



УКРАЇНА

(19) **UA**
(51) МПК

(11) **110012**

(13) **C2**

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/08 (2006.01)

A61K 47/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2010 06417**

(22) Дата подання заявки: **24.10.2008**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **10.11.2015**

(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **60/982,790**

(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **26.10.2007**

(33) Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **US**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **25.08.2010, Бюл.№ 16**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.11.2015, Бюл.№ 21**

(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **РСТ/PT2008/000043,
24.10.2008**

(72) Винахідник(и):

**Вашкунселуш Теофілу Кардозу ді (РТ),
Сантуш Ліма Рікарду Жоржи дуж (РТ),
Кампуш Кошта Руй Сердейра ді (РТ)**

(73) Власник(и):

**БІАЛ-ПОРТЕЛА ЕНД КА., С.А.,
A Av. Da Siderurgia Nacional, P-4745-457 S.
Mamede do Coronado, Portugal (PT)**

(74) Представник:

**Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.
№115**

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

**US 2006/0252745 A1, 09.11.2006
WO 2005/092290 A1, 06.10.2005**

(54) ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ, ЩО МІСТЯТЬ АЦЕТАТ ЛІКАРБАЗЕПІНУ

(57) Реферат:

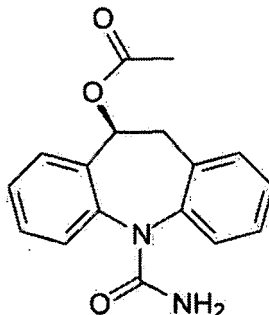
Винахід належить до галузі медицини та фармацевтики і стосується фармацевтичних складів, одержаних за допомогою вологої грануляції, що містять ацетат лікарбазепіну, особливо ацетат еслікарбазепіну, у комбінації із зв'язувальною речовиною і розпушувачем, де щонайменше частина розпушувача знаходиться всередині гранул і щонайменше частина розпушувача знаходиться поза гранулами. Також винахід стосується фармацевтичних композицій, одержаних з цих складів, та способів одержання таких складів і композицій, а також лікарських форм.

UA 110012 C2

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій і способів їх одержання. Більш конкретно даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять ацетат лікарбазепіну, особливо ацетат еслікарбазепіну.

- 5 Ацетат еслікарбазепіну являє собою блокатор потенціалзалежного натрієвого каналу (VGSC), придатного для застосування як протисудомний засіб, наприклад при лікуванні епілепсії, афективних розладів і невропатичного болю.



- 10 (S)-(-)-10-ацетокси-10,11-дигідро-5Н-добенз/б, f/азепін-5-карбоксамід (ацетат еслікарбазепіну)

- Ця молекула структурно зв'язана з карбамазепіном і окскарбазепіном, але була конкретно розроблена для зменшення продукування токсичних метаболітів (таких як епоксиди) і для запобігання енантімерній домішці, і непотрібного продукування енантімерів або діастереомерів метаболітів і кон'югатів, без втрати фармакологічної активності. Вона ділиться з карбамазепіном і окскарбазепіном дибензазепіновим ядром, що має 5-карбоксамідний замісник, але відрізняється при 10,11-положенні. Ця молекулярна зміна приводить до розходжень у метаболізмі, запобіганню утворення токсичних епоксидних метаболітів, таких як карбамазепін-10,11 епоксид.

Суть винаходу

- 20 Загалом даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить ацетат лікарбазепіну, переважно ацетат еслікарбазепіну, у комбінації з щонайменше одним фармацевтично прийнятним ексципієнтом. Даний винахід також стосується способів одержання фармацевтичної композиції, що містить ацетат лікарбазепіну, переважно ацетат еслікарбазепіну. Щонайменше один зазначений ексципієнт може включати загальноприйняті ексципієнти, такі як один або більше розріджувачів/наповнювачів, зв'язувальних речовин, розпушувачів, речовин, що сприяють ковзанню, і змащенню. Використовуваний у даному описі термін "композиція" призначений для відсилання до кінцевої лікарської форми для перорального застосування, такої як таблетка або капсула.

- Відповідно до одного аспекту даного винаходу представлена фармацевтична композиція, у якій композиція включає ацетат лікарбазепіну, переважно ацетат еслікарбазепіну, у комбінації зі зв'язувальною речовиною і розпушувачем, у якій композиція включає гранули ацетату лікарбазепіну й у якій щонайменше частина розпушувача знаходиться в гранулах (внутрішньогранулярно) і щонайменше частина розпушувача знаходиться поза гранулами.

- Відповідно до іншого аспекту даний винахід надає фармацевтичну композицію у формі лікарської форми для перорального застосування, що містить ацетат лікарбазепіну, переважно ацетат еслікарбазепіну, в якій композиція не містить якого-небудь наповнювача.

