхностное натяжение вещества.

22. Способ по п.20 или 21, в котором понижающее поверхностное натяжение вещество выбирают из группы, включающей лаурилсульфат натрия, докузат натрия, казеинат натрия, соли жирных кислот, четвертичные амины, цетилпиридинийхлорид, полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот, эфиры сахарозы и жирных кислот, цетиловый спирт, эфиры жирных кислот, цетостеариловый спирт, холестерин, сорбитановые эфиры жирных кислот, полисорбаты, полоксамеры, токоферилполиэтиленгликольсукцинат и фосфолипиды.

23. Способ по любому из пп.1 - 22, в котором раствор или дисперсию готовят с использованием 5 - 95 мас.% воды или смеси воды/этанола, 1 - 91% орлистата, 3,9 - 93,9 мас.% мальтодекстрина и 0,1 - 90,1 мас.% одного или нескольких фармацевтически приемлемых добавок.

24. Способ по любому из пп.1-22, в котором раствор или дисперсию готовят с использованием 5 - 95 мас.% воды или смеси воды/этанола, 1 - 91% орлистата, 3,9 - 93,9 мас.% мальтодекстрина и 0,1 - 90,1 мас.% полиоксиэтиленового эфира жирной кислоты.

25. Способ по любому из пп.1-22, в котором раствор или дисперсию готовят с использованием 5 - 95 мас.% воды или смеси воды/этанола, 1 - 91 мас.% орлистата, 1 - 91 мас.% тримиристина, 2,9 - 92,9 мас.% мальтодекстрина и 0,1 - 90,1 мас.% полиоксиэтиленового эфира жирной кислоты.

26. Способ по любому из пп.1-22, в котором раствор или дисперсию готовят с использованием 3 - 99,98 мас.% изопропилового спирта, 0,01 - 96,99 мас.% озельтамивира и 0,01 - 96,99 мас.% полиметакрилата.

27. Способ по любому из пп.1-26, в котором остаточное содержание растворителя в фармацевтической композиции находится в пределах 0,1 - 10 мас.%.

28. Способ по любому из пп.1-26, в котором объемная (насыпная) плотность фармацевтической композиции находится в пределах 0,1 - 0,9 г/см<sup>3</sup>.

29. Способ по любому из пп.1-26, в котором распределение частиц по размерам в фармацевтической композиции находится в пределах 50 - 600 мкм.

30. Способ по любому из пп.1-29, в котором композицию готовят непосредственно в конечной лекарственной форме.

31. Способ по любому из пп.1-30, в котором композицию готовят непосредственно в ее упаковке.

32. Композиция, которую можно приготовить согласно способу по любому из пп.1-31.

33. Композиция, полученная способом по п.1, включающая 0,2 - 10 мас.% остаточной воды или смеси воды/этанола, 1 - 96 мас.% орлистата, 3,7 - 98,7 мас.% мальтодекстрина и 0,1 - 95,1 мас.% одной или нескольких фармацевтически приемлемых добавок.

34. Композиция по п.32, включающая полиоксиэтиленовый эфир жирной кислоты.

35. Композиция, полученная способом по п.1, включающая 0,2 - 10 мас.% остаточного изопропилового спирта, 1 - 98,8 мас.% озельтамивира и 1 - 98,8 мас.% полиметакрилата.

36. Композиции по любому из пп.32-35, объемная (насыпная) плотность которых находится в пределах 0,1 - 0,9 г/см<sup>3</sup>.

37. Композиции по любому из пп.32-35, в которых распределение частиц по размерам находится в пределах 50 - 600 мкм.

38. Композиции по любому из пп.32-35, в которых остаточное содержание растворителя находится в пределах 0,1 - 10 мас.%.

20

25

30

35

40

45

50