



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/436 (2023.01); A61P 37/00 (2023.01)

(21)(22) Заявка: 2022103815, 15.02.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.02.2022

Дата регистрации:
16.03.2023

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 15.02.2022

(45) Опубликовано: 16.03.2023 Бюл. № 8

Адрес для переписки:
108817, Москва, Внуковское ш. 5-й км (п. Внуковское), домовл. 1, стр. 1, ООО "Изварино Фарма", отдел по разработке и развитию инновационных фармацевтических препаратов

(72) Автор(ы):
Хазанова Елена Сергеевна (RU),
Меркулова Евгения Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "Изварино
Фарма" (RU)**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: LI LIU et al. Loading of tacrolimus containing lipid based drug delivery systems into mesoporous silica for extended release // Asian journal of pharmaceutical sciences 11 (2016) 751-759. HUI XU et al. Extended Tacrolimus Release via the Combination of Lipid-based Solid Dispersion and HPMC Hydrogel Matrix Tablets //Asian Journal of Pharmaceutical (см. прод.)

(54) Способ получения фармацевтической композиции с такролимусом (варианты) и фармацевтическая композиция, полученная указанными способами

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к фармацевтике, а именно к способу получения фармацевтической композиции с такролимусом и к фармацевтической композиции, содержащей такролимус. Способ получения фармацевтической композиции с такролимусом, характеризующийся тем, что он включает: а) нагревание при перемешивании глицерол дибегената, взятого в количестве 1,0-10,0% от массы фармацевтической композиции, до получения расплава, б) последующее добавление такролимус

моногидрата, взятого в количестве 0,3-2,0% от массы фармацевтической композиции, с получением твердого раствора, к которому добавляют магния алюмометасиликат, с получением гранулята. Фармацевтическая композиция с такролимусом, полученная вышеописанным способом. Вышеописанный способ позволяет получить стабильную композицию такролимуса. 2 н. и 12 з.п. ф-лы, 16 ил., 3 табл., 41 пр.

(56) (продолжение):

Sciences (2018), doi: <https://doi.org/10.1016/j.a.jps.2018.08.001>. RU 2442568 C2, 20.02.2012. WO 2016111725 A1, 14.07.2016. EA 027869 B1, 29.09.2017. WO 2005020993 A1, 10.03.2005. WO 2005020994 A1, 10.03.2005.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/436 (2023.01); A61P 37/00 (2023.01)(21)(22) Application: **2022103815, 15.02.2022**(24) Effective date for property rights:
15.02.2022Registration date:
16.03.2023

Priority:

(22) Date of filing: **15.02.2022**(45) Date of publication: **16.03.2023** Bull. № 8

Mail address:

108817, Moskva, Vnukovskoe sh. 5-j km (p.
Vnukovskoe), domovl. 1, str. 1, OOO "Izvarino
Farma", otdel po razrabotke i razvitiyu
innovatsionnykh farmatsevticheskikh preparatov

(72) Inventor(s):

**Khazanova Elena Sergeevna (RU),
Merkulova Evgeniya Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**OBSHCHESTVO S OGRANICHENNOJ
OTVETSTVENNOSTYU "Izvarino Farma"
(RU)**

(54) THE METHOD OF OBTAINING A PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH TACROLIMUS (VARIANTS) AND A PHARMACEUTICAL COMPOSITION OBTAINED BY THESE METHODS

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: method for producing a pharmaceutical composition with tacrolimus includes the following: a) heating with stirring glycerol dibehenate in an amount of 1.0–10.0% by weight of the pharmaceutical composition, until a melt is obtained, b) subsequent addition of tacrolimus monohydrate in an amount of 0.3–2.0% by weight of the pharmaceutical

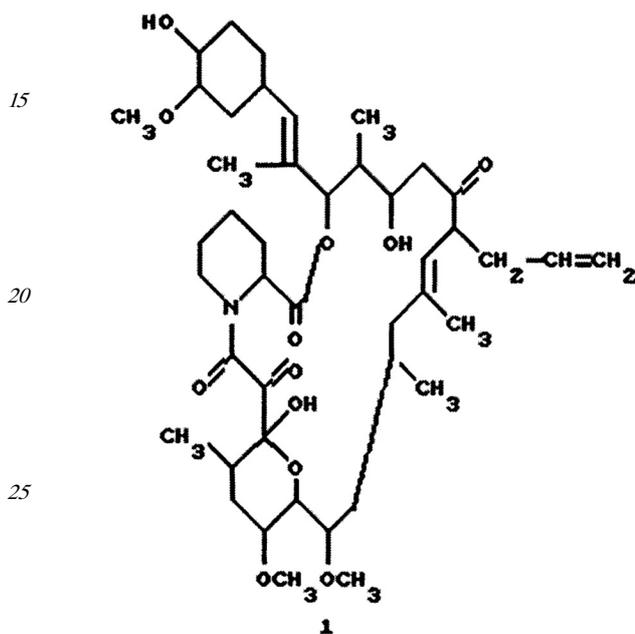
composition, to obtain a solid solution, to which magnesium aluminometasilicate is added, to obtain a granulate. Pharmaceutical composition with tacrolimus obtained as described above.

EFFECT: obtaining a stable composition of tacrolimus.

14 cl, 16 dwg, 3 tbl, 41 ex

Изобретение относится к фармацевтике, а именно к способам получения фармацевтической композиции с такролимусом и к фармацевтической композиции, полученной указанными способами, содержащей такролимус. Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может быть использована в области медицины.

5 На практике для получения фармацевтического препарата, содержащего нерастворимое в воде терапевтически активное вещество, в частности для получения композиций для перорального введения, обычно используют полимер, такой как гидроксипропилметилцеллюлоза, и терапевтически активное вещество, которые образуют твердую дисперсию, и такую твердую дисперсию было предложено
10 использовать для введения нижеупомянутого соединения FK506 (или FR-900506), которое, как известно, обладает сильной иммуносупрессорной активностью, но не растворяется в воде (японская заявка Токкю Кокай Кохо S62-277321).



30 Общее название: такролимус

Химическое название: 17-аллил-1,14-дигидрокси-12-[2-(4-гидрокси-3-метоксициклогексил)-1-метилвинил]-23,25-диметокси-13,19,21,27-тетраметил-11,28-диокса-4-азатрицикло[22.3.1.0^{4,9}]-октакос-18-ен-2,3,10,16-тетраон.

35 Однако известно, что всасывание такой твердой дисперсии после ее перорального введения имеет тенденцию к некоторым отклонениям, описанным ниже. Более того, технология производства твердой дисперсии такролимуса описанная в заявке Токкю Кокай Кохо S62-277321 обладает недостатком, который основывается на использовании органических растворителей, что усложняет технологию производства и оказывает негативное воздействие на окружающую среду. Поэтому существует необходимость
40 разрабатывать новые технологические подходы которые позволят избежать использования органических растворителей, и упростить технологию производства - уменьшить количество технологических стадий и добиться создания лекарственного препарата с желаемыми свойствами.

45 Авторами настоящего изобретения были проведены интенсивные исследования, в результате чего им удалось разработать фармацевтическую композицию, которая содержит такролимус в виде твердого раствора, позволяющую создать технологичный процесс без использования органических растворителей, уменьшить количество технологических стадий производства, создать готовую лекарственную форму с

замедленным высвобождением макролидного соединения и обеспечить контролируемое высвобождение такролимуса и обеспечить стабильность готовой лекарственной формы.

5 Твердые молекулярные растворы - это молекулярные соединения, построенные из структурных единиц в которой компоненты совместимы и образуют единственную фазу. Компоненты связаны слабыми межмолекулярными связями ван-дер-ваальсова притяжения, включая в определенных случаях водородные связи (Терминология для биосвязанных полимеров и применений. Рекомендации IUPAC 2012. Дата публикации 11.02.2012).

10 Наиболее часто используемыми инструментами для характеристики твердых дисперсий, и в частности твердых растворов являются оптическая микроскопия с горячей стадией (ОМ), дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК, Jensen et al. *Molecular pharmaceutics* (2015), 12(7), 2484-2492) и рентгеновская дифракция (XRD, Yamashita K et. al. Establishment of new preparation method for solid dispersion formulation of tacrolimus *International Journal of Pharmaceutics* 267 (2003) 79-91). Цель состоит в том, чтобы определить, находится ли действующее вещество в растворе или дисперсии и, 15 если в дисперсии, то определить, является ли действующее вещество в кристаллической или аморфной форме, будь то одна или несколько полиморфных форм, и в размере домена действующего вещества, поскольку это может повлиять на растворение или кинетику высвобождения и, следовательно, биодоступность, а также на долгосрочную 20 стабильность продукта.

Одним из способов улучшения биодоступности труднорастворимых веществ, является использование технологии экструзии из расплава (Kotler K. *Hot-melt extrusion with BASF pharma polymers. Extrusion compendium 2nd revised and enlarged edition*). Обязательными 25 этапами данной технологии является расплавление смеси состоящей из полимера и активной фармацевтической субстанции и, возможно, но не обязательно, дополнительных вспомогательных веществ, которая приводит к их аморфизации и формированию из расплава экструдата при его охлаждении. Обычно, на следующих стадиях экструдат обрабатывается, с целью подготовки к формированию готовой 30 лекарственной формы, любыми подходящими методами. В результате проведения процесса по данной технологии формируется твердый раствор активного фармацевтического ингредиента в матрице. Существует ряд трудностей при подборе подходящей композиции вспомогательных веществ и технологических параметров. Ведутся постоянные исследования, направленные на разработку новых композиций 35 подходящих для решения поставленной задачи.

В WO 01/00175 раскрыты механически стабильные фармацевтические дозированные формы, которые являются твердыми растворами активных ингредиентов в матрице вспомогательного реагента. Матрица содержит гомополимер или сополимер N-винилпирролидона и жидкое или полужидкое поверхностно-активное вещество.

40 В WO 00/57854 раскрыты механически стабильные фармацевтические дозированные формы для перорального введения, которые содержат, по меньшей мере, одно активное соединение, по меньшей мере, одно термопластично формирующееся образующее матрицу вспомогательное вещество и от более 10 и до 40% мас. поверхностно-активного вещества, которое обладает значением HLB (показатель гидрофильно-липофильного 45 баланса) равным от 2 до 18, является жидким при 20°C или обладает температурой каплепадения, равной от 20 до 50°C.

Другим подходом для создания твердых растворов является также «зеленая технология» которая позволяет перевести такролимус в аморфное состояние путем его растворения в липидном носителе и далее перевести жидкую лекарственную форму в

твердую путем абсорбции на мезопористую силику (Li Liu, Jia Li, Mei-hui Zhao, et al. - Loading of tacrolimus containing lipid based drug delivery systems into mesoporous silica for extended release. - Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 11, Issue 6, December 2016, Pages 751-759).

5 Такролимус, также известный как FK-506 или FR-900506, представляет собой активный ингредиент Prograf®, Protopic® и Advagraf®, одобренного European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (ЕМЕА) 23 апреля 2007 года. В процессе разработки Advagraf®, продукт был известен как MR4. Детальные характеристики Advagraf описаны в EPAR (European Public Assessment Reports) для медицинских продуктов, разрешенных
10 для применения у человека, в том числе в документе Scientific Discussion, который ЕМЕА сделал общедоступным после одобрения, и Product Information (обозначение, 25/01/2008 Advagraf-H-C-712-T-03), который включен в качестве ссылки. Такролимус (Prograf®) одобрен FDA в апреле 1994 года под NDA №050708 для профилактики отторжения органов у пациентов, получивших аллогенные трансплантаты печени. Также он одобрен
15 в Европейском Союзе, Японии, Канаде и Швейцарии и многих других странах под тем же торговым названием. Он одобрен для профилактики отторжения органов у пациентов, получивших аллогенные трансплантаты печени, почки или сердца. Согласно оценке 72% всех реципиентов трансплантатов почки и 89% всех реципиентов трансплантатов печени получают такролимус.

20 Такролимус, вводимый в качестве капсул Prograf®, проявляет значительную внутри- и межиндивидуальную изменчивость всасывания и метаболизма. Вследствие этой изменчивости стандартное дозирование не является точным предсказателем концентрации. При клиническом применении часто требуется коррекция доз такролимуса, основанная на мониторинге концентраций такролимуса в крови.

25 Такролимус имеет форму белых кристаллов или кристаллического порошка. Он практически нерастворим в воде, легко растворим в этаноле и высоко растворим в метаноле и хлороформе.

Препарат такролимуса описан в EP-A-0184162, и аналоги такролимуса описаны, например, в EP-A-0444659 и US 6387918, оба из которых включены в качестве ссылок.

30 Такролимус представляет собой макролидное соединение с полезной иммуносупрессивной активностью, противомикробной активностью и другими фармакологическими видами активности и является ценным для лечения или профилактики реакций отторжения при трансплантации органов или тканей, реакций "трансплантат против хозяина", аутоиммунных заболеваний и инфекционных
35 заболеваний.

Такролимус ингибирует активацию Т-лимфоцитов, хотя точный механизм его действия неизвестен. Экспериментальные данные указывают на то, что такролимус связывается с внутриклеточным белком FKBP-12. Затем образуется комплекс такролимус -FKBP-12 с кальцием, кальмодулином и кальциневрином, и фосфатазная активность
40 кальциневрина ингибируется. Этот эффект может предотвращать дефосфорилирование и транслокацию ядерного фактора активированных Т-клеток - компонента ядра, предположительно иницирующего транскрипцию генов для образования лимфокинов. Конечным результатом является ингибирование активации Т-лимфоцитов, т.е. иммуносупрессия.

45 Такролимус в значительной степени метаболизируется изоферментом CYP3A4 в стенке пищеварительного канала и печени. Изофермент CYP3A4 присутствует или экспрессируется во всех сегментах желудочно-кишечного тракта, в том числе в толстом кишечнике. Было выявлено, что на его всасывание отрицательно влияет одновременный

прием пищи. Таким образом, скорость и степень всасывания такролимуса являются наибольшими в условиях натощак.

Известно, что такролимус индуцирует значительные побочные эффекты нефро или нейротоксического происхождения, а также побочные эффекты в желудочно-кишечном тракте и другие побочные эффекты.

Всасывание такролимуса из желудочно-кишечного тракта после перорального введения является быстрым со средним временем до максимальной концентрации (T_{max}) приблизительно 1-2 часа после введения здоровым субъектам или пациентам с трансплантированными почкой или печенью, однако оно является неполным и 10 варьируемым. Биодоступность после перорального введения, как правило, составляет не более приблизительно 20%.

Часто наблюдаемыми побочными эффектами являются рвота и тошнота, однако также наблюдают такие побочные эффекты, как тремор, головная боль, гипертензия, дисфункция почек, гиперкалиемия, гипомагниемия, гипергликемия, бессонница, диарея, 15 запор, боль в животе, нефротоксичность и нейротоксичность.

Для перорального введения такролимус обычно изготавливают и поставляют на рынок в качестве мягких желатиновых капсул, содержащих эквивалент 0,5, 1 или 5 мг безводного такролимуса, и его поставляют на рынок под торговым названием 18.08.2020 ИЗ №25740063/75 Prograf®. Рекомендованная начальная пероральная доза для пациентов 20 составляет приблизительно от 0,1 до 0,2 мг/кг/сутки. Доза нацелена на определенный минимальный уровень в плазме от приблизительно 5 до приблизительно 20 нг/мл. Prograf® показан для профилактики отторжения органов у пациентов, получивших аллогенные трансплантации печени или почки. Подробное описание клинической фармакологии, фармакокинетики и клинических испытаний представлено на ярлыке, 25 одобренном FDA от 04/27/2006 для Prograf®, NDA №50708, который включен в качестве ссылки.

Остается необходимость в новых содержащих такролимус фармацевтических композициях и/или лекарственных формах, проявляющих повышенную биодоступность и улучшенные фармакокинетические свойства. Повышенная биодоступность в 30 комбинации с пролонгированным высвобождением состава может позволить уменьшить прием лекарственных единиц пациентом, например, вплоть до одной дозы раз в сутки без риска недостаточного клинического эффекта вследствие низких доз в последней части интервала между введениями доз. Более того, могут значительно снижаться флуктуации в профиле концентрации в плазме по отношению ко времени. Кроме того, 35 повышенная биодоступность также может приводить к более воспроизводимому (т.е. менее изменчивому по сравнению с Prograf®) профилю высвобождения.

Составы такролимуса с замедленным высвобождением описаны в WO 99/49863 (Fujisawa Pharmaceutical Co.), в частности, признанной в качестве патентов США №US 6440458, US 6576259 и US 6884433, касающихся состава, где время растворения 63,2% 40 (величина $T_{63,2\%}$) такролимуса составляет от 0,7 до 15 часов. Однако состав, где 63,2% высвобождается в течение 42 минут, по-видимому, только немного отличается от общепринятого состава такролимуса с немедленным высвобождением, в случае которого в течение 30 минут высвобождается 68,4%. Утверждается, что, когда состав имеет значение $T_{63,6}$ более 15 часов, высвобождение активного ингредиента является 45 настолько замедленным, что активный ингредиент выводится из организма до достижения эффективной концентрации в крови. Наиболее предпочтительным вариантом осуществления является состав с непрерывным высвобождением с величиной $T_{63,6}$, составляющей 2-5 часов. Все составы, полученные согласно примерам данной заявки,

имеют величину T_{63,6%} от 1,9 (состав с наиболее быстрым высвобождением) до 8,2 часа для состава с наиболее медленным высвобождением. Кроме того, утверждается, что такролимус превосходно всасывается, и варьирование его всасываемости снижается благодаря составам с непрерывным высвобождением. В примерах этих документов

5 повышенной биодоступности достигают для всех протестированных составов. Величины T_{63,6%}, описанные для этих составов, составляют 3,0, 3,3, 2,0 и 2,5, соответственно.

Из уровня техники известно что, фармацевтическая композиция, содержащая такролимус в аморфной морфологической форме с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами, отличающаяся тем, что

10 фармацевтическая композиция не находится в форме твердой дисперсии. Такролимус при этом растворяют в органическом растворителе, предпочтительно в этаноле, и добавляют к внутренней фазе, которую гранулируют, а затем сушат. (WO 2007091109 A1). Использование органических растворителей является основным недостатком известной композиции, что не позволяет обеспечить потребность в расширении арсенала «зеленых технологий» (без использования органических растворителей). Кроме того,

15 мы используем другой способ получения фармацевтической композиции.

Следует принять во внимание, что такролимус является лактоном макролидов и мощным иммуносупрессантом. Он очень липофилен и имеет крайне ограниченную растворимость в воде. Такролимус очень чувствителен к гидролизу, что приводит к

20 очень ограниченной стабильности в водных растворах. Кроме того, такролимус также подвергается дегидратации и эимеризации. (Prajapati M, Eiriksson FF, Loftsson T. Stability characterization, kinetics and mechanism of tacrolimus degradation in cyclodextrin solutions. Int J Pharm. 2020 Aug 30;586:119579. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119579. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32599134.). Изучена стабильность такролимуса при повышенных температурах

25 в процессе хранения. Появление продуктов распада и примесей значительно ускорялось при повышении температуры хранения. (Marion Barrieu, Philip Chennell, Mouloud Yessaad et al, Physicochemical Stability of a Novel Tacrolimus Ophthalmic Formulation for the Treatment of Ophthalmic Inflammatory Diseases, - Pharmaceutics 2022,14(1), 118; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010118>).

30 Из публикации WO 2016/111725 известен способ изготовления лекарственной формы, включающий:

(a) приготовление путем экструзии или замешивания аморфного твердого расплава одного или нескольких активных ингредиентов (в частности, такролимуса); и

(b) помещение указанного аморфного твердого расплава указанного активного

35 ингредиента в подходящую лекарственную форму. Указанный аморфный твердый расплав можно измельчать после процесса экструзии или замешивания.

Лекарственная форма содержит аморфный твердый расплав по меньшей мере одного биологически активного ингредиента (в частности, такролимуса).

В результате осуществления изобретения обеспечивается улучшение растворения,

40 биодоступности, высвобождения активных ингредиентов, в том числе пролонгированное высвобождение.

Поскольку такролимус обладает плохой растворимостью в воде, его биодоступность чрезвычайно низка при пероральном введении.

Для повышения скорости всасывания при пероральном приеме и биодоступности

45 такролимуса разрабатывались различные твердые дисперсионные составы с быстрым профилем растворимости.

Корейский патент KR 950007209 (B1), опубликованный 04.07.1995 (PROCESS FOR PREPARING SOLID DISPERSION COMPOSITION OF FR-900506 SUBSTANCE) раскрывает

состав твердой дисперсии такролимуса в аморфной форме с использованием водорастворимого полимера.

Аналогично, в публикации корейской заявки KR 20000057242 (A), опубл. 15.09.2000 (MEDICINAL COMPOSITION) раскрывается состав твердой дисперсии такролимуса в аморфной форме с использованием поверхностно-активных веществ для улучшения функции носителя и скорости растворения такролимуса.

По мере того, как лекарство, приготовленное в аморфной форме, с течением времени преобразуется в кристаллическую форму, его растворимость снова снижается (Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: Early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs, J. Pharm. Sci., 1999, 88(10), p. 105, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10514356/>).

Твердая дисперсионная композиция такролимуса, которая была описана в корейском патенте KR 950007209 (B1), опубликованном 04.07.1995, представляет собой быстрорастворимый препарат с лучшим профилем растворимости.

Однако водорастворимый полимер в твердой дисперсии позволяет воде легко проникать в формуляцию из-за присущей полимеру гигроскопичности, что делает аморфную форму нестабильной в присутствии влаги.

Поскольку такролимус является соединением с относительно высокой молекулярной массой (более 800) и сложной химической структурой, его аморфная форма легко рекристаллизуется с течением времени по сравнению с соединением с более низкой молекулярной массой, что приводит к дальнейшему снижению растворимости.

В частности, перекристаллизация раскрытого состава твердой дисперсии такролимуса сильно влияет на физическую стабильность препарата такролимуса и легко происходит в летний сезон при относительно высокой температуре и влажности.

Следовательно, при производстве композиции по корейскому патенту KR 950007209 (B1), опубликованному 04.07.1995, должна быть использована многослойная блистерная упаковка с защитой от влаги, чтобы блокировать проникновение воды из внешней среды и препятствовать рекристаллизации активного ингредиента в условиях более высокой температуры и влажности.

Капсулы Prograf®, коммерческая капсульная форма, доступны в многократных блистерных упаковках против влаги с алюминиевым пакетом, но вопрос их стабильности остается проблематичным, если их оставляют на длительный период после первого вскрытия.

Одна из основных проблем с модифицированными лекарственными формами или лекарственными формами с пролонгированным высвобождением состоит в трудности достижения достаточного всасывания в нижней части желудочно-кишечного тракта, поскольку пероральные лекарственные формы, попадающие в толстый кишечник, могут легко экскретироваться до существенного высвобождения. Высвобождение, как правило, снижается вследствие недостатка жидкостей и физического взаимодействия лекарственных форм при возрастающем содержании твердых веществ в толстом кишечнике. Кроме того, поверхность всасывания в несколько раз меньше, чем поверхность всасывания в тонком кишечнике, и этот фактор повышает время, в течение которого высвобожденные активные вещества подвергаются возможной деградации и включению в твердые вещества, присутствующие в толстом кишечнике.

Из публикации WO 2005/020993, выбранной за ближайший аналог заявленного изобретения, известна твердая фармацевтическая композиция, содержащая активный ингредиент, выбранный из такролимуса и его аналогов, в которой менее 20 вес. % активного ингредиента высвобождается в течение 0,5 часа при проведении теста

растворения *in vitro* с использованием метода USP Paddle и с использованием 0,1 н. HCl в качестве среды растворения. Композиция может содержать твердую дисперсию или твердый раствор активного ингредиента в гидрофильном или смешивающемся с водой носителе и один или несколько модифицирующих высвобождение агентов. Активный ингредиент в композиции может быть диспергирован или растворен в гидрофобном носителе (масле, маслянистом материале, воске или производном жирной кислоты). Также известна лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию, которая представляет собой твердую пероральную лекарственную форму.

Известно применение пероральной фармацевтической композиции для повышения пероральной биодоступности такролимуса. Известно применение твердой композиции для приготовления пероральной лекарственной формы, предпочтительно таблеток, капсул, саше, гранул, пеллет, микросфер или наночастиц. Известно применение твердой композиции для приготовления твердой лекарственной формы с контролируемым или модифицированным высвобождением, с отсроченным высвобождением.

Способ приготовления фармацевтической композиции включает стадию растворения или диспергирования такролимуса или его аналога в гидрофильном носителе для получения твердого раствора или дисперсии при температуре окружающей среды.

Фармацевтические композиции по изобретению, известному из WO 2005/020993, обеспечивают значительно более высокую биодоступность такролимуса, что может уменьшить количество вводимых ежедневно доз, уменьшить или отменить необходимость введения в связи с приемом пищи, что обеспечивает более высокую степень свободы для пациентов. В основном такролимус намного лучше всасывается при пероральном приеме без еды. Таким образом, наблюдается большой разброс в биодоступности после приема с пищей или без нее. Настоящее изобретение направлено на создание композиций, в которых снижен вредный эффект от приема пищи. Кроме того, композиции обеспечивают значительное снижение побочных эффектов, особенно связанных с высокой пиковой концентрацией (таких как, например, нефро- и нейротоксичность, диарея, запор, боль в животе, тошнота и т.д.), обеспечивают пролонгированное высвобождение такролимуса, ведущее к более эффективному лечению.

Еще одним преимуществом композиции по настоящему изобретению является возможность получения эффективного терапевтического ответа при сниженной дозировке по сравнению с традиционным пероральным лечением.

Авторы изобретения заявки протестировали различные составы такролимуса у собак породы бигль и у карликовых свиней, однако показали, что как таблетка с быстрым высвобождением (пример 18), так и таблетка с медленным высвобождением (пример 19) могут приводить к повышенной биодоступности по сравнению с Prograf®. Это указывает на то, что повышенная биодоступность может быть связана с наличием такролимуса в лекарственной форме в растворенном состоянии, что также следует из WO 2005/020994 тех же авторов изобретения, касающейся твердых дисперсий, содержащих такролимус. Традиционный продукт с быстрым высвобождением Prograf® содержит такролимус в физической смеси НРМС, лактозы, кроскармеллозы натрия, как описано в примере 31 WO 99/49863, указанной выше и принадлежащей Fujisawa Pharmaceutical Co. (в настоящее время Asteilas), которая разработала Prograf®.

Однако, хотя в публикации приведены данные об использовании твердого расплава, в действительности его использование не подтверждено экспериментально. В примерах температура плавления (использован метод распылительной сушки при 70°C) значительно ниже действительной температуры плавления такролимуса. Кроме того,

использованы растворители, что не позволяет решить проблему с внедрением «зеленых технологий». В приведенном нами аналоге отсутствует доказательная база о стабильности получаемого продукта, что не дает нам возможности оценить этот важный аспект связанный с промышленной применимостью данного продукта. Ввиду отсутствия

5 данных для ближайшего аналога, мы сравнивали кинетику растворения наших образцов с образцами Адваграф (см. таблица 2) и получили результат того, что мы можем менять (регулировать и улучшать) кинетику растворения, а следовательно, и биодоступность, в необходимую сторону за счет использования всех признаков заявленных нами способов, для фармацевтической композиции, полученной этими способами.

10 Таким образом, существует потребность в расширении арсенала «зеленых технологий» (без использования органических растворителей), позволяющей создать воспроизводимый технологический процесс производства лекарственной формы такролимуса замедленного высвобождения такролимуса и уменьшить вариабельность высвобождения действующего вещества из лекарственной формы, что и является целью

15 данного изобретения. Также задачей данной разработки явилось создание стабильной лекарственной формы такролимуса. Наряду с активными веществами и полимерного связующего фармацевтическая композиция может при этом содержать обычные вспомогательные вещества, принятые в технологии приготовления лекарственных средств, такие как связующие, наполнители, консерванты, регуляторы текучести,

20 смягчители, смачиватели, диспергаторы, эмульгаторы, растворители, антиокислители и/или пропелленты, пролонгаторы действия Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991.

При использовании грануляции расплавом, экструзии или грануляции расплавом совместно с экструзией были получены фармацевтические композиции, содержащие

25 такролимус в стабильной аморфной морфологической форме. Исследования с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), термогравиметрии (использован метод комплексного термического анализа - одновременно термогравиметрии ТГ и дифференциальной термогравиметрии ДТГ) (ТГ-ДТГ) и рентгеновской дифракции (XRD) подтвердили, что такролимус и вспомогательные вещества находятся в аморфной

30 форме, между ними зафиксировано взаимодействие что дает возможность аргументировать состояние твердого раствора в фармацевтических композициях. Такой метод грануляции не был описан или предложен в предшествующем уровне техники.

В качестве наполнителя фармацевтическая композиция содержит одно или несколько веществ из следующих: сахара и их производные (лактоза, модифицированная лактоза,

35 сахароза, глюкоза, маннит, модифицированный маннит, сорбит, фруктоза), полисахариды (целлюлоза и ее производные, крахмал, модифицированный крахмал, декстрин, декстроза, декстрат, мальтодекстрин, кальций и его соли (фосфаты, карбонаты, хлориды), кросповидон, коповидоны, циклодекстрины, альгиновая кислота и ее соли, сахарин и его соли, натрий и его соли (хлорид, цитрат, фумарат, карбонат), аспартам,

40 молочная кислота и ее соли, янтарная кислота, аскорбиновая кислота, тартаровая кислота, Neusilin US-2 и US.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит от 0,5 до 60 масс. % перечисленных выше наполнителей (в пересчете на 100 мас. % всей твердой лекарственной формы).

45 Кроме связующего полимера, готовая лекарственная форма может содержать и другие фармацевтически приемлемые полимеры, которые можно выбрать из группы, включающей растворимые в воде полимеры, диспергирующиеся в воде полимеры и набухающие в воде полимеры и любые их смеси. Полимеры считаются растворимыми

в воде, если они образуют прозрачный гомогенный раствор в воде. После растворения при 20°C в воде при концентрации 2% (мас./об.) растворимый в воде полимер предпочтительно обладает кажущейся вязкостью, равной от 1 до 5000 мПа·с, более предпочтительно - от 1 до 700 мПа·с и наиболее предпочтительно - от 5 до 100 мПа·с.

5 Диспергирующимися в воде полимерами являются такие, которые при взаимодействии с водой образуют коллоидные дисперсии, а не прозрачный раствор. При взаимодействии с водой или водными растворами набухающие в воде полимеры обычно образуют каучукообразный гель.

10 Например, предпочтительные фармацевтически приемлемые полимеры можно выбрать из группы, включающей водорастворимые полимеры, подходящие для использования в составе фармацевтической композиции по настоящему изобретению, включая, но не ограничиваясь следующими веществами: гомополимеры и сополимеры N-виниллактамов, особенно гомополимеры и сополимеры N-винилпирролидона, например поливинилпирролидон (PVP), сополимеры N-винилпирролидона и винил-
15 ацетата или винилпропионата; высокомолекулярные полиалкилен-оксиды, такие как полиэтиленоксид и полипропиленоксид и сополимеры этиленоксида и пропиленоксида; полиакрилаты и полиметакрилаты, такие как метакриловая кислота/этилакрилатные сополимеры, метакриловая кислота/метилметакрилатные сополимеры, бутилметакрилат/
20 (гидроксиалкилметакрилаты); полиакриламида; винилацетатные полимеры, такие как сополимеры винилацетата и кротоновой кислоты; поливиниловый спирт; олиго- и полисахариды, такие как каррагинаны; сложные эфиры целлюлозы и простые эфиры целлюлозы, в частности метилцеллюлозу и этилцеллюлозу, гидроксиалкилцеллюлозу, гидроксиаэтилцеллюлозу, в частности гидроксипропилметилцеллюлозу, в частности
25 гидроксипропилцеллюлозу, сукцинаты целлюлозы, в частности сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы или ацетатсукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы. В преимущественном воплощении указанный гидрофильный полимер включает поливинилпирролидон, полиалкиленоксид, в частности полиэтиленоксид и/или производные целлюлозы, в частности гидроксипропилметилцеллюлозу.

30 Водонерастворимые полимеры, которые могут использоваться в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются следующими веществами: целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза (гидрокси-пропилцеллюлоза) низкозамещенная.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит от 10 до 70,0 масс. % полимера (в пересчете на 100 мас. % всей твердой лекарственной формы).

35 В качестве носителя стабилизирующего АФС и улучшающего растворимость АФС могут быть использованы также смешанные липиды, с различным значением гидрофильно-липофильного баланса (HLB) и соответственно с различной степенью гидрофильности и различной температурой плавления, такие как, например Compritol 888 ATO, Compritol 888 Pellets, Compritol HD5 ATO, Geleol Mono and Diglycerides NF,
40 Geloil SC, Gelot 64, Gelucire 44/14, Gelucire 48/16, Gelucire 50/13, Labrafac lipophile WL 1349, Labrafac PG, Labrafil M 1944 CS, Labrafil M 2125 CS, Labrafil M 2130 CS, Labrasol, Labrasol ALF.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит от 0,1 до 20,0 масс. % смешанных липидов (в пересчете на 100 мас. % всей твердой лекарственной формы).

45 Указанный низкоплавкий компонент, предпочтительно компонент с температурой плавления или диапазоном плавления, или около 50°C, но не слишком высокой. Преимущественно низкоплавкий компонент не быстро термически разрушает около его температуры плавления. К примеру, температура плавления или диапазон плавления

находиться в диапазонах от от 40°C до 100°C и является компонентом, который быстро остывает.

Преимущественно, фармацевтическая композиция, полученная согласно первому варианту способа ее получения может содержать компоненты, выбранные из ряда ниже в различных их сочетаниях, взятые в % от массы фармацевтической композиции:

Такролимус моногидрат	0,3-2
Compritol 888(глицерол дибегенат)	1-10
Gellucire 50-13 (стеароилполиоксил-32 глицериды)	1-4,5
Vit E TPGS (альфа-токоферил полиэтиленгликоль сукцинат)	0,5-3
Neusilin US(Магния алюмометасиликат)	1,5-9,5
Коллидон VA 64 (коповидон)	3,5-96
ГПМЦ	4-6
ГПМЦ К100	1,5-4
ГПМЦ E50	5-7,5
Натрия кроскармеллоза	1-3
Ethocel (этилцеллюлоза)	0,05-1

Лактоза безводная	60-92
Магния стеарат	0,5-1
Аэроперл 300 (коллоидный диоксид кремния)	0,5-1

Преимущественно, фармацевтическая композиция, полученная согласно второму варианту способа ее получения может содержать компоненты, выбранные из ряда ниже в различных их сочетаниях, взятые в % от массы фармацевтической композиции:

5	Такролимус моногидрат	0,3-1,5
	Compritol 888(глицерол дибегенат)	4,5-5,5
	Коллидон VA 64 (коповидон)	89-99
	ГПМЦ К100	8,5-9,5
	ГПМЦ E50	8,5-9,5
10	Магния стеарат	0,15-0,25
	Аероперл 300 (коллоидный диоксид кремния)	0,15-0,25
15	Poloxamer 188 (сополимер полиэтиленоксид-полипропиленоксид-полиэтиленоксид)	74,5-75,5
20	Soluplus (ПЭГ 6000-винилкапролактан-винилацетат)	18,5-99

Поверхностно-активные вещества, подходящие для использования в составе фармацевтической композиции по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются следующими веществами: полисорбат 80 (например, полисорбат марки ТВИН-80), макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000), сорбитановые моноэфиры жирных кислот, такие как Спан® 20, Спан® 40 и Спан® 60; или смеси одного или более из них; полиоксиэтиленовые производные касторового масла, например полиоксиэтиленглицеринтририцинолеат или полиоксил 35 касторовое масло (Кремофор® EL; BASF Corp.), или полиокси-этиленглицериноксиестеарат, такой как полиэтиленгликоль 40 гидрированное касторовое масло (Кремо-фор® RH 40) или полиэтиленгликоль 60 гидрированное касторовое масло (Кремофор® RH 60); альфа-токоферил полиэтиленгликольсукцинат, который обычно имеет сокращенно обозначают как витамин Е ТПГС; а также полиалкоксилированные глицериды, выпускаемые фирмой Gattefosse под торговыми наименованиями Gelucire® и Labrafil®, например Gelucire® 44/14 (л ауроилмакрогол-3 2-глицерид, получаемый путем переэтерификации гидрированного масла семян масличной пальмы полиэтиленгликолем марки PEG 1500), Gelucire® 50/13 (стеаро-илмакрогол-32-глицерид, получаемый путем переэтерификации гидрированного пальмового масла полиэтиленгликолем марки PEG 1500) или Labrafil M1944 CS (олеоилмакрогол-6-глицерид, получаемый путем переэтерификации масла из ядер абрикосовых косточек полиэтиленгликолем марки PEG 300), Sofiisan 601.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция содержит от 0,3 до 10,0 масс. % поверхностно-активных веществ (в пересчете на 100 мас. % всей твердой лекарственной формы).

Готовая лекарственная форма может дополнительно включать в себя одно или несколько смазывающих веществ и глидантов, которые могут включать в себя стеариновую кислоту и ее производные или сложные эфиры, такие как: стеарат натрия,

стеарат магния, стеарат кальция и соответствующие сложные эфиры, такие как: стеарил фумарат натрия; тальк, но не ограничиваются ими. Количество смазки и/или глицерина предпочтительно находится в диапазоне от 0,25% масс до 5% масс от массы фармацевтической композиции.

5 Предпочтительно лекарственное средство может быть изготовлено в виде порошков, таблеток, комбинированных таблеток, капсул, драже, гранул, покрытых оболочкой, суппозиторий, порошков для приготовления суспензий. Лекарственные формы могут быть выполнены традиционным способом («Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм», 2-ое изд., Москва, 2006 г).

10 Фармацевтическая композиция по изобретению может вводиться перорально. Дозировка зависит от возраста, состояния и веса пациента.

Объектом изобретения также является способ изготовления пероральных твердых лекарственных форм.

15 Экструзия из горячего расплава обеспечивает несколько преимуществ по сравнению с традиционными фармацевтическими способами обработки, включая отсутствие растворителей, малое количество этапов обработки, непрерывный режим работы, возможность образования твердых растворов и улучшенная биодоступность (ср. М.М. Crowley et al., Drug Dev Ind Pharm 2007, 33 (9), 909-26; и М.А. Repka et al., ibid, 33 (10), 1043-57).

20 Плавление и/или перемешивание проводят в аппарате, предназначенном для этой цели. Особенно подходящими являются экструдеры или месильные машины. Подходящие экструдеры включают одношнековые экструдеры, экструдеры со шнеками, находящимися в зацеплении, или даже многошнековые экструдеры, предпочтительно - двухшнековые экструдеры, в которых шнеки могут вращаться в одном или в 25 противоположных направлениях, и необязательно снабженные месильными дисками или другими шнековыми элементами, предназначенными для перемешивания или диспергирования расплава. Следует понимать, что рабочая температура также будет зависеть от типа используемого экструдера или типа конфигурации экструдера. Часть энергии, необходимой для плавления, перемешивания и растворения компонентов 30 в экструдере, можно получить от нагревающих элементов. Однако трение и сдвиговые перемещения материала в экструдере также может привести к выделению в смеси существенного количества энергии и способствовать образованию однородного расплава компонентов.

Для получения твердых дозированных форм из соответствующих компонентов при 35 повышенной температуре, то есть при температуре размягчения полимерного или липидного, или комбинированного носителя или более высокой температуре, составляющей по меньшей мере 70°C, получают формуемую массу, которую затем охлаждают, при необходимости, после реализации стадии формования. Обычно температура расплава находится в интервале от приблизительно 40°C до приблизительно 40 200°C, предпочтительно от приблизительно 50°C до приблизительно 160°C.

Перемешивание компонентов и приготовление формуемой массы могут быть осуществлены разными путями. Перемешивание можно осуществлять до, в процессе и/или после нагревания отдельных или всех компонентов массы. Например, для получения формуемой массы соответствующие компоненты сначала могут быть 45 перемешаны, а затем нагреты и загружены в экструдер. Кроме того, они могут быть одновременно перемешаны и нагреты и поданы на экструдер. Также часто используется перемешивание компонентов для получения формуемой массы без предварительного нагревания. Возможно осуществление дополнительной гомогенизации формуемой

массы, чтобы обеспечить высокодисперсное распределение биологически активного вещества.

Нагревание осуществляют в обычно используемых для этой цели устройствах. Особенно пригодными являются обогреваемые экструдеры или смесители, в частности смесители непрерывного действия (например, типа ORP, CRP, AP или DTB фирмы List, типа Reaktotherm фирмы Krauss-Maffei или червячные смесители типа Бейкер-Перкинс фирмы Buss), двухлопастные двухлотковые смесители (корытные мешалки), плунжерные (внутренние) смесители или системы типа ротор/статор (например, Dispac фирмы IKA).

В качестве экструдеров можно использовать одночервячные экструдеры, гребневые шнековые экструдеры, а также многочервячные, в частности двухчервячные экструдеры, при необходимости оснащенные месильными дисками, с однонаправленным или разнонаправленным вращением червяков. Особенно предпочтительными являются двухчервячные экструдеры фирмы Werner u. Pfleiderer конструктивного ряда ZSK.

Массу в экструдеры или смесители в зависимости от их конструкции загружают обычным способом непрерывно или периодически. Порошкообразные компоненты можно загружать самотеком, например, посредством дифференциальных дозировочных весов. Пластичные массы могут подаваться непосредственно из экструдера или при помощи шестеренчатого насоса, использование которого является предпочтительным в случае высоких значений вязкости и давления. Жидкие среды можно дозировать пригодным для этого насосом.

Полученные массы обладают тестообразной или пастообразной консистенцией. Их, как правило, подвергают формованию. При этом в зависимости от типа формирующего инструмента и способа формования формируемым массам может быть придана самая разнообразная форма. Например, в случае использования экструдера экструдированный жгут может быть подвергнут формованию между одной лентой и одним валком, между двумя лентами или двумя валками, как описано в европейской заявке на патент EP-A-358105, или путем переработки на каландре, снабженном двумя формирующими валками (см. например, европейскую заявку на патент EP-A-240904).

Путем экструзии и горячей или холодной рубки экструдированного жгута могут быть получены, например, мелкие гранулы. Кроме того, охлажденная масса может быть подвергнута размолу до порошкообразного состояния и последующему обычному прессованию порошка для получения таблеток. При этом дополнительно можно использовать предназначенные для таблетирования вспомогательные вещества.

Согласно технологическим подходам по настоящему изобретению мы можем использовать как экструзию (в способе по 2 му варианту осуществления изобретения), так и обходиться без нее (в способе по 1 му варианту осуществления изобретения, в котором проведение экструзии необязательно). Способы по реализуемым нами двум вариантам их осуществления объединяет получение твердого раствора фармацевтической композиции, что позволяет улучшить стабильность фармацевтической композиции.

Твердые растворы могут быть также получены путем сплавления низкоплавких носителей с АФС которые приводят к образованию аморфной фазы как носителя, так и АФС. При этом растворенные молекулы АФС фиксируются в носителе процессом затвердевания. Затем охлажденную до комнатной температуры массу передают на дальнейшую обработку - измельчение, просеивание, смешивание и производство лекарственной формы.

На практике для получения фармацевтического препарата, жидкую форму преобразуют в твердую. Твердая основа обычно представлена пористыми носителями,

примерами являются но не ограничиваются следующие носители, такие как Neusilin (US и US-2) (магния алюмометасиликат).

Объектом изобретения является способ получения фармацевтической композиции с такролимусом. Способ включает:

- 5 а) нагревание при перемешивании глицерол дибегената, взятого в количестве 1,0-10,0% от массы фармацевтической композиции, до получения расплава,
б) последующее добавление такролимус моногидрата, взятого в количестве 0,3-2,0% от массы фармацевтической композиции, с получением твердого раствора, к которому добавляют пористый или мезопористый носитель, с получением гранулята.

10 В качестве пористого носителя можно использовать магния алюмометасиликат.

К полученному на стадии б) грануляту дополнительно добавляют лактозу безводную и/или магния стеарат.

Полученный на стадии б) гранулят дополнительно можно смешивать с коповидоном.

Полученную смесь можно экструдировать и экструдат измельчать.

15 К измельченному экструдату целесообразно добавлять гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и магния стеарат.

К полученному на стадии б) грануляту дополнительно можно добавить этилцеллюлозу.

20 К полученному грануляту с этилцеллюлозой дополнительно целесообразно добавить магния стеарат.

На стадии а) для получения расплава к глицерол дибегенату дополнительно можно добавить стеароилполиоксил-32 глицериды, альфа- токоферил полиэтиленгликоль сукцинат и/или их комбинации.

25 К полученному в результате стадии а) расплаву дополнительно целесообразно добавить коповидон.

Температура проведения экструзии может составлять от 20 до 130°C, предпочтительно от 20 до 120°C.

Фармацевтическую композицию можно формировать в виде твердой лекарственной формы.

30 В качестве твердой лекарственной формы целесообразно использовать таблетки, драже, порошки, гранулы, капсулы, брикеты, пилюли, болюсы.

Можно стабилизировать такролимус в аморфном состоянии на протяжении хранения в твердой лекарственной форме.

35 Можно высвободить такролимус в количестве 15-50% в течение до 1 часа, 30-80% в течение 1-4,5 часов и 80-100% в течение 4,5-16 часов.

Другим объектом изобретения является способ получения фармацевтической композиции с такролимусом, который включает:

40 а) смешивание взятого в количестве 0,3-1,5% от массы фармацевтической композиции такролимуса моногидрата с полимером, обеспечивающим модифицированное высвобождение такролимуса,

б) экструдирование с получением твердого раствора и измельчение полученного экструдата.

45 Целесообразно в качестве полимера использовать коповидон, ПЭГ 6000-винилкапролактан-винилацетат, сополимер полиэтиленоксид-полипропиленоксид-полиэтиленоксид, глицерол дибегенат и/или их комбинации.

Предпочтительно к измельченному экструдату добавляют магния стеарат, коллоидный диоксид кремния, гидроксипропилметилцеллюлозу и/или их комбинации.

Температура проведения экструзии может составлять от 20 до 150°C,

предпочтительно, от 20 до 145°C, более предпочтительно от 20 до 135°C или от 20 до 120°C.

Можно стабилизировать такролимус в аморфном состоянии на протяжении хранения в твердой лекарственной форме.

5 Целесообразно высвободить такролимус в количестве 15-50% в течение до 1 часа, 30-80% в течение 1-4,5 часов и 80-100% в течение 4,5-16 часов.

Также объектом изобретения является фармацевтическая композиция с такролимусом, полученная любым вышеописанным способом.

10 Фармацевтическая композиция с такролимусом (такролимусом моногидратом) и, соответственно, пероральная твердая лекарственная форма, обладают иммуносупрессивной активностью, могут быть использованы в качестве иммунодепрессанта для лечения или предупреждения отторжения трансплантата органа или ткани.

Используемые сокращения

15 HLB - Гидрофильно-липофильный баланс

LBDDS - системы доставки лекарственных препаратов на основе липидов

BSC - биофармацевтическая классификационная система.

ПЭГ - полиэтиленгликоль

АФС - активная фармацевтическая субстанция

20 IUPAC - Международный союз теоретической и прикладной химии Международный союз теоретической и прикладной химии

ОМ - оптическая микроскопия

XRD - рентгеновская дифракция

25 FDA - Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

ТПГС - альфа-токоферил полиэтиленгликольсукцинат

ГГГМЦ - гидроксипропилметилцеллюлоза

ДСК - дифференциальная сканирующая калориметрия

ТГ - термогравиметрия

30 ДТГ - дифференциальная термогравиметрия

ТГ-ДТГ - метод комплексного термического анализа - одновременно термогравиметрии ТГ и дифференциальной термогравиметрии ДТГ

Tg - температура плавления

Tsh - температура стеклования

35 РП - родственные примеси

эксп - экспериментальные значения

лит - литературные данные

НД - влажность

Краткое описание фигур.

40 Фигура 1 представляет собой термограмму АФС - Такролимус моногидрат. Фигура 1 - ТГ-ДТГ, ДСК кривые образца Такролимус моногидрат. По оси абсцисс приведена температура в °С. По правой оси ординат приведены ТГ в %, по крайней правой оси ординат ДТГ (%/мин). По левой оси ординат приведены ДСК (мкВ/мг).

45 Фигура 2 представляет собой термограмму Коллидон VA64. Фигура 2 - ТГ-ДТГ, ДСК кривые образца Kollidon VA64. По оси абсцисс приведена температура в °С. По правой оси ординат приведены ДСК (мкВ/мг), по крайней правой оси ординат ДТГ (%/мин). По левой оси ординат приведены ТГ (%).

Фигура 3 представляет собой термограмму по примеру 1. Фигура 3 - ДСК кривые

образца по примеру 1. По оси абсцисс приведена температура в °С, по оси ординат приведена ДСК (мкВ/мг).

На фигуре 4 представлены ТГ-ДТГ, ДСК кривые образца по примеру 24. По оси абсцисс приведена температура в °С. По правой оси ординат приведены ДСК (мкВ/мг), по крайней правой оси ординат ДТГ (%/мин). По левой оси ординат приведены ТГ (%).

На фигуре 5 представлены ТГ-ДТГ, ДСК кривые образца по примеру 33. По оси абсцисс приведена температура в °С. По правой оси ординат приведены ДСК (мкВ/мг), по крайней правой оси ординат ДТГ (%/мин). По левой оси ординат приведены ТГ (%).

На фигуре 6 представлены ТГ-ДТГ, ДСК кривые образца Kollidon VA64. По оси абсцисс приведена температура в °С. По правой оси ординат приведены ДСК (мкВ/мг), по крайней правой оси ординат ДТГ (%/мин). По левой оси ординат приведены ТГ (%).

На фигуре 7 представлены ТГ-ДТГ, ДСК кривые образца «Compritrol 888 АТО». По оси абсцисс приведена температура в °С. По правой оси ординат приведены ДСК (мкВ/мг), по крайней правой оси ординат ДТГ (%/мин). По левой оси ординат приведены ТГ (%).

На фигуре 8 представлены ТГ-ДТГ, ДСК кривые образца Neusilin US-2. По оси абсцисс приведена температура в °С. По правой оси ординат приведены ТГ в %, по крайней правой оси ординат ДТГ (%/мин). По левой оси ординат приведены ДСК (мкВ/мг).

На фигуре 9 приведены ТГ-ДТГ, ДСК кривые образца по примеру 24. По оси абсцисс приведена температура в °С. По правой оси ординат приведены ТГ в %, по крайней правой оси ординат ДТГ (%/мин). По левой оси ординат приведены ДСК (мкВ/мг).

Фигура 10 - Дифрактограмма образца АФС Такролимус моногидрат. По оси абсцисс -угол 2θ (тетта), град, по оси ординат -интенсивность, абсорбция.

Фигура 11 - Дифрактограмма образца по примеру 1. По оси абсцисс -угол 2θ (тетта), град, по оси ординат -интенсивность, абсорбция.

На фигурах 12-16 представлена кинетика растворения репрезентативных Примеров. По оси абсцисс на фигурах 12-16 приведено время в часах. По оси ординат - % растворения.

Приведенные примеры не накладывают ограничения, но демонстрируют и дополнительно иллюстрируют то, что технология получения фармацевтической композиции, где действующее вещество находится в лекарственной форме в виде твердого раствора фармацевтической композиции, позволяет получать твердые лекарственные формы с широким диапазоном кинетики растворения такролимуса, а следовательно, и биодоступности. Таким образом задача по расширению арсенала технологий, позволяющих получать готовые лекарственные формы такролимуса с заданными параметрами кинетики растворения и обладающей доказанной стабильностью полностью выполняется изобретением по данной заявке.

Пример 1

40

45

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	5,0
- в пересчете на такролимус моногидрат	5,11
Коллидон VA 64 (коповидон)	433,89
Аероперл 300 (коллоидный диоксид кремния)	0,91
Магния стеарат	0,91
Масса содержимого капсулы	440,82
Капсулы на основе ГПМЦ	№00

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:

Приготовление массы для экструзии;

Экструзия горячего расплава;

Получение массы для капсулирования.

Приготовление массы для экструзии.

В бине смесителя загрузить АФС Такролимус моногидрат, добавить Коллидон VA 64 и перемешать. Полученную массу для экструзии передать на стадию Экструзия горячего расплава.

Экструзия горячего расплава

В бункер экструдера загружают массу для экструзии и экструдировать расплав при температуре 20-145°C, т.е. при следующих параметрах процесса:

- двух-шнековый экструдер Screw Length 21.5 D

- выходной элемент экструдера: 10 мм, 1 отверстие;

- параметры нагрева в зонах экструдера:

Зона нагрева	1	2	3	4	5	6	7	8	Выходное отверстие
Установленная температура, °C	20	20	20	20	30	110	145	145	145

По окончании подачи всей массы компонентов закончить процесс экструзии. В результате получают твердый раствор.

Полученный экструдат измельчают на мельнице, используя сетку 0,4 мм и передают на стадию Получение массы для капсулирования.

К полученной массе добавить просеянный магния стеарат и Аероперл 300, перемешать. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 2

	Наименование	Состав на одну капсулу, мг
5	1 Такролимус - в пересчете на такролимус моногидрат	5,0 5,11
10	2 Коллидон VA 64 (коповидон)	433,89
	5 ГПМЦ K100M (гидроксипропилметилцеллюлоза)	44
15	6 ГПМЦ E50 (гидроксипропилметилцеллюлоза)	44
	7 Аероперл 300(коллоидный диоксид кремния)	0,91
20	8 Магния стеарат	0,91

	Масса содержимого капсулы	528,82
25	Капсулы на основе ГПМЦ	№00

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:

Приготовление массы для экструзии;

Экструзия горячего расплава;

Получение массы для капсулирования.

30 Приготовление массы для экструзии. В бине смесителя загрузить АФС Такролимус моногидрат, добавить Коллидон VA 64 и перемешать. Полученную массу для экструзии передать на стадию 1.2 «Экструзия горячего расплава».

Экструзия горячего расплава

35 В бункер экструдера загружают массу для экструзии и экструдировать расплав при температуре 20-135°C, т.е. при следующих параметрах процесса:

- двух-шнековый экструдер Screw Length 21.5 D
- выходной элемент экструдера: 10 мм, 1 отверстие;
- параметры нагрева в зонах экструдера:

40 Зона нагрева	1	2	3	4	5	6	7	8	Выходное отверстие
45 Установленная температура, °C	20	20	20	20	30	100	135	135	135

По окончании подачи всей массы компонентов закончить процесс экструзии. В

результате получают твердый раствор.

Полученный экструдат измельчают на мельнице, используя сетку 0,4 мм и передают: на стадию Получение массы для капсулирования

В смеситель к необходимому количеству экструдата добавить необходимое количество ГПМЦ К10М, ГПМЦ Е50 и Аероперл 300 и перемешать. К полученной массе добавить просеянный магния стеарат и перемешать.

Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

10 Пример 3

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	5,0
- в пересчете на такролимус моногидрат	5,11
Soluplus (ПЭГ 6000-винилкапролактam-винилацетат)	94,2
Poloxamer 188 (сополимер полиэтиленоксид-полипропиленоксид-полиэтиленоксид)	375
Compritol 888 АТО (глицерол дибегенат)	25
Масса содержимого капсулы	499,31
Капсулы на основе ГПМЦ*	№00

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:

35 Приготовление массы для экструзии;

Экструзия горячего расплава;

Получение массы для капсулирования.

Приготовление массы для экструзии.

40 В бине смесителя загрузить АФС Такролимус моногидрат, добавить Soluplus и Compritol 888, перемешать. К полученной массе добавить Poloxamer 188 и перемешать.

Получение экструдата

В бункер экструдера загружают массу для экструзии и экструдировать расплав при температуре 20-100°C, т.е. при следующих параметрах процесса:

- двух-шнековый экструдер Screw Length 21.5 D
- 45 - выходной элемент экструдера: 10 мм, 1 отверстие;
- параметры нагрева в зонах экструдера:

Зона нагрева	1	2	3	4	5	6	7	8	Выходное отверстие
Установленная температура, °С	20	20	20	20	25	30	100	100	80

Полученный экструдат измельчают на мельнице, используя сетку 0,4 мм и передают на стадию Капсулирование. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 4

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	5,0
- в пересчете на такролимус моногидрат	5,11
Soluplus (ПЭГ 6000- винилкапролактан-винилацетат)	433,89
Магния стеарат	0,91
Масса содержимого капсулы	439,91
Капсулы на основе ГПМЦ*	№00

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:

Приготовление массы для экструзии;

Экструзия горячего расплава;

Получение массы для капсулирования.

Приготовление массы для экструзии.

В бине смесителя загрузить АФС Такролимус моногидрат, добавить Soluplus и перемешать.

Получение экструдата

В бункер экструдера загружают массу для экструзии и экструдировать расплав при температуре 20-120°C, т.е. при следующих параметрах процесса:

- двух-шнековый экструдер Screw Length 21.5 D
- выходной элемент экструдера: 10 мм, 1 отверстие;
- параметры нагрева в зонах экструдера:

Зона нагрева	1	2	3	4	5	6	7	8	Выходное отверстие
Установленная температура, °С	20	20	20	20	20	30	100	100	120

Полученный экструдат измельчают на мельнице, используя сетку 0,4 мм и передают на стадию Капсулирование. К полученной массе добавить просеянный магния стеарат, перемешать. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 5

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	1,47
- в пересчете на такролимус моногидрат	1,5
Soluplus (ПЭГ 6000- винилкапролактан-винилацетат)	96
Poioxamer 188 (сополимер полиэтиленоксид- полипропиленоксид- полиэтиленоксид)	377,5

Compritol 888 АТО (глицерол дибегенат)	25
Масса содержимого капсулы	500
Капсулы на основе ГПМЦ*	№00

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:

Приготовление массы для экструзии;

Экструзия горячего расплава;

Получение массы для капсулирования.

Приготовление массы для экструзии.

В бине смесителя загрузить АФС Такролимус моногидрат, добавить Soluplus и Compritol 888, перемешать. К полученной массе добавить Poioxamer 188 и перемешать.

Получение экструдата

В бункер экструдера загружают массу для экструзии и экструдированный расплав при температуре 20-100°C, т.е. при следующих параметрах процесса:

- двух-шнековый экструдер Screw Length 21.5 D
- выходной элемент экструдера: 10 мм, 1 отверстие;
- параметры нагрева в зонах экструдера:

Зона нагрева	1	2	3	4	5	6	7	8	Выходное отверстие
Установленная температура, °C	20	20	20	20	20	25	30	100	80

Полученный экструдат измельчают на мельнице, используя сетку 0,4 мм и передают на стадию Капсулирование. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 6

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус - в пересчете на такролимус моногидрат	7,665 7,5
Soluplus (ПЭГ 6000- винилкапролактан-винилацетат)	95
Poioxamer 188 (сополимер полиэтиленоксид- полипропиленоксид- полиэтиленоксид)	372,5
Compritol 888 АТО (глицерол дибегенат)	25
Масса содержимого капсулы	500
Капсулы на основе ГПМЦ*	№00

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:
 Приготовление массы для экструзии;
 Экструзия горячего расплава;
 Получение массы для капсулирования.

Приготовление массы для экструзии.

В бине смесителя загрузить АФС Такролимус моногидрат, добавить Soluplus и Compritol 888, перемешать. К полученной массе добавить Poloxamer 188 и перемешать.

Получение экструдата

5 В бункер экструдера загружают массу для экструзии и экструдуют расплав при температуре 20-100°C, т.е. при следующих параметрах процесса:

- двух-шнековый экструдер Screw Length 21.5 D
- выходной элемент экструдера: 10 мм, 1 отверстие;
- параметры нагрева в зонах экструдера:

10

Зона нагрева	1	2	3	4	5	6	7	8	Выходное отверстие
Установленная температура, °C	20	20	20	20	20	25	30	100	80

15

20 Полученный экструдат измельчают на мельнице, используя сетку 0,4 мм и передают на стадию Капсулирование. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 7

25

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	5,0
- в пересчете на такролимус моногидрат	5,11
Gellucire 50-13 (стеароилполиоксил-32 глицериды)	16,786
Neusilin US (Магния альюмометасиликат)	25
Compritol 888 АТО (глицерол дибегенат)	7,194
Коллидон VA 64 (коповидон)	345,91
Масса содержимого капсулы	400
Капсулы на основе ГПМЦ*	№00

35

40

45

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий: Приготовление гранулята фармацевтической композиции;

Получение массы для капсулирования

Приготовление гранулята фармацевтической композиции

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и Gellucire 50-13 (стеароилполиоксил-32 глицериды) и при перемешивании нагреть смесь компонентов до температуры 70°C до получения прозрачного расплава.

Снизить температуру до 60°C и к полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании.

К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат) и перемешать.

Полученный гранулят откалибровать на калибраторе, используя сетку 0,5 мм.

В смеситель (бин) к необходимому количеству гранулята фармацевтической композиции тритурационно добавить необходимое количество Коллидона VA64 и перемешать.

Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм.

Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 8

	Наименование	Состав на одну капсулу, мг
1	Такролимус - в пересчете на такролимус моногидрат	5,0 5,11
2	Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	16,8
3	Vit E TPGS (альфа-токоферил полиэтиленгликоль сукцинат)	7,18
4	Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат)	25,0
5	Коллидон VA 64 (Коповидон)	293,91
6	Магния стеарат	2,0
	Масса содержимого капсулы	350
	Капсулы на основе ГПМЦ	Размер №0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:

Приготовление гранулята фармацевтической композиции;

Получение массы для капсулирования

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и Vit E TPGS (альфа-токоферил полиэтиленгликоль сукцинат) и при перемешивании нагреть смесь компонентов до температуры 120°C до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA 64 и перемешать.

К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании.

К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат) и перемешать.

Полученный гранулят откалибровать на калибраторе, используя сетку 0,5 мм.

Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм.

К полученной массе добавить просеянный магния стеарат и перемешать.

Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 9

	Наименование	Состав на одну капсулу, мг
1	Такролимус - в пересчете на такролимус моногидрат	5,0 5,11
2	Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	23,98
3	Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат)	25.0
4	Коллидон VA 64(Коповидон)	293,91
5	Магния стеарат	2,0
	Масса содержимого капсулы	350
	Капсулы на основе ГПМЦ	Размер №0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:

Приготовление гранулята фармацевтической композиции;

Получение массы для капсулирования.

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО и Vit E TPGS и при перемешивании нагреть смесь компонентов до температуры 120°C до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA64

и перемешать.

К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании, продолжительность перемешивания при температуре 120°C.

К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат), перемешать.

Полученный гранулят откалибровать на калибраторе, используя сетку 0,5 мм.

Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм.

К полученной массе добавить просеянный магния стеарат и перемешать.

Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 10

	Наименование	Состав на одну капсулу, мг
1	Такролимус - в пересчете на такролимус моногидрат	1,027 1,05
2	Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	3,5
3	Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат)	33,25
4	Коллидон VA 64(Коповидон)	310,45
5	Магния стеарат	1,75
	Масса содержимого капсулы	350
	Капсулы на основе ГПМЦ	Размер №0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:

Приготовление гранулята фармацевтической композиции;

Получение массы для капсулирования.

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО и при перемешивании нагреть смесь компонентов до температуры 120°C до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA64 и перемешать.

К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании при температуре 120°C.

К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат), перемешать.

Полученный гранулят откалибровать на калибраторе, используя сетку 0,5 мм.

Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм.

К полученной массе добавить просеянный магния стеарат и перемешать. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 11

	Наименование	Состав на одну капсулу, мг
1	Такролимус - в пересчете на такролимус моногидрат	5,0 5,11
2	Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	12,5

3	Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат)	25,0
4	Vit E TPGS (альфа-токоферил полиэтиленгликоль сукцинат)	7,18
5	Коллидон VA 64(Коповидон)	258,41
6	Магния стеарат	1,8
	Масса содержимого капсулы	310
	Капсулы на основе ГПМЦ*	Размер №0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:

Приготовление гранулята фармацевтической композиции;

Получение массы для капсулирования

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и Vit E TPGS (альфа-токоферил полиэтиленгликоль сукцинат) и при перемешивании нагреть смесь компонентов до температуры 120°C до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA64 и перемешать.

К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании при температуре 120°C.

К полученному прозрачному твердому раствору (было расплаву) компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат), перемешать.

Полученный гранулят откалибровать на калибраторе, используя сетку 0,5 мм.

Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм.

К полученной массе добавить просеянный магния стеарат и перемешать.

Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание

наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

	Наименование	Состав на одну капсулу, мг	
5	1	Такролимус	5,0
10		- в пересчете на такролимус моногидрат	5,11
15	2	Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	16,8
	3	Vit E TPGS (альфа-токоферил Полиэтиленгликоль сукцинат)	7,18
20	4	Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат)	25.0
	5	Коллидон VA 64(Коповидон)	275,41
	6	Натрия кроскармеллоза	3,5
25	7	ГПМЦ	15
	8	Магния стеарат	2
		Масса содержимого капсулы	350
30		Капсулы на основе ГПМЦ*	Размер №0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:

Приготовление гранулята фармацевтической композиции;

Получение массы для капсулирования

35 В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и Vit E TPGS (альфа-токоферил Полиэтиленгликоль сукцинат) и при перемешивании нагреть смесь компонентов до температуры 120°C до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA64 и перемешать.

40 К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании при температуре 120°C

К полученному прозрачному твердому раствору (было расплаву) компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат), перемешать.

Полученный гранулят откалибровать на калибраторе, используя сетку 0,5 мм.

45 Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм.

К полученной массе добавить просеянный магния стеарат и перемешать.

Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования

капсул.

Пример 13

	Наименование	Состав на одну капсулу, мг	
5	1	Такролимус	5,0
10		- в пересчете на такролимус моногидрат	5,11
	2	Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	16,8
15	3	Vit E TPGS (альфа-токоферил полиэтиленгликоль сукцинат)	7,18
	4	Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат)	25,0
20	5	Коллидон VA 64(Коповидон)	263,41
	6	Натрия кроскармеллоза	10,5
25	7	ГПМЦ	20
	8	Магния стеарат	2
		Масса содержимого капсулы	350
30		Капсулы на основе ГПМЦ	Размер №0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:

Приготовление гранулята фармацевтической композиции;

Получение массы для капсулирования

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и Vit E TPGS (альфа-токоферил полиэтиленгликоль сукцинат) и при перемешивании нагреть смесь компонентов до температуры 120°C до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA64 и перемешать.

К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании при температуре 120°C.

К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат), перемешать.

Полученный гранулят откалибровать на калибраторе, используя сетку 0,5 мм.

Добавить необходимое количество ГПМЦ и натрия кроскармеллозы, перемешать.

Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм.

К полученной массе добавить просеянный магния стеарат и перемешать.

Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования

капсул.

Пример 14

	Наименование	Состав на одну капсулу, мг	
5	1	Такролимус	5,0
10		- в пересчете на такролимус моногидрат	5,11
15	2	Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	16,8
	3	Vit E TPGS (альфа-токоферил полиэтиленгликоль сукцинат)	7,18
20	4	Neusilin US (Магния алюмометасиликат)	25.0
	5	Коллидон VA 64(Коповидон)	292,41
	6	Этилцеллюлоза	1,5
25	7	Магния стеарат	2
		Масса содержимого капсулы	350
		Капсулы на основе ГПМЦ	Размер №0

30 Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:

Приготовление гранулята фармацевтической композиции;

Получение массы для капсулирования

35 В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и Vit E TPGS (альфа-токоферил полиэтиленгликоль сукцинат) и при перемешивании нагреть смесь компонентов до температуры 120°C до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA64 и перемешать.

40 К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании при температуре 120°C.

К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат) и перемешать.

Полученный гранулят откалибровать на калибраторе, используя сетку 0,5 мм.

45 В смеситель (бин) добавить необходимое количество Этилцеллюлозы (Ethocel 20) и перемешать.

Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм.

К полученной массе добавить просеянный магния стеарат, перемешать.

Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования

капсул.

Пример 15

	Наименование	Состав на одну капсулу, мг	
5	1	Такролимус	6,85
10		- в пересчете на такролимус моногидрат	7,0
15	2	Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	35
	3	Vit E TPGS (альфа-токоферил полиэтиленгликоль сукцинат)	1,75
20	4	Neusilin US (Магния алюмометасиликат)	5.25

25	5	Коллидон VA 64(Коповидон)	294
	6	Этилцеллюлоза	3,5
	7	Магния стеарат	3,5
		Масса содержимого капсулы	350
30		Капсулы на основе ГПМЦ	Размер №0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:

Приготовление гранулята фармацевтической композиции;

Получение массы для капсулирования

35 В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и Vit E TPGS (альфа-токоферил полиэтиленгликоль сукцинат) и при перемешивании нагреть смесь компонентов до температуры 120°C до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA64 и перемешать.

40 К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании при температуре 120°C.

К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат) и перемешать.

Полученный гранулят откалибровать на калибраторе, используя сетку 0,5 мм.

45 В смеситель (бин) добавить необходимое количество Этилцеллюлозы (Ethocel 20) и перемешать.

Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм.

К полученной массе добавить просеянный магния стеарат, перемешать.

Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 16

	Наименование	Состав на одну капсулу, мг
1	Такролимус - в пересчете на такролимус моногидрат	5,0 5,11
2	Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	16,8
3	Vit E TPGS (альфа-токоферил Полиэтиленгликоль сукцинат)	7,18
4	Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат)	25,0
5	Коллидон VA 64 (коповидон)	290,91
6	Этилцеллюлоза	3
7	Магния стеарат	2
	Масса содержимого капсулы	350
	Капсулы на основе ГПМЦ*	Размер №0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:

Приготовление гранулята фармацевтической композиции;

Получение массы для капсулирования

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и Vit E TPGS (альфа-токоферил Полиэтиленгликоль сукцинат) и при перемешивании нагреть смесь компонентов до температуры 120°C до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA64 и перемешать.

К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании, при температуре 120°C.

К полученному прозрачному твердому раствору (было расплаву) компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат), перемешать.

Полученный гранулят откалибровать на калибраторе, используя сетку 0,5 мм.

В смеситель (бин) добавить необходимое количество Этилцеллюлозы (Ethocel 20), перемешать.

Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм.

К полученной массе добавить просеянный магния стеарат и перемешать.

Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 17

	Наименование	Состав на одну капсулу, мг
1	Такролимус - в пересчете на такролимус моногидрат	5,0 5,11
2	Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	16,8
3	Vit E TPGS (альфа-токоферил Полиэтиленгликоль сукцинат)	7,18
4	Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат)	25,0
5	Коллидон VA 64	293,41
6	Этилцеллюлоза	0,5
7	Магния стеарат	2
	Масса содержимого капсулы	350
	Капсулы на основе ГПМЦ*	Размер №0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:

Приготовление гранулята фармацевтической композиции;

Получение массы для капсулирования

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и Vit E TPGS (альфа-токоферил Полиэтиленгликоль сукцинат) и при перемешивании нагреть смесь компонентов до температуры 120°C до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA64 и перемешать.

К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании, при температуре 120°C.

К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат), перемешать.

Полученный гранулят откалибровать на калибраторе, используя сетку 0,5 мм.

В смеситель (бин) добавить необходимое количество Этилцеллюлозы (Ethocel 20), перемешать.

Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм.

К полученной массе добавить просеянный магния стеарат и перемешать.

Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

5 Пример 18

	Наименование	Состав на одну капсулу, мг
10	1 Такролимус - в пересчете на такролимус моногидрат	5,0 5,11
15	2 Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	16,8
20	3 Vit E TPGS (альфа-токоферил Полиэтиленгликоль сукцинат)	7,18
	4 Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат)	25.0
25	5 Коллидон VA 64	293,66
	6 Этилцеллюлоза	0,25
	7 Магния стеарат	2
30	Масса содержимого капсулы	350
	Капсулы на основе ГПМЦ*	Размер №0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:

35 Приготовление гранулята фармацевтической композиции;

Получение массы для капсулирования

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и Vit E TPGS (альфа-токоферил Полиэтиленгликоль сукцинат) и при перемешивании нагреть смесь компонентов до температуры 120°C до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA64 и
40 перемешать.

К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании, при температуре 120°C.

К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат), перемешать.

45 Полученный гранулят откалибровать на калибраторе, используя сетку 0,5 мм.

В смеситель (бин) добавить необходимое количество Этилцеллюлозы (Ethocel 20), перемешать.

Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм.

К полученной массе добавить просеянный магния стеарат и перемешать.

Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

5 Пример 19

	Наименование	Состав на одну капсулу, мг
10	1 Такролимус - в пересчете на такролимус моногидрат	1 1,022
15	2 Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	3,36
	3 Vit E TPGS (альфа-токоферил Полиэтиленгликоль сукцинат)	1,436
20	4 Neusilin US (Магния алюмометасиликат)	5.0
	5 Коллидон VA 64	128,18
	6 Магния стеарат	1
25	Масса содержимого капсулы	140

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:

Приготовление гранулята фармацевтической композиции;

Получение массы для капсулирования

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО
30 (Глицерол дибегенат) и Vit E TPGS (альфа-токоферил Полиэтиленгликоль сукцинат) и при перемешивании нагреть смесь компонентов до температуры 120°C до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA64 и перемешать.

К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при
35 перемешивании при температуре 120°C.

К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат), перемешать.

Полученный гранулят откалибровать на калибраторе, используя сетку 0,5 мм.

Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм.

40 К полученной массе добавить просеянный магния стеарат, перемешать.

Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 20

45

	Наименование	Состав на одну капсулу, мг
5	1 Такролимус - в пересчете на такролимус моногидрат	0,5 0,511
10	2 Compritol 888 АТО(глицерол дибегенат)	1,68

15	3 Vit E TPGS (альфа-токоферил Полиэтиленгликоль сукцинат)	0,718
	4 Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат)	2,5
20	5 Коллидон VA 64	133,591
	6 магния стеарат	1
25	Масса содержимого капсулы	140
	Капсулы на основе ГПМЦ	Размер №0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:

Приготовление гранулята фармацевтической композиции;

Получение массы для капсулирования

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и Vit E TPGS (альфа-токоферил Полиэтиленгликоль сукцинат) и при перемешивании нагреть смесь компонентов до температуры 120°C до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA64 и перемешать.

К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании, при температуре 120°C.

К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат), перемешать.

Полученный гранулят откалибровать на калибраторе, используя сетку 0,5 мм.

К полученной массе добавить просеянный магния стеарат, перемешать.

Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 21

	Наименование	Состав на одну капсулу, мг
5	1 Такролимус - в пересчете на такролимус моногидрат	5,0 5,11
10	2 Compritol 888 АТО(глицерол дибегенат)	19
15	3 Neusilin US(Магния алюмометасиликат)	25
	4 Коллидон VA 64 (коповидон)	55
	5 лактоза безводная	163,89
	6 магния стеарат	2
20	Масса содержащегося капсулы	270
	Капсулы на основе ГПМЦ	Размер №0

25 Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий: приготовление гранулята фармацевтической композиции; получение массы для капсулирования.

30 В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и при перемешивании нагреть до температуры 125°C до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA 64 и перемешать. К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании, при температуре 125°C. К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат), перемешать. Полученный гранулят откалибровать на калибраторе, используя сетку 35 0,5 мм. В смеситель (бин) к необходимому количеству гранулята фармацевтической композиции добавить лактозу безводную. Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм. К полученной массе добавить просеянный магния стеарат, перемешать. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

40 Пример 22

	Наименование	Состав на одну капсулу, мг
5	1 Такролимус - в пересчете на такролимус моногидрат	0,5 0,511
10	2 Compritol 888 АТО (глицерол дибегенат)	1,9
15	3 Neusilin US(Магния алюмометасиликат)	2,5
15	4 Коллидон VA 64 (коповидон)	5,5
	5 лактоза безводная	108,59
	6 магния стеарат	1
20	Масса содержимого капсулы	120
	Капсулы на основе ГПМЦ*	Размер №0

25 Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий: приготовление гранулята фармацевтической композиции; получение массы для капсулирования.

30 В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и при перемешивании нагреть до температуры 125°С до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA64 и перемешать. К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании, при температуре 125°С. К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат), перемешать. Полученный гранулят откалибровать на калибраторе 5. В смеситель (бин) 35 к необходимому количеству гранулята фармацевтической композиции добавить лактозу безводную. Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм. К полученной массе добавить просеянный магния стеарат, перемешать. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

40 Пример 23

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	0,5
- в пересчете на такролимус моногидрат	0,511
Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	2,398
Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат)	2,5
Коллидон VA 64(коповидон)	5,5
лактоза безводная	108,091
магния стеарат	1
Масса содержимого капсулы	120

Капсулы на основе ГПМЦ	№0
------------------------	----

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий: приготовление гранулята фармацевтической композиции; получение массы для капсулирования.

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и при перемешивании нагреть до температуры 125°C до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA64 и перемешать. К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании, при температуре 125°C. К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат), перемешать. Полученный гранулят откалибровать на калибраторе. В смеситель (бин) к необходимому количеству гранулята фармацевтической композиции добавить лактозу безводную. Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм. К полученной массе добавить просеянный магния стеарат, перемешать. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 24

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	5,0
- в пересчете на такролимус моногидрат	5,11
Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	23,98
Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат)	25
Коллидон VA 64(коповидон)	55
лактоза безводная	158,91

магния стеарат	2
Масса содержимого капсулы	270
Капсулы на основе ГПМЦ	№0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий: приготовление гранулята фармацевтической композиции; получение массы для капсулирования.

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и при перемешивании нагреть до температуры 125°С до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA64 и перемешать. К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании, при температуре 125°С. К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат), перемешать. Полученный гранулят откалибровать на калибраторе. В смеситель (бин) к необходимому количеству гранулята фармацевтической композиции добавить Лактозу безводную. Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм. К полученной массе добавить просеянный магния стеарат, перемешать. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 25

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	0,50
- в пересчете на такролимус моногидрат	0,511
Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	2,398
Neusilin US(Магния алюмометасиликат)	2,5

Коллидон VA 64 (коповидон)	5,5
лактоза безводная	128,091
магния стеарат	1
Масса содержимого капсулы	140
Капсулы на основе ГПМЦ	№0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий: приготовление гранулята фармацевтической композиции; получение массы для капсулирования.

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и при перемешивании нагреть до температуры 125°С до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA64 и перемешать. К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании, при температуре 125°С. К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат), перемешать. Полученный гранулят откалибровать на калибраторе. В смеситель (бин) к необходимому количеству гранулята фармацевтической композиции добавить Лактозу безводную. Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм. К полученной массе добавить просеянный магния стеарат, перемешать. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 26

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	1
- в пересчете на такролимус моногидрат	1,022

Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	4,796
Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат)	5
Коллидон VA 64 (коповидон)	11
лактоза безводная	117,1822
магния стеарат	1
Масса содержимого капсулы	140
Капсулы на основе ГПМЦ	№0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий: приготовление гранулята фармацевтической композиции; получение массы для капсулирования.

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО

(Глицерол дибегенат) и при перемешивании нагреть до температуры 125°C до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA64 и перемешать. К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании, при температуре 125°C. К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат), перемешать. Полученный гранулят откалибровать на калибраторе. В смеситель (бин) к необходимому количеству гранулята фармацевтической композиции добавить лактозу безводную. Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм. К полученной массе добавить просеянный магния стеарат, перемешать. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 27

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	3
- в пересчете на такролимус моногидрат	3,066
Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	14,388
Neusilin US(Магния алюмометасиликат)	15
Коллидон VA 64 (коповидон)	33
лактоза безводная	202,546
магния стеарат	2
Масса содержимого капсулы	270
Капсулы на основе ГПМЦ	№0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий: приготовление гранулята фармацевтической композиции; получение массы для капсулирования.

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и при перемешивании нагреть до температуры 125°C до получения прозрачного расплава. Добавить необходимое количество Коллидона VA64 и перемешать. К полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании, при температуре 125°C. К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат), перемешать. Полученный гранулят откалибровать на калибраторе. В смеситель (бин) к необходимому количеству гранулята фармацевтической композиции добавить Лактозу безводную. Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм. К полученной массе добавить просеянный магния стеарат, перемешать. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 28

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	5,0
- в пересчете на такролимус моногидрат	5,11
Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	8,39
Gellucire 50-13 (стеароилполиоксил-32 глицериды)	3,6
Vit E TPGS (альфа-токоферил Полиэтиленгликоль сукцинат)	11,99
Neusilin US (Магния алюмометасиликат)	25
Коллидон VA 64 (Коповидон)	345,91
Масса содержимого капсулы	400
Капсулы на основе ГПМЦ	№0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий: приготовление смеси для экструзии; экструзия горячего расплава; получение массы для капсулирования.

Приготовление смеси для экструзии.

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО, Vit E TPGS, Gellucire 50-13 (стеароилполиоксил-32 глицериды) и при перемешивании нагреть смесь компонентов до температуры 70°C до получения прозрачного расплава. Снизить температуру расплава до 60°C и к полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании. К полученному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат) и перемешать. Полученный гранулят откалибровать на калибраторе.

Получение смеси для экструзии

Полученный гранулят смешать с Коллидон VA 64 и загрузить в бин смесителя.

Экструзия горячего расплава

В бункер экструдера загружают смесь для экструзии и экструдировать при температуре 20-120°C, т.е. при следующих параметрах процесса:

- двух-шнековый экструдер;
- выходной элемент экструдера: 10 мм, 1 отверстие;
- параметры нагрева в зонах экструдера:

Зона нагрева	1	2	3	4	5	6	7	8	Выходное отверстие
Установленная температура, °С	20	20	20	20	30	110	120	120	120

По окончании подачи всей массы компонентов закончить процесс экструзии. Полученный экструдат измельчают на мельнице, используя сетку 0,4 мм.

Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 29

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	7,83
- в пересчете на такролимус моногидрат	8
Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	4

Gellucire 50-13 (стеароилполиоксил-32 глицериды)	18
Vit E TPGS (альфа-токоферил Полиэтиленгликоль сукцинат)	12
Neusilin US (Магния алюмометасиликат)	38
Коллидон VA 64 (Коповидон)	320
Масса содержимого капсулы	400
Капсулы на основе ГПМЦ	№0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий: приготовление смеси для экструзии; экструзия горячего расплава; получение массы для капсулирования.

Приготовление смеси для экструзии.

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО, Vit E TPGS, Gellucire 50-13 (стеароилполиоксил-32 глицериды) и при перемешивании нагреть

смесь компонентов до температуры 70°C до получения прозрачного расплава. Снизить температуру расплава до 60°C и к полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании. К полученному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат) и перемешать.

5 Полученный гранулят откалибровать на калибраторе.

Получение смеси для экструзии

Полученный гранулят смешать с Коллидон VA 64 и загрузить в бин смесителя

Экструзия горячего расплава

10 В бункер экструдера загружают смесь для экструзии и экструдировать при температуре 20-120°C, т.е. при следующих параметрах процесса:

- двух-шнековый экструдер;
- выходной элемент экструдера: 10 мм, 1 отверстие;
- параметры нагрева в зонах экструдера:

15 Зона нагрева	1	2	3	4	5	6	7	8	Выходное отверстие
20 Установленная температура, °C	20	20	20	20	30	110	120	120	120

По окончании подачи всей массы компонентов закончить процесс экструзии.

Полученный экструдат измельчают на мельнице, используя сетку 0,4 мм.

25 Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 30

30 Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	5,0
35 - в пересчете на такролимус моногидрат	5,11
Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	11,99
40 Vit E TPGS (альфа-токоферил Полиэтиленгликоль сукцинат)	11,99
Neusilin US (Магния алюмометасиликат)	25
Коллидон VA 64 (Коповидон)	345,91
45 ГПМЦ К100М	8

ГПМЦ Е50	32
Аероперл 300 (коллоидный диоксид кремния)	4,5
Магния стеарат	4,5
Масса содержимого капсулы	449
Капсулы на основе ГПМЦ	№0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий: приготовление смеси для экструзии; экструзия горячего расплава; получение массы для капсулирования.

Приготовление смеси для экструзии.

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritrol 888 АТО, Vit E TPGS, Gellucire 50-13 (стеароилполиоксил-32 глицериды) и при перемешивании нагреть смесь компонентов до температуры 70°C до получения прозрачного расплава. Снизить температуру расплава до 60°C и к полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании. К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат) и перемешать. Полученный гранулят откалибровать на калибраторе.

Получение смеси для экструзии

Полученный гранулят смешать с Коллидон VA 64 и загрузить в бин смесителя

Экструзия горячего расплава

В бункер экструдера загружают смесь для экструзии и экструдировать при температуре 20-120°C, т.е. при следующих параметрах процесса:

- двух-шнековый экструдер;
- выходной элемент экструдера: 10 мм, 1 отверстие;
- параметры нагрева в зонах экструдера:

Зона нагрева	1	2	3	4	5	6	7	8	Выходное отверстие
Установленная температура, °C	20	20	20	20	30	110	120	120	120

По окончании подачи всей массы компонентов закончить процесс экструзии. Полученный экструдат измельчают на мельнице, используя сетку 0,4 мм.

В смеситель (бин) к необходимому количеству экструдата добавить необходимое количество ГПМЦ К100М, ГПМЦ Е50 и аероперл 300 и перемешать. К полученной массе добавить просеянный магния стеарат и перемешать. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 31

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	5,0
- в пересчете на такролимус моногидрат	5,11
Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	11,99
Vit E TPGS (альфа-токоферил Полиэтиленгликоль сукцинат)	11,99
Neusilin US (Магния алюмометасиликат)	25
Коллидон VA 64 (Коповидон)	345,91
ГПМЦ К100М	16
ГПМЦ Е50	24

Аероперл 300(коллоидный диоксид кремния)	4,5
Магния стеарат	4,5
Масса содержимого капсулы	449
Капсулы на основе ГПМЦ*	№0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий: приготовление смеси для экструзии; экструзия горячего расплава; получение массы для капсулирования.

Приготовление массы для экструзии.

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО, Vit E TPGS, и при перемешивании нагреть смесь компонентов до температуры 70°C до получения прозрачного расплава. Снизить температуру расплава до 60°C и к полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании. К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат) и перемешать. Полученный гранулят откалибровать на калибраторе.

Получение массы для экструзии

Полученный гранулят смешать с Коллидон VA 64 и загрузить в бин смесителя
Экструзия горячего расплава

В бункер экструдера загружают смесь для экструзии и экструдировать при температуре 20-120°C, т.е. при следующих параметрах процесса:

- двух-шнековый экструдер;
- выходной элемент экструдера: 10 мм, 1 отверстие;
- параметры нагрева в зонах экструдера:

Зона нагрева	1	2	3	4	5	6	7	8	Выходное отверстие
Установленная температура, °С	20	20	20	20	30	110	120	120	120

По окончании подачи всей массы компонентов закончить процесс экструзии. Полученный экструдат измельчают на мельнице, используя сетку 0,4 мм.

В смеситель (бин) к необходимому количеству экструдата добавить необходимое количество ГПМЦ К100М, ГПМЦ Е50 и аэроперл 300 и перемешать. К полученной массе добавить просеянный магния стеарат и перемешать. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 32

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	1,318
- в пересчете на такролимус моногидрат	1,347
Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	44,9
Vit E TPGS (альфа-токоферил Полиэтиленгликоль сукцинат)	2,245
Neusilin US (Магния алюмометасиликат)	6,735
Коллидон VA 64 (Коповидон)	335,403
ГПМЦ К100М	17,96
ГПМЦ Е50	33,675

Аэроперл 300(коллоидный диоксид кремния)	4,49
Магния стеарат	2,245
Масса содержимого капсулы	449
Капсулы на основе ГПМЦ*	№0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий: приготовление смеси для экструзии; экструзия горячего расплава; получение массы для капсулирования.

Приготовление массы для экструзии.

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО, Vit E TPGS, и при перемешивании нагреть смесь компонентов до температуры 70°C до получения прозрачного расплава. Снизить температуру расплава до 60°C и к полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании. К полученному прозрачному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат) и перемешать. Полученный гранулят откалибровать на калибраторе.

Получение массы для экструзии

Полученный гранулят смешать с Коллидон VA 64 и загрузить в бин смесителя

Экструзия горячего расплава

В бункер экструдера загружают смесь для экструзии и экструдировать при температуре 20-120°C, т.е. при следующих параметрах процесса:

- двух-шнековый экструдер;
- выходной элемент экструдера: 10 мм, 1 отверстие;
- параметры нагрева в зонах экструдера:

Зона нагрева	1	2	3	4	5	6	7	8	Выходное отверстие
Установленная температура, °C	20	20	20	20	30	110	120	120	120

По окончании подачи всей массы компонентов закончить процесс экструзии. Полученный экструдат измельчают на мельнице, используя сетку 0,4 мм.

В смеситель (бин) к необходимому количеству экструдата добавить необходимое количество ГПМЦ К100М, ГПМЦ Е50 и аэроперл 300 и перемешать. К полученной массе добавить просеянный магния стеарат и перемешать. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 33

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	5,0
- в пересчете на такролимус моногидрат	5,11
Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	23,98
Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат)	25
Коллидон VA 64 (Коповидон)	345,91
Масса содержимого капсулы	400
Капсулы на основе ГПМЦ	№0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:

приготовление смеси для экструзии; экструзия горячего расплава; получение массы для капсулирования.

Приготовление массы для экструзии.

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО и при перемешивании нагреть до температуры 70°C до получения прозрачного расплава. Снизить температуру расплава до 60°C и к полученному прозрачному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании. К полученному расплаву компонентов добавить Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат) и перемешать. Полученный гранулят откалибровать на калибраторе.

Получение массы для экструзии

Полученный гранулят смешать с Коллидон VA 64 и загрузить в бин смесителя.

Экструзия горячего расплава

В бункер экструдера загружают смесь для экструзии и экструдировать при температуре 20-120°C, т.е. при следующих параметрах процесса:

- двух-шнековый экструдер;
- выходной элемент экструдера: 10 мм, 1 отверстие;
- параметры нагрева в зонах экструдера:

Зона нагрева	1	2	3	4	5	6	7	8	Выходное отверстие
Установленная температура, °C	20	20	20	20	30	110	120	120	120

По окончании подачи всей массы компонентов закончить процесс экструзии. Полученный экструдат измельчают на мельнице, используя сетку 0,4 мм.

Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 34

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	5,0
- в пересчете на такролимус моногидрат	5,11
Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	23,98
Neusilin US (Магния алюмометасиликат)	25
Коллидон VA 64 (коповидон)	55
лактоза безводная	158,91
магния стеарат	2
Масса содержимого капсулы	270
Капсулы на основе ГПМЦ	№0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий: приготовление гранулята фармацевтической композиции; получение массы для капсулирования.

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и при перемешивании нагреть до температуры 125°C до получения расплава. К полученному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании, при температуре 125°C. К полученному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат), перемешать. Полученный гранулят откалибровать на калибраторе. В смеситель (бин) к необходимому количеству гранулята фармацевтической композиции добавить необходимое количество Коллидона VA64 и лактозу безводную и перемешать. Просеять полученную смесь через сетку 0,5 мм. К полученной смеси добавить просеянный магния стеарат, перемешать. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 35

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	0,50
- в пересчете на такролимус моногидрат	0,511
Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	2,398
Neusilin US (Магния алюмометасиликат)	2,5
Коллидон VA 64 (коповидон)	5,5
лактоза безводная	128,091
магния стеарат	1
Масса содержимого капсулы	140
Капсулы на основе ГПМЦ	№0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:
приготовление гранулята фармацевтической композиции; получение массы для капсулирования.

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и при перемешивании нагреть до температуры 125°C до получения расплава. К полученному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании, при температуре 125°C. К полученному твердому раствору компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат), перемешать. Полученный гранулят откалибровать на калибраторе. В смеситель (бин) к необходимому количеству гранулята фармацевтической композиции добавить необходимое количество Коллидона VA64 и Лактозу безводную и перемешать. Просеять полученную смесь через сетку 0,5 мм. К полученной смеси добавить просеянный магния стеарат, перемешать. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 36

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	1
- в пересчете на такролимус моногидрат	1,022
Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	4,796
Neusilin US (Магния алюмометасиликат)	5
Коллидон VA 64 (коповидон)	11
лактоза безводная	117,1822
магния стеарат	1
Масса содержимого капсулы	140
Капсулы на основе ГПМЦ	№0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий: приготовление гранулята фармацевтической композиции; получение массы для капсулирования.

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и при перемешивании нагреть до температуры 125°C до получения расплава. К полученному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при перемешивании, при температуре 125°C. К полученному твердому раствору (было расплаву) компонентов добавить Neusilin US (Магния алюмометасиликат), перемешать. Полученный гранулят откалибровать на калибраторе. В смеситель (бин) к необходимому количеству гранулята фармацевтической композиции добавить необходимое количество Коллидона VA64 и Лактозу безводную и перемешать. Просеять полученную смесь через сетку 0,5 мм. К полученной смеси добавить просеянный магния стеарат, перемешать. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 37

Наименование	Состав на одну капсулу, мг
Такролимус	3
- в пересчете на такролимус моногидрат	3,066
Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат)	14,388
Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат)	15
Коллидон VA 64 (коповидон)	33
лактоза безводная	202,546
магния стеарат	2
Масса содержимого капсулы	270
Капсулы на основе ГПМЦ	№0

Процесс получения массы для капсулирования состоит из следующих стадий:
 20 приготовление гранулята фармацевтической композиции; получение массы для капсулирования.

В миксер-гранулятор (смеситель) с загрузить компоненты Compritol 888 АТО (Глицерол дибегенат) и при перемешивании нагреть до температуры 125 °С до получения расплава. К полученному расплаву добавить АФС Такролимус моногидрат при
 25 перемешивании, при температуре 125°С. К полученному расплаву компонентов добавить Neusilin US-2 (Магния алюмометасиликат), перемешать. Полученный гранулят откалибровать на калибраторе. В смеситель (бин) к необходимому количеству гранулята фармацевтической композиции добавить необходимое количество Коллидона VA64 и лактозу безводную и перемешать. Просеять полученную массу через сетку 0,5 мм. К
 30 полученной массе добавить просеянный магния стеарат, перемешать. Капсулы препарата получают на капсуло-наполняющей машине, обеспыливание наполненных капсул осуществляют на установке для обеспыливания и полирования капсул.

Пример 38

Исследование образцов проведены на синхронном термоанализаторе STA 409 PC
 35 «Luxx» методами дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрии (ТГ-ДТГ).

Термические методы анализа (ТГ-ДТГ, ДСК) используются как методы, позволяющие установить температуры фазовых переходов и температурные области химических превращений в веществе.

40 Превращения, которые протекают с поглощением тепла, на термоаналитических кривых соответствуют эндотермические эффекты, а превращениям, протекающим с выделением тепла - экзотермические эффекты. К эндотермическим реакциям относятся процессы удаления адсорбированной, кристаллогидратной, структурной воды, процессы диссоциации, которые, как правило, сопровождаются потерей массы, регистрируемой
 45 по кривым ДТГ. Экзотермические эффекты (кривые ДТА) характерны для фазовых превращений, т.е. таких явлений как плавление, полиморфные превращения, укрупнение кристаллов, переходы из аморфного состояния в кристаллическое.

Синхронный термоанализатор представляет собой измерительный комплекс, в

котором объединены функции дифференциального сканирующего калориметра и высокочувствительных аналитических весов. Это конструктивное решение позволяет измерение при контролируемом нагреве или охлаждении калориметрических величин при различных термодинамических переходах, измерять температуры этих переходов и регистрировать синхронно изменение массы исследуемого образца.

Исследуемые образцы нагревали в интервале температур 30-160°C со скоростью 3К/мин в алюминиевых тиглях, закрытых проколотыми крышками, масса образца составляла 7-21 мг. Анализ проводился в атмосфере инертного газа - аргона. Измерение температуры осуществлялось платина-платинородиевой термопарой. Разрешение аналитических весов составляло 2 мкг, стабильность по температуре: $\pm 0,03$ К. ТГ/ДСК сенсоры с дисковым чувствительным элементом позволяют проводить количественный анализ энергии фазовых превращений с высокими чувствительностью и разрешением.

На фиг. 1 по ДСК-кривой в интервале 30-100°C наблюдается затяжной незначительный по интенсивности эндотермический эффект без явно выраженного максимума, оцененная температура стеклования составляет 82,3°C. В интервале температур 100-140°C регистрируется явно выраженный узко интервальный эндотермический эффект с максимумом при 125,6°C, характерный для процессов диссоциации, плавления кристаллических веществ. Наличие эндотермического эффекта на ДСК кривой, при отсутствии явного эффекта по ДТГ-кривой свидетельствует о кристалличности образца АФС, т.е. регистрируется эффект плавления.

На фиг. 2 по ДСК-кривой в интервале 30-160°C явно выраженных термических эффектов не регистрируется. Отсутствие явно выраженных эффектов свидетельствует об аморфном состоянии Kollidon VA64 с температурой стеклования 76,8°C.

Как видно из фигуры 3, в образце по примеру 1 не наблюдается эндотермических эффектов. Сглаженность до практически незаметного эндотермических эффектов, свидетельствует об аморфном состоянии как АФС, так и Kollidon VA 64, которое свидетельствует о молекулярном взаимодействии между АФС Такролимус моногидрат и матричного полимера Kollidon VA 64, свидетельствующее о формировании однофазной системы в виде твердого раствора АФС в компонентах формуляции (АФС растворяется в полимере Kollidon VA 64).

Термические кривые образца по примеру 24 представлены на фигуре 4. Термические кривые образца по примеру 33 представлены на фигуре 5. Индивидуальные компоненты по примеру 24 и 33 представлены на фигурах 6-8.

На фиг. 4 по ДСК-кривой образца по примеру 24 в интервале 60-80°C фиксируется явно выраженный узко интервальный эндотермический эффект с максимумом при 69,4°C, характерный для T_m Compritol 888-АТО (см фигура 7). АФС Такролимус находится в аморфном состоянии и присутствует один пик характерный для фазового перехода (T_g) полимера носителя Kollidon VA 64.

На фиг. 5 по ДСК-кривой образца по примеру 33 в интервале 60-80°C фиксируется явно выраженный узко интервальный эндотермический эффект с максимумом при 69,6°C, характерный для T_m Compritol 888-АТО (см фигура 7). АФС Такролимус находится в аморфном состоянии и присутствует один пик характерный для фазового перехода (T_g) полимера носителя Kollidon VA 64.

По ДСК-кривой фигуры 6 в интервале 30-160°C явно выраженных термических эффектов не регистрируется. Отсутствие явно выраженных эффектов свидетельствует об аморфном состоянии Kollidon VA64 с температурой стеклования 76,8°C.

По ДСК-кривой фигуры 7 интервале 60-80°C фиксируется явно выраженный узко интервальный эндотермический эффект с максимумом при 73,5°C.

На фиг. 8 по ДСК-кривой в исследованном интервале заметных термических эффектов не наблюдается.

Как видно из фигур 4 и 5 в образцах по примеру 24 и 33 наблюдается только один эндотермический эффект, соответствующий плавлению Compritol 888 АТО. АФС находится в аморфном состоянии. Смещение пика Compritol 888 АТО в низкотемпературную область свидетельствует об интеракции между компонентами формуляции. Сглаженность до практически незаметных эндотермических эффектов, свидетельствует об аморфном состоянии как АФС, так и Kollidon VA 64, которое свидетельствует о молекулярном взаимодействии между АФС Такролимус моногидрат и матричного полимера Kollidon VA 64, свидетельствующее о формировании однофазной системы в виде твердого раствора АФС в компонентах формуляции (АФС растворяется в полимере Kollidon VA 64).

Экспериментальные значения температур стеклования и плавления исследованных образцов представлены в таблице. Как видно из таблицы 1, экспериментальные (эксп) значения согласуются с литературными (лит) данными.

Стабильность АФС в аморфном состоянии (свидетельствующее об отсутствии перекресталлизации такролимуса) образца по примеру 24 в процессе естественного хранения (25°C/65% HD) в течение 9 месяцев продемонстрировано на Фигуре 9.

Пример 39

Рентгенографический анализ АФС Такролимус моногидрат и образца по примеру 1 продемонстрирован на Фигурах 10 и 11.

Рентгенографический анализ по методу порошка проводился на дифрактометре D8 ADVANCE фирмы Брукер с фокусировкой по Брегу-Брентано (Cu K-излучение, 30-40 kV, 20-30 mA, шаг сканирования 0.05°, экспозиция 1 сек). Рентгенограммы демонстрируют кристаллическую структуру АФС как индивидуального компонента (фигура 10) и аморфное состояние АФС Такролимус моногидрат в образце по примеру 1 (фигура 11).

Таким образом, как анализ дифференциальной сканирующей калориметрии так и рентгеноструктурный анализы демонстрируют аморфной состояние АФС в образцах настоящего изобретения и основных вспомогательных компонентов фармацевтической композиции свидетельствующее о наличии интеракции между такролимусом и вспомогательными компонентами фармацевтической композиции на молекулярном уровне которое свидетельствует о наличии твердого раствора.

Пример 40

Как видно из таблицы 2 - технология позволяет регулировать кинетику растворения такролимуса в широких пределах, от практически моментального высвобождения, до пролонгирования большего, чем у прототипа.

На фигуре 12 значения приведены для примера 1 (указан черной сплошной линией) и для примера 2 (указан черной пунктирной линией).

На фигуре 13 значения приведены для примера 33 (указан серой сплошной линией), для примера 28 (указан черной большой пунктирной линией), примера 30 (указан черной маленькой пунктирной линией) и примера 31 (указан серой маленькой пунктирной линией).

На фигуре 14 значения приведены для примера 35 (указан черной сплошной линией) и для примера 25 (указан черной пунктирной линией).

На фигуре 15 значения приведены для примера 36 (указан черной сплошной линией) и для примера 23 (указан черной пунктирной линией).

На фигуре 16 значения приведены для примера 11 (указан серой сплошной линией),

для примера 34 (указан черной большой пунктирной линией), примера 18 (указан черной маленькой пунктирной линией). Данные примера 24 по сути совпадают на кривой с данными примера 34.

Пример 41

5 В таблице 3 приведено содержание родственных примесей и продуктов деградации образцов по примерам 1, 2, 3, 7, 11, 24, 25, 33.

При исследовании родственных примесей (РП) и продуктов деградации образцов по примерам 1, 2 и 3 было обнаружено превышение верхнего предела по РП Аскомицин и Дезметилтакролимус. Настоящие данные подтверждают деградацию такролимуса при воздействии температуры в диапазоне от 30-150°C. Так же рост примесей был обнаружен в примерах 7 и 11, имеющих в своем составе липиды с высоким HLB (Пример 7, Gellucire 50/13) и/или вещества, относящиеся к группе поверхностно активных веществ (Пример 11 Vit E TPGS). С другой стороны, образцы по примерам 24, 25 и 33 продемонстрировали приемлемые значения по РП как в контрольной точке, так и на протяжении хранения при естественных условиях в течение 12 месяцев. В соответствии с результатами был сделан вывод о том, что данные технологические подходы и состав позволяют обеспечить создание стабильной лекарственной формы Такролимуса.

Липидные вспомогательные вещества вызывали всегда большой интерес у исследователей составов лекарственных средств (Li Liu, Jia Li, Mei-hui Zhao, et al. - 20 Loading of tacrolimus containing lipid based drug delivery systems into mesoporous silica for extended release. - Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 11, Issue 6, December 2016, Pages 751-759) из-за их способности решать проблемы доставки лекарств, такие как низкая растворимость лекарств, плохое пероральное всасывание водонерастворимых лекарственных средств, также как и упрощение и безопасные производственных процессов и создание безопасных производственных процессов без использования органических растворителей.

Для плохо растворимых в воде лекарственных средств, таких как такролимус, системы доставки лекарственных препаратов на основе липидов (LBDDS) открыли перспективы, поскольку они могут имитировать действие пищи путем создания липофильной микросреды в желудочно-кишечном тракте, тем самым усиливая солубилизацию плохо растворимых в воде молекул лекарственных средств и обеспечивая градиент концентрации, который позволяет улучшить абсорбцию молекул лекарства в кишечном тракте. Поскольку используемые липиды также играют роль вещества, замедляющего высвобождение лекарственного средства, слишком высокое соотношение смешанных липидов к такролимусу обычно приводит к более сильному ингибирующему эффекту, что ограничивает диффузию такролимуса наружу и приводит к неполному высвобождению. Вместе с тем, слишком низкое соотношение было недостаточным для обеспечения пролонгированного высвобождения действующего вещества в среду и, таким образом, приводило к быстрому высвобождению.

40 Мы неожиданно обнаружили, что глицерол дибегенат в заявленном изобретении в сочетании с другими признаками изобретения, обладает стабилизирующими свойствами, образуя оболочку вокруг такролимуса с одной стороны и обеспечивает пролонгированное высвобождение такролимуса.

Липиды с высокой температурой плавления и низким значением HLB, такие как 45 Compritol 888 АТО (глицерол дибегенат в количестве 1,0-10,0% от массы фармацевтической композиции), более эффективно замедляют высвобождение лекарственного средства, как показано в таблице 2. Кроме того, Compritol 888 АТО и другие вспомогательные компоненты препарата способны защитить такролимус от

деградации и сохранять такролимус в аморфном состоянии путем создания твердого раствора фармацевтической композиции, как это было продемонстрировано нашими результатами, представленными в таблице 3 и на фигурах 4, 5 и 9.

Авторы же известного источника информации (Li Liu, Jia Li, Mei-hui Zhao, et al. - Loading of tacrolimus containing lipid based drug delivery systems into mesoporous silica for extended release. - Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 11, Issue 6, December 2016, Pages 751-759) не смогли получить стабильный продукт, без чего невозможно наладить промышленный выпуск продукции. Нам же это удалось осуществить.

Таблица 1 Физико-химические характеристики исходных компонентов

Исходные вещества	Tg (лит), °C	Tg (эксп), °C	Tm(лит), °C	Tm(эксп), °C
АФС	79	81,6	122-126	125,6
Compritol 888 АТО	-	-	65-77	73,5
Kollidon VA64	101	76,8	-	-
Neusilin US-2	нет	нет	> 200	

Таблица 2. Кинетика растворения образцов.

Примеры час	0	1	4,5	6,5	8,5	12	14	16	18	20	22
1	0	80,7	107,3	109,6	109,0	108,8	108,6	106,9	108,1	106,8	103,8
2	0	36,4	55,0	74,2	85,5	93,6	101,9	106,5	107,1	107,3	107,7
7	0	43,1	54,6	56,3	58,2	59,6	61,1	63,0	62,7	63,3	64,9
8	0	47,7	91,6	97,4	98,8	99,8	99,6	99,0	99,7	99,3	98,5
9	0	13,5	63,2	74,0	79,8	83,8	86,2	86,7	88,4	88,6	88,7
11	0	59,1	101,6	108,1	108,1	107,0	107,2	107,4	106,9	102,6	105,2
12	0	29,7	75,8	81,6	81,7	83,0	85,0	86,0	88,0	88,0	88,0
13	0	21,0	64,4	70,3	74,1	77,9	80,0	81,0	81,0	82,0	82,0
14	0	40,9	76,5	82,6	85,0	86,2	86,3	86,7	87,2	86,2	87,5
16	0	41,4	76,2	81,7	82,7	85,1	85,5	85,1	85,8	85,4	85,0
17	0	45,0	76,2	85,0	88,0	88,0	89,0	89,0	90,0	90,0	90,0
18	0	45,7	92,6	96,2	97,5	98,2	97,9	97,4	98,0	97,7	99,0
19	0	50,4	74,5	77,6	78,0	88,0	88,0	89,0	89,0	90,0	90,0
20	0	2,2	40,1	53,9	66,0	69,3	71,6	71,5	73,3	73,9	73,9
21	0	1,0	32,6	44,1	67,7	74,9	79,9	83,0	86,4	86,5	86,6
22	0	11,4	37,9	47,4	69,3	74,0	74,2	80,4	82,1	83,1	80,6
23	0	35,6	47,9	60,0	65,0	71,7	75,0	81,0	82,0	86,2	88,0
24	0	16,4	53,9	81,9	88,5	92,1	98,0	96,8	99,4	99,0	100
25	0	26,4	54,6	58,8	69,8	70,4	80,0	81,0	86,0	88,0	88,0
26	0	26,6	50,2	74,3	85,3	90,7	95,6	93,1	96,7	98,0	99,0
27	0	31,3	55,1	77,3	85,9	90,8	95,9	94,7	96,6	98,0	100
33	0	75,0	99,0	98,0	98,0	97,0	96,0	95,0	94,0	93,0	92,0
28	0	79,0	105,0	105,0	104,0	103,0	102,0	101,0	100,0	93,0	92,0
30	0	39,0	98,0	102,0	101,0	100,0	99,0	98,0	97,0	100	98,0
31	0	31,0	88,0	99,0	101,0	100,0	99,0	99,0	98,0	100	96,0
34	0	17,0	55,0	80,0	90,0	93,0	98,0	99,0	99,4	99,0	100
35	0	25,0	56,0	61,0	75,0	78,0	85,0	88,0	90,0	90,0	90,0
36	0	29,0	59,0	77,0	85,3	90,7	97,0	97,0	96,7	98,0	99,0
37	0	31,3	57,0	76,0	85,9	90,8	96,0	96,0	96,0	98,0	100
Адваграф 0,5 мг	0	24,8 6	56,01	72,32	84,18	89,32	92,14	94,22	94,93	93,5 2	95,66
Адваграф 1 мг	0	27,7 2	55,23	67,77	77,83	84,85	88,01	89,77	90,59	91,2 2	91,09
Адваграф 5 мг	0	24,3	51,9	68,0	78,0	82,0	85,0	87,0	90,0	91,0	91,0

Таблица 3 Содержание родственных примесей и продуктов деградации образцов по примерам 1,2, 3, 7,11, 24, 25, 33

Пример	Режим хранения	Длительность хранения, мес	Такролимус 21-карбоновая кислота	Такролимус 8-эпимер	Региоизомер	Аскомицин	Аскомицин на 19-эпимер	Дезметилтакролимус	Такролимус 8-пропиловый аналог	Сумма примесей
1	25C/60RH	0	0,00	0,04	0,00	0,55	0,00	1,83	0,19	2,93
2	25C/60RH	0	0,00	0,00	0,00	0,31	0,00	1,59	0,00	1,99
3	25C/60RH	0	0,00	0,00	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	1,65
7	25C/60RH	0	0,00	0,07	0,00	0,01	0,00	0,03	0,00	0,26
7	25C/60RH	3	0,00	0,04	0,00	0,01	0,00	0,59	0,42	1,47
11	25C/60RH	0	0,00	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,55
11	25C/60RH	3	0,00	0,18	0,00	0,00	0,00	0,61	0,19	1,7
24	25C/60RH	0	0,01	0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	0,63
24	25C/60RH	9	0,03	0,22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,11	0,71
24	25C/60RH	12	0,00	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,69
25	25C/60RH	0	0,00	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,12	0,87
25	25C/60RH	12	0,00	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,13	0,97
33	25C/60RH	0	0,00	0,13	0,00	0,00	0,00	0,12	0,04	0,72
33	25C/60RH	12	0,00	0,13	0,00	0,00	0,00	0,15	0,14	0,98

(57) Формула изобретения

1. Способ получения фармацевтической композиции с такролимусом, характеризующийся тем, что он включает:

- а) нагревание при перемешивании глицерол дибегената, взятого в количестве 1,0-10,0% от массы фармацевтической композиции, до получения расплава,
- б) последующее добавление такролимус моногидрата, взятого в количестве 0,3-2,0% от массы фармацевтической композиции, с получением твердого раствора, к которому добавляют магния алюмометасиликат, с получением гранулята.

2. Способ по п. 1, характеризующийся тем, что к полученному на стадии б) грануляту дополнительно добавляют лактозу безводную и/или магния стеарат.

3. Способ по п. 1, характеризующийся тем, что полученный на стадии б) гранулят дополнительно смешивают с коповидоном.

4. Способ по п. 3, характеризующийся тем, что полученную смесь экструдируют и экструдат измельчают.

5. Способ по п. 4, характеризующийся тем, что к измельченному экструдату добавляют гидроксипропилметилцеллюлозу, коллоидный диоксид кремния и магния стеарат.

6. Способ по п. 1, характеризующийся тем, что к полученному на стадии б) грануляту дополнительно добавляют этилцеллюлозу.

7. Способ по п. 6, характеризующийся тем, что к полученному грануляту с этилцеллюлозой дополнительно добавляют магния стеарат.

8. Способ по п. 1, характеризующийся тем, что на стадии а) для получения расплава к глицерол дибегенату дополнительно добавляют стеароилполиоксил-32 глицериды, альфа-токоферил полиэтиленгликоль сукцинат и/или их комбинации.

9. Способ по любому из пп. 1 или 8, характеризующийся тем, что к полученному в результате стадии а) расплаву дополнительно добавляют коповидон.

10. Способ по п. 4, характеризующийся тем, что температура проведения экструзии

составляет от 20 до 130°C.

11. Способ по любому из пп. 4 или 10, характеризующийся тем, что температура проведения экструзии составляет от 20 до 120°C.

12. Способ по любому из пп. 1-11, характеризующийся тем, что фармацевтическую композицию формируют в виде твердой лекарственной формы.

13. Способ по п. 12, характеризующийся тем, что в качестве твердой лекарственной формы используют таблетки, драже, порошки, гранулы, капсулы, брикеты, пилюли, болюсы.

14. Фармацевтическая композиция с такролимусом, полученная способом по любому из пп. 1-13.

15

20

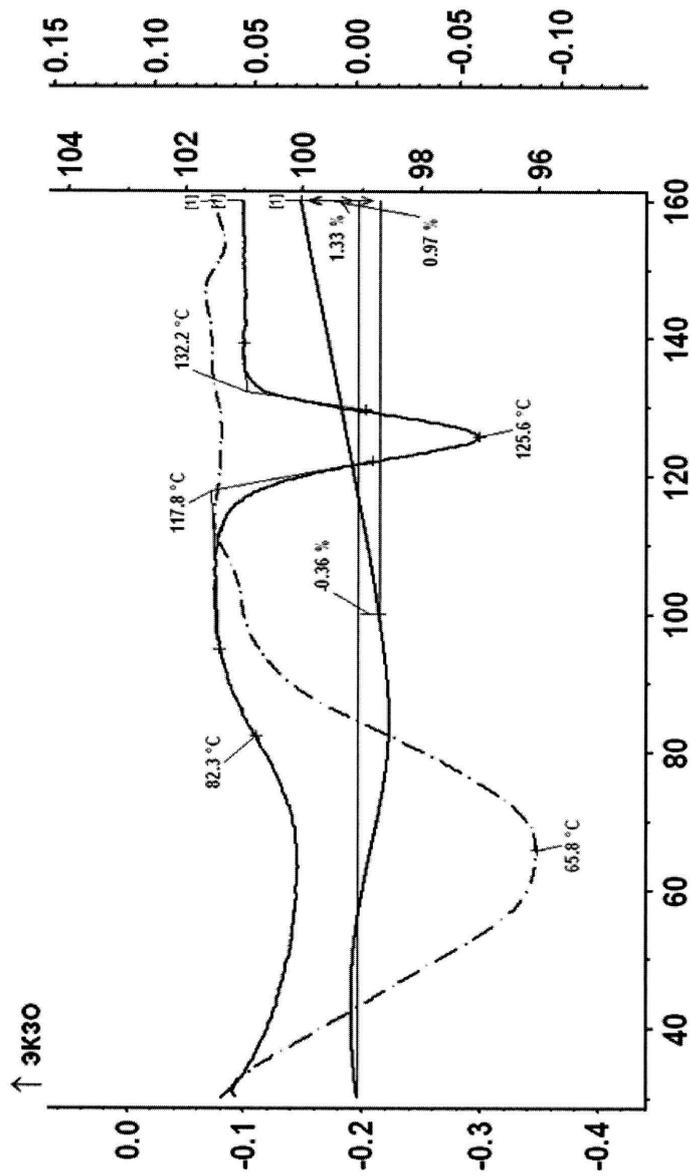
25

30

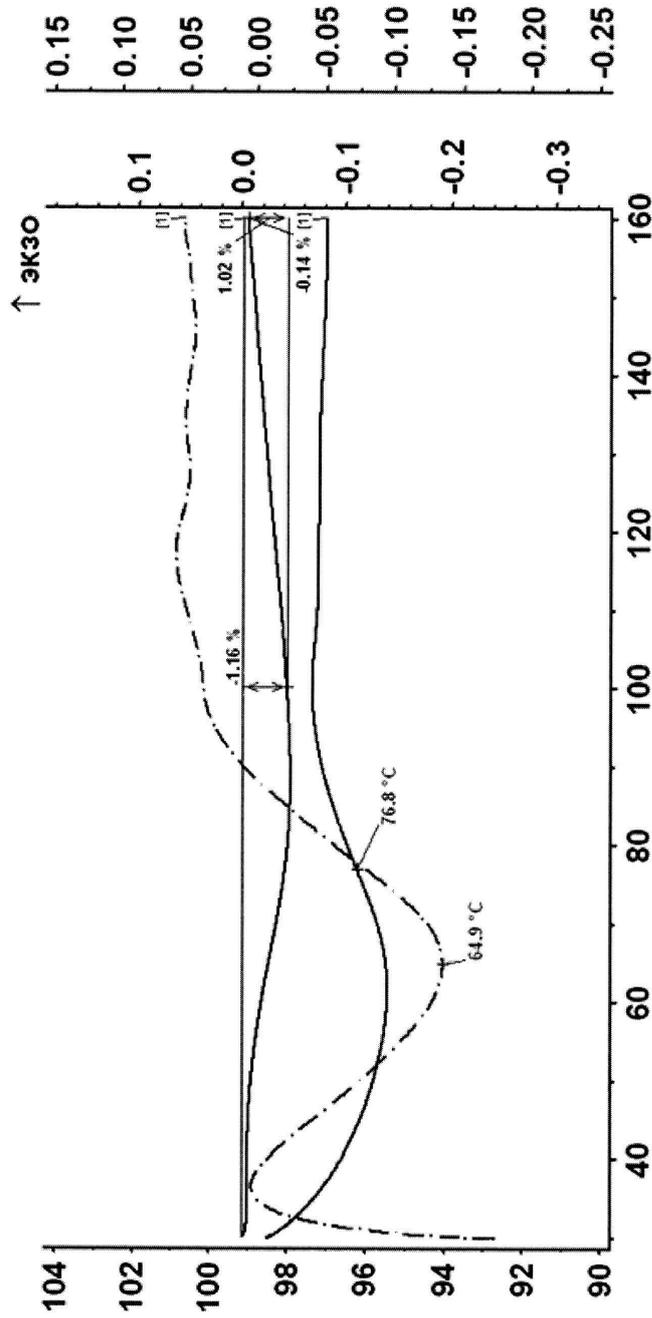
35

40

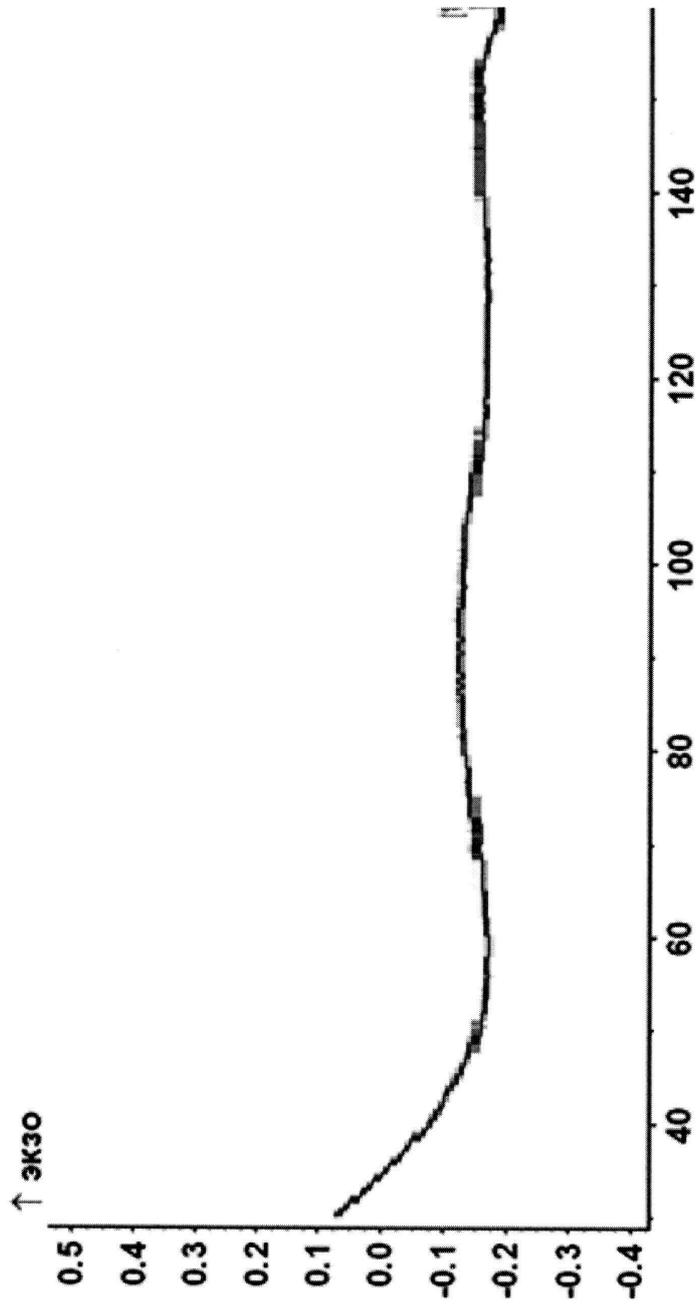
45



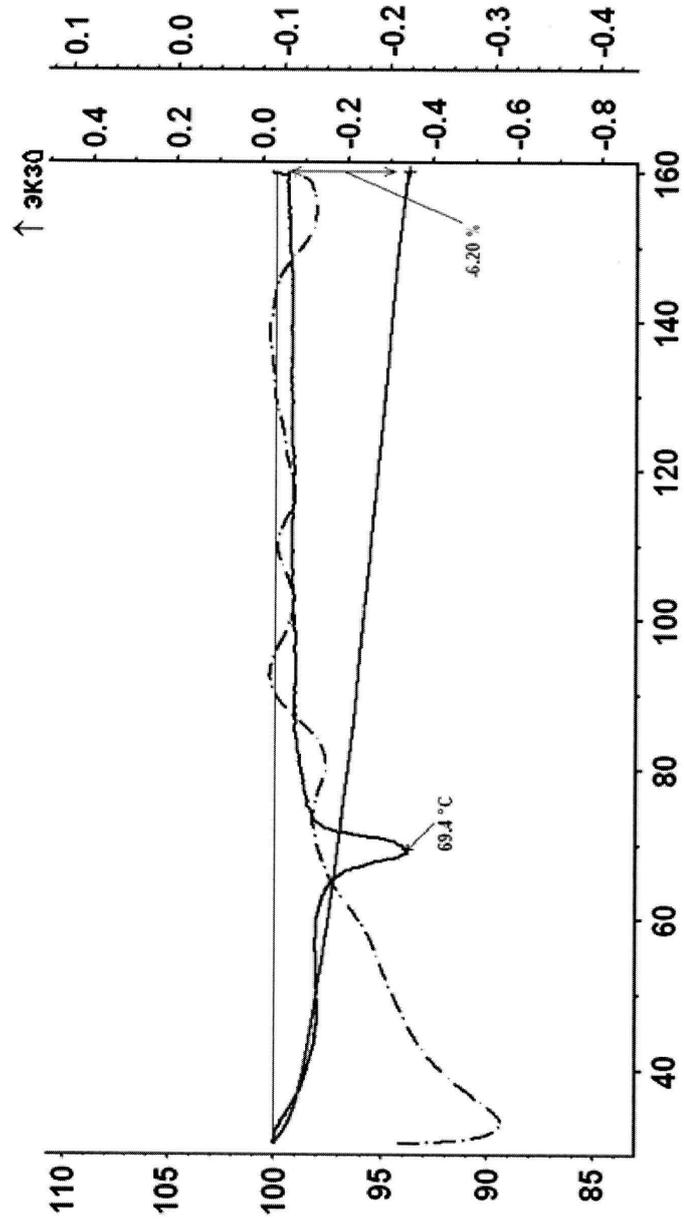
Фиг. 1



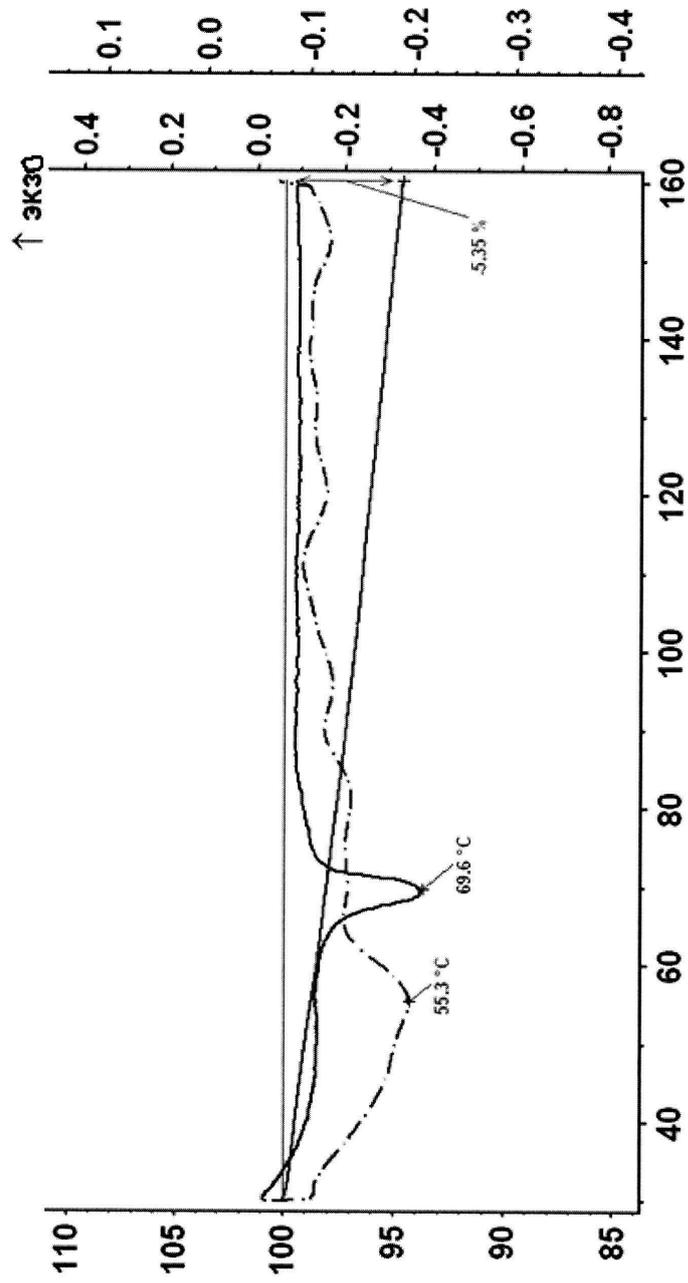
Фиг. 2



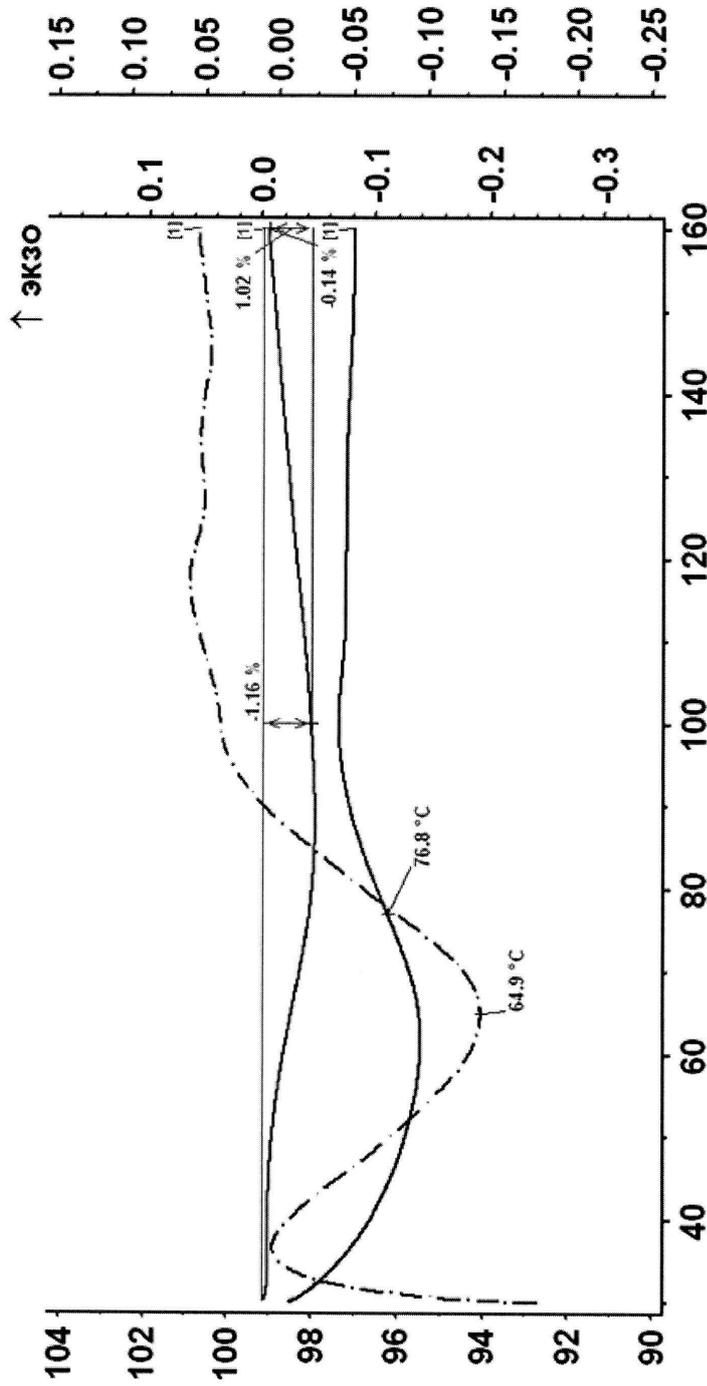
Фиг.3



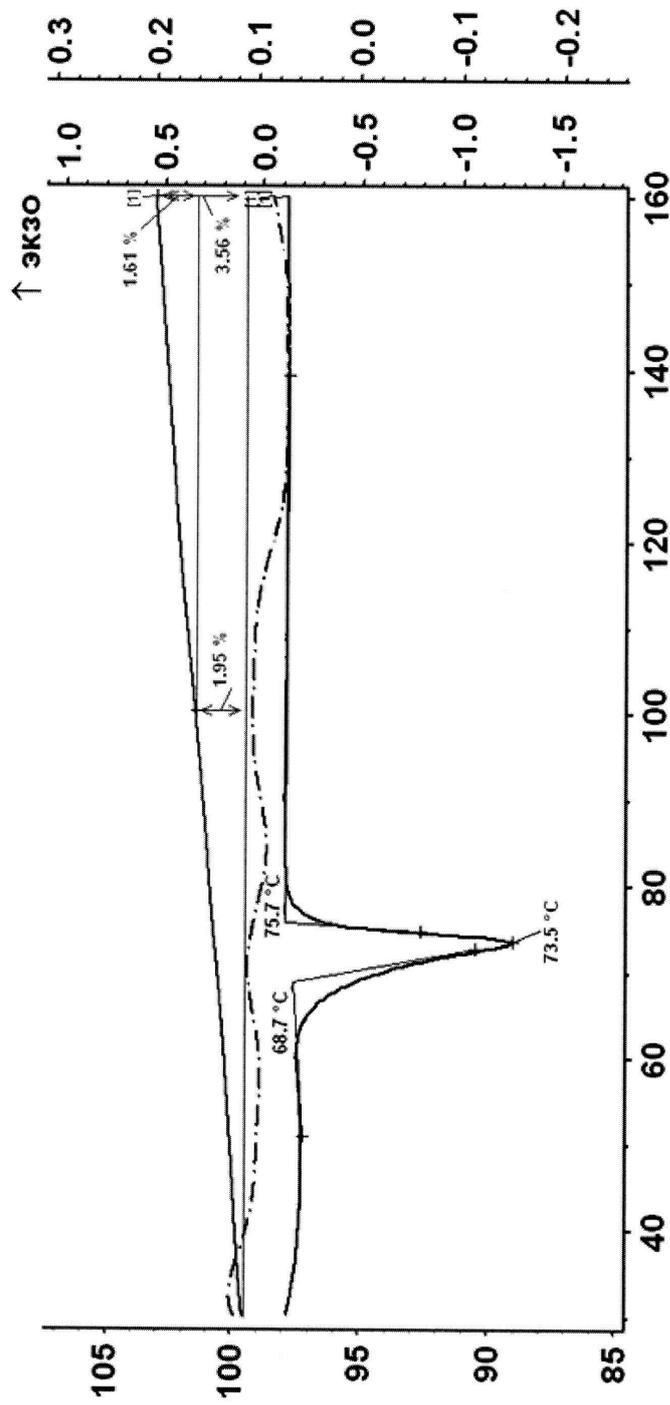
Фиг.4



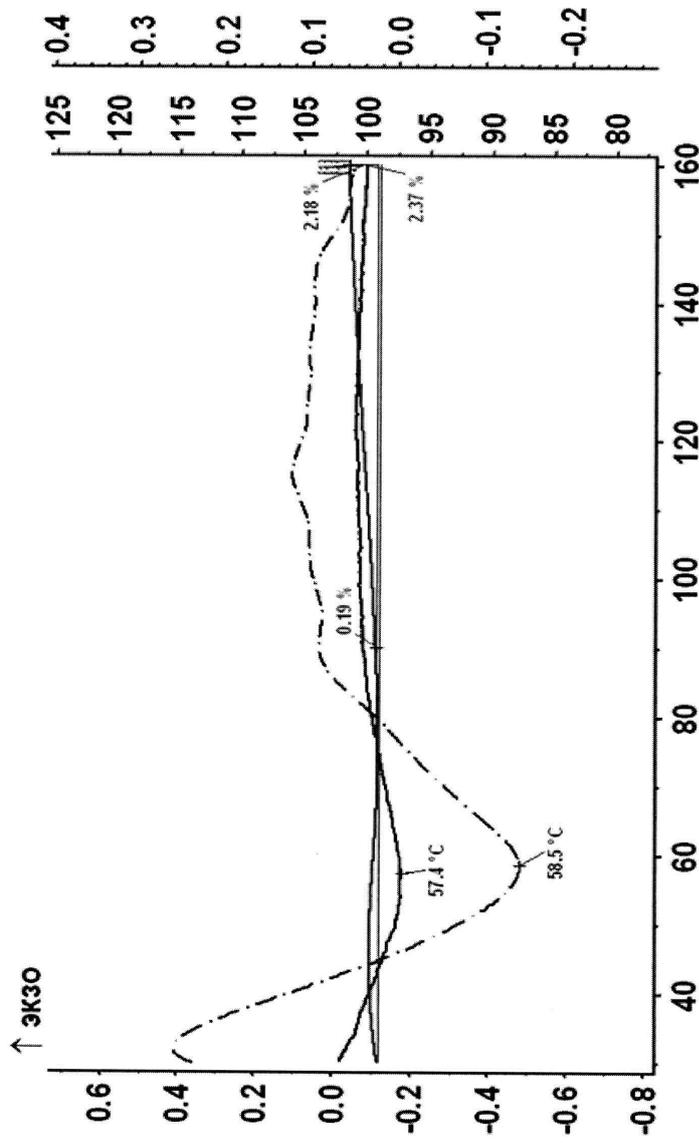
Фиг.5



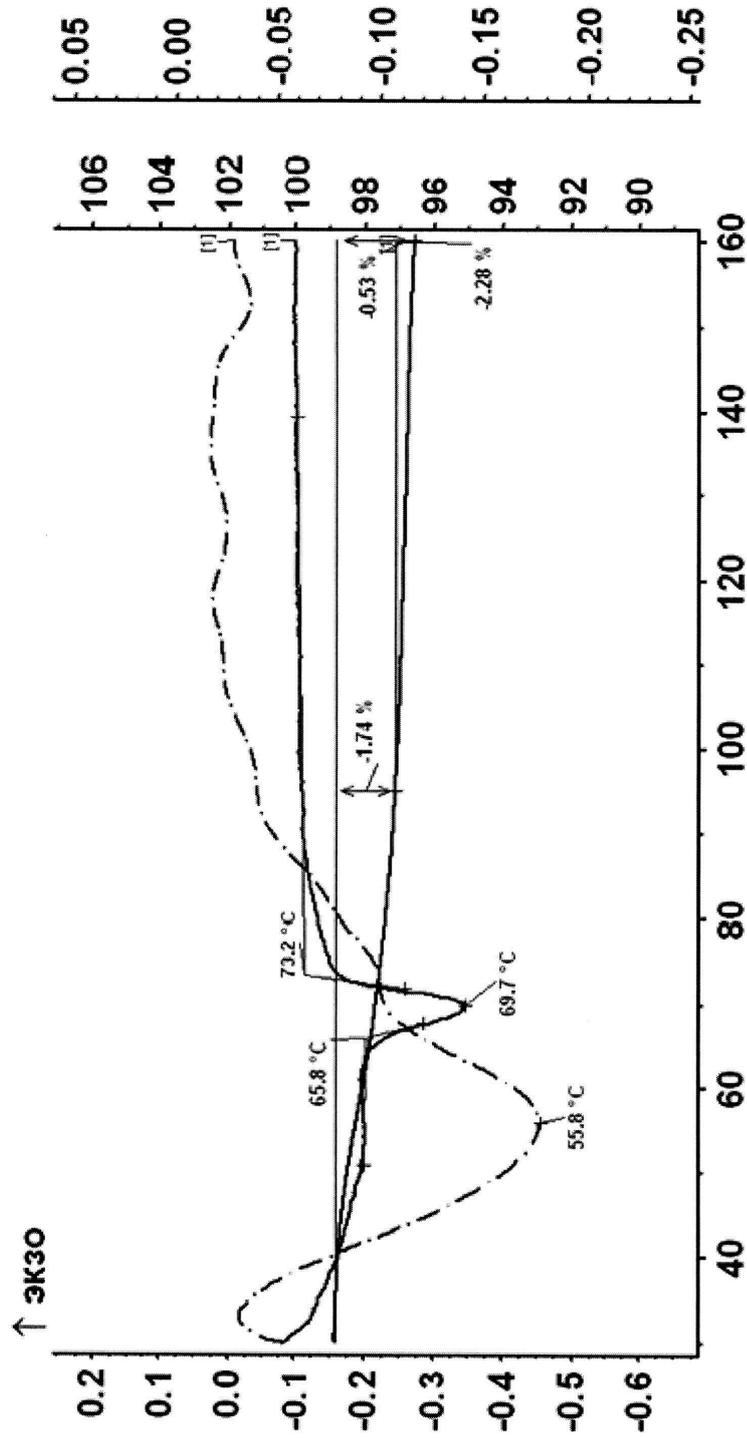
Фиг.6



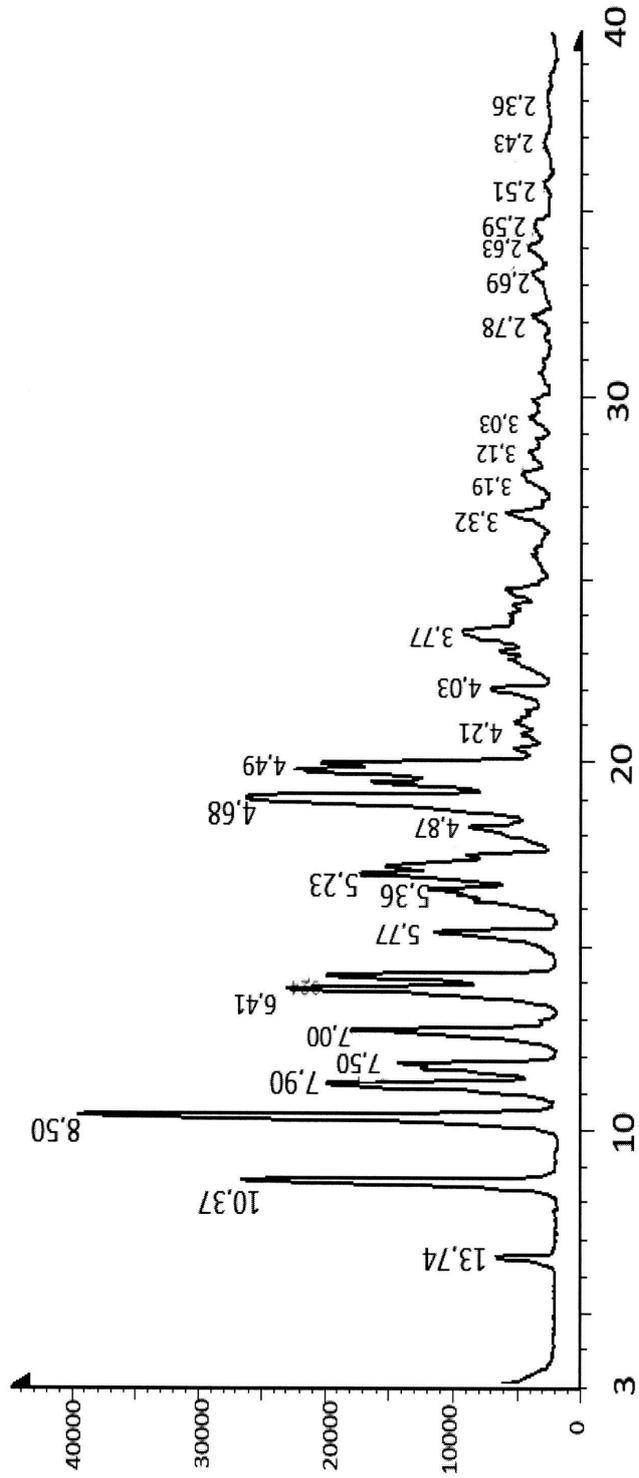
Фиг.7



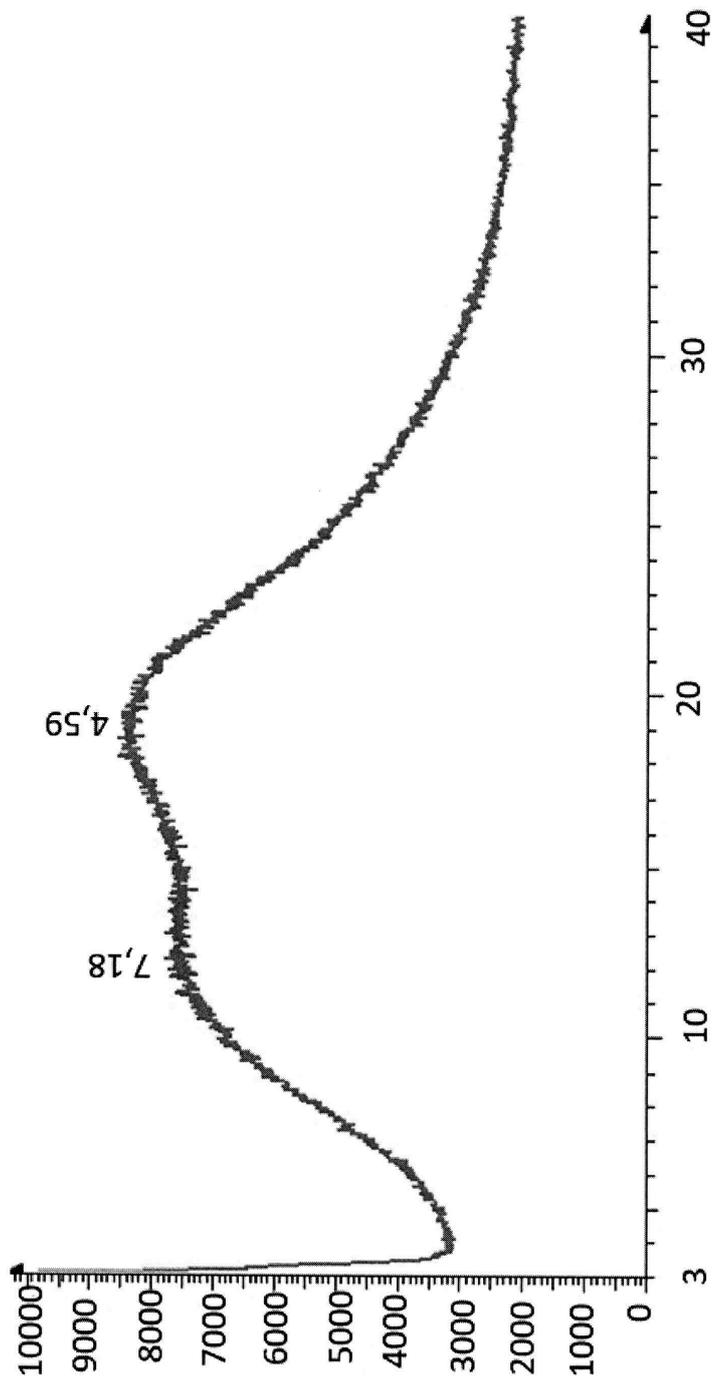
Фиг.8



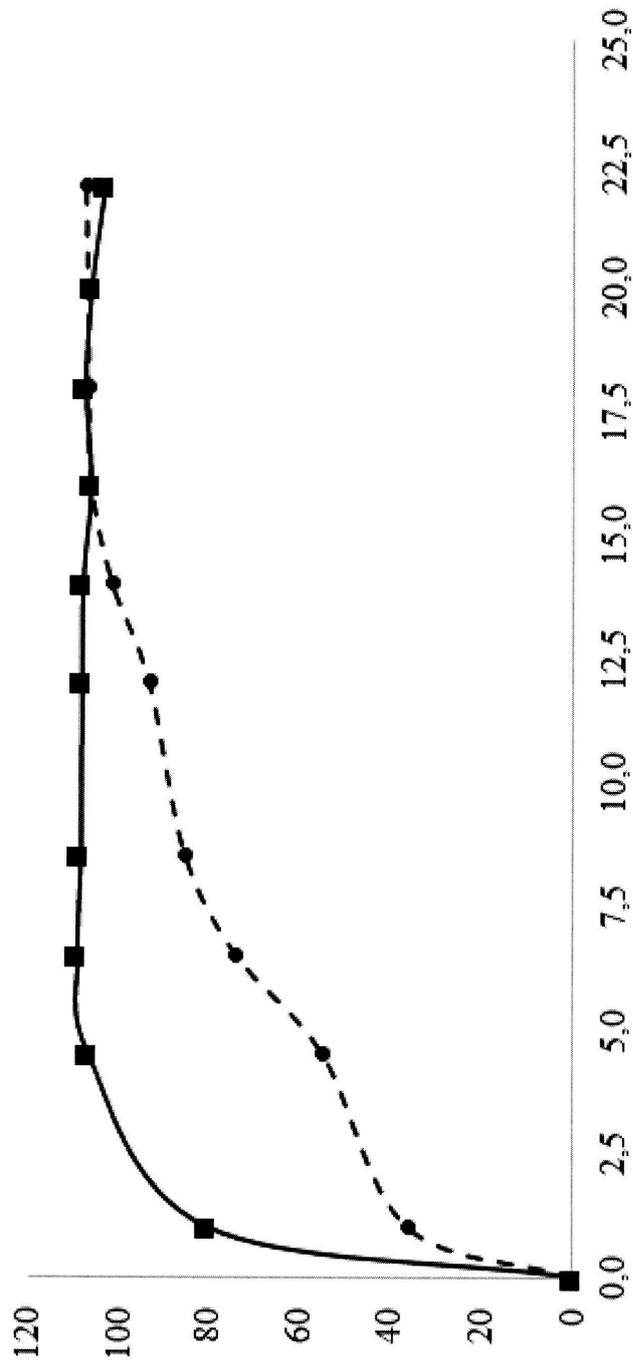
Фиг. 9



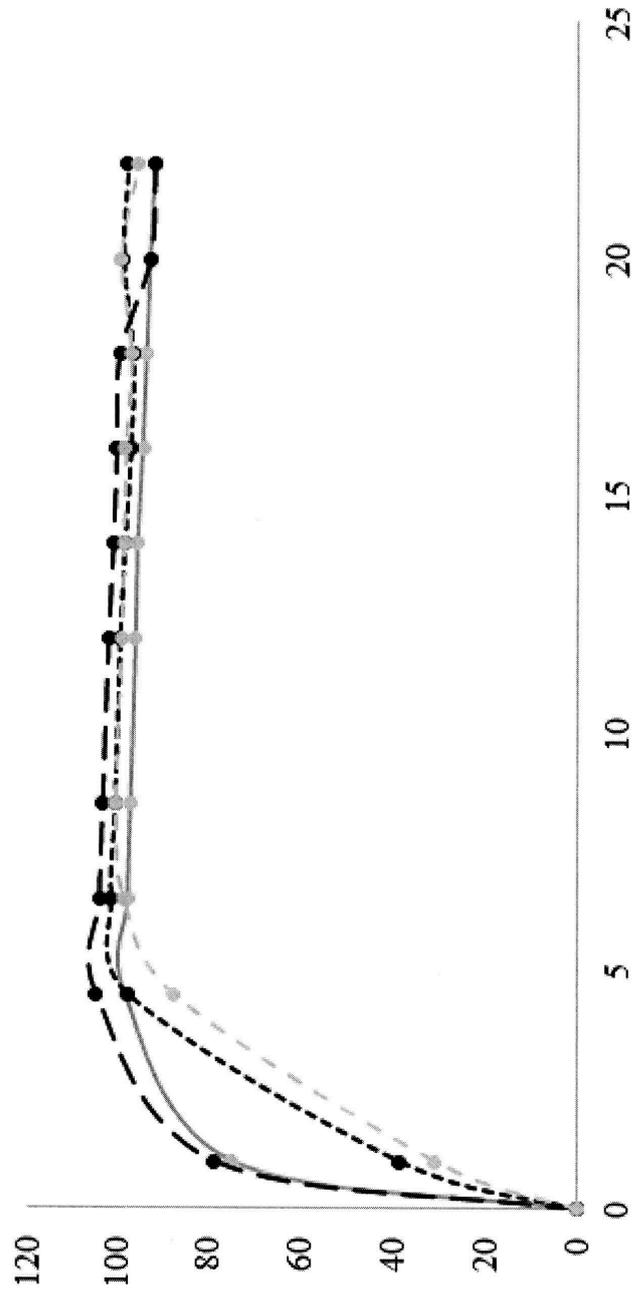
Фиг.10



Фиг.11



Фиг.12



Фиг. 13