- Відповідно до іншого аспекту даного винаходу представлена фармацевтична композиція, що містить ацетат лікарбазепіну, переважно ацетат еслікарбазепіну, у комбінації з щонайменше одним фармацевтично прийнятним ексципієнтом, у якій композиція не включає зволожуючий засіб (тобто цілком відсутній зволожуючий засіб у композиції).

- Даний винахід приводить до великого збільшення насипної маси: від приблизно 0,28 г/мл у API до грануляції до, наприклад, приблизно 0,6 г/мл у суміші лікарського засобу і ексципієнтів (тобто складу) до утворення кінцевої композиції, наприклад за допомогою стискування з утворенням таблеток або за допомогою наповнення капсули. Відповідно, інший аспект даного винаходу надає фармацевтичний склад, в якому склад включає ацетат лікарбазепіну, переважно ацетат еслікарбазепіну, у комбінації зі зв'язувальною речовиною і розпушувачем, в якому насипна маса складу складає щонайменше приблизно 0,3 г/мл. У складі ацетат лікарбазепіну і частина розпушувача переважно знаходяться в гранулах, у той час як інша частина розпушувача знаходиться поза гранулами. Склад може додатково містити змащувальну речовину поза гранулами. Інші ексципієнти також можуть бути присутніми, як описано в докладному описі нижче.

Переважно склад формують у лікарську форму для перорального застосування, наприклад за допомогою стискування з утворенням таблеток.

5 Переважно насипна маса складу складає щонайменше приблизно 0,35 г/мл, більш переважно приблизно 0,40 г/мл, навіть більш переважно приблизно 0,45 г/мл, і ще більш переважно приблизно 0,50 г/мл, ще більш переважно приблизно 0,55 г/мл. Найбільш переважно насипна маса складу складає щонайменше приблизно 0,60 г/мл.

Склад може бути використаний для одержання фармацевтичної композиції. У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція може бути у формі твердої лікарської форми для перорального застосування, такий як таблетка або капсула.

10 Інший аспект даного винаходу надає композицію капсули, причому зазначений склад містить склад, як описано вище, вміщений у капсулу. Даний винахід також надає композицію таблетки, причому зазначена композиція містить склад, як описано вище, спресований у форму таблетки.

15 Як результат поліпшення в насипній масі, автори даного винаходу зуміли зменшити розмір і об'ємну густину спресованих композицій, таких як таблетки. Відповідно до іншого аспекту даного винаходу представлена спресована композиція, переважно таблетка, в якій композиція включає ацетат лікарбазепіну, переважно ацетат еслікарбазепіну, у комбінації зі зв'язувальною речовиною і розпушувачем, у якій композиція має об'ємну густину від приблизно 0,5 до приблизно 1,5 г/мл.

20 Переважно об'ємна густина композиції складає від приблизно 0,6 до приблизно 1,4 г/мл, більш переважно від приблизно 0,7 до приблизно 1,3 г/мл, найбільш переважно від приблизно 0,8 до приблизно 1,2 г/мл.

25 Переважно композиція складається з гранул, в яких ацетат лікарбазепіну знаходиться усередині гранул. Переважно композиція також включає розпушувач і зв'язувальну речовину. Більш переважно частина розпушувача знаходиться в гранулах, і інша частина знаходиться поза гранулами. Інші ексципієнти також можуть бути присутніми, як описано в докладному описі нижче.

30 Також було виявлено, що застосування способу грануляції для одержання фармацевтичної композиції відповідно до винаходу, а не спосіб прямого стискування, приводить до поліпшених властивостей плинності і стискування ацетату лікарбазепіну. Обидва способи, вологої і сухої грануляції, поліпшували стискування. Однак, зненацька, при перенесенні способу грануляції на промисловий масштаб, текучість ацетату лікарбазепіну була незадовільною при використанні способу сухої грануляції; тільки спосіб вологої грануляції поліпшив текучість.

35 Таким чином, відповідно до іншого аспекту даного винаходу представлений спосіб одержання фармацевтичної композиції, переважно лікарської форми для перорального застосування, що включає наступні стадії: змішування ацетату лікарбазепіну, переважно ацетату еслікарбазепіну, з фармацевтично прийнятною грануляційною рідиною, і необов'язково з одним або більше ексципієнтами; гранулювання ацетату еслікарбазепіну і грануляційної рідини; необов'язкове змішування гранул з одним або більше прийнятними ексципієнтами з одержанням складу; і утворення лікарської форми для перорального застосування.

40 Необов'язковими ексципієнтами можуть бути один або більше, вибрані зі зв'язувальної речовини, наповнювача/розріджувача, розпушувача, змашувальної речовини і речовини, що сприяє ковзанню.

У переважному варіанті здійснення стадія грануляції також включає сушіння суміші ацетату лікарбазепіну і грануляційної рідини.

45 Незважаючи на те, що спосіб вологої грануляції є ефективним для рішення проблем плинності, зв'язаних із прямим стиском, можуть існувати проблеми зі зв'язуванням, коли спосіб переносять на промисловий масштаб. Було виявлено, що ці проблеми можуть бути вирішені при використанні способу вологої грануляції, у якому частину зв'язувальної речовини змішують з ацетатом лікарбазепіну, наприклад, у формі порошку, і інша частина знаходиться в грануляційній рідині.

50 Відповідно, інший аспект даного винаходу надає спосіб одержання фармацевтичної композиції, переважно лікарської форми для перорального застосування, що включає стадії: змішування ацетату лікарбазепіну, переважно ацетату еслікарбазепіну, з щонайменше одним ексципієнтом, включаючи частину від загальної кількості зв'язувальної речовини; надання грануляційної рідини; розчинення або диспергування іншої частки від загальної кількості зв'язувальної речовини в грануляційній рідині; гранулювання суміші зі стадії змішування, використовуючи грануляційну рідину, одержану на стадії розчинення або диспергування з одержанням гранул; і необов'язкове утворення лікарської форми для перорального застосування.

Спосіб може включати додаткову стадію, що включає приведення в контакт гранул з одним або більше прийнятними ексципієнтами, наприклад, до одержання лікарської форми для перорального застосування.

Переважно ацетат лікарбазепіну змішують з від приблизно 20 до приблизно 80 ваг. % (відносно загальної ваги композиції) зв'язувальної речовини, більш переважно від приблизно 20 до приблизно 80 ваг. % зв'язувальної речовини, навіть більш переважно від приблизно 40 до приблизно 70 ваг. % зв'язувальної речовини, найбільше переважно від приблизно 30 до приблизно 70 ваг. % зв'язувальної речовини, у той час як інша зв'язувальна речовина розчинена або диспергована в грануляційній рідині, наприклад, від приблизно 20 до приблизно 80 ваг. % від загальної ваги зв'язувальної речовини може знаходитися в грануляційній рідині.

Переважно зв'язувальна речовина, змішана з ацетатом лікарбазепіну, знаходиться у формі порошку, переважно сухого порошку. Сухий порошок, використовуваний у даному описі, має вміст рідини (тобто води) менше ніж приблизно 15 %.

Переважно один або більше прийнятних ексципієнтів включає розпушувач. Переважно один або більше ексципієнтів включають зм'ягчувальну речовину. Додаткові ексципієнти можуть включати один або більше розріджувачів/наповнювачів, речовин, що сприяють ковзанню, підсолоджувачів і ароматизаторів.

У більш переважному варіанті здійснення частину розпушувача змішують з ацетатом лікарбазепіну до стадії гранулювання, і іншу частину приводять у контакт із гранулами з утворенням лікарської форми.

Там, де необхідно використовувати підсолоджувач, переважно, щоб підсолоджувач змішували з ацетатом лікарбазепіну до змішування з грануляційною рідиною (тобто підсолоджувач призначений для вміщення в гранули).

Там, де необхідно використовувати ароматизуючий агент, переважно, щоб ароматизуючий агент змішували з гранулами ацетату лікарбазепіну, утвореними на стадії грануляції (тобто ароматизуючий агент призначений для перебування поза гранулами).

Придатні грануляційні рідини включають воду, нижчий спирт, такий як етанол або його суміші.

Переважно спосіб додатково включає стадію сушіння, зокрема, гранули можуть бути висушені з наступною стадією грануляції. Після стадії сушіння може також йти стадія добору, у якій гранули відбирають, наприклад, за розміром або формою.

Переважно лікарською формою для перорального застосування є таблетка. У цьому варіанті здійснення утворення лікарської форми для перорального застосування включає пресування суміші гранул і ексципієнту(ів).

З іншого боку, лікарська форма для перорального застосування являє собою форму капсули, і стадія одержання включає наповнення придатної капсули гранулами і/або ексципієнтами.

Докладний опис даного винаходу

Що стосується фізичних властивостей, ацетат еслікарбазепіну показує помітне розходження в порівнянні з карбамазепіном і окскарбазепіном, що приводить до різних проблем для галенових хіміків. Наприклад, окскарбазепін, карбамазепін і ацетат еслікарбазепіну мають різні кристалічні форми, і, фактично, карбамазепін і окскарбазепін, кожний показує кілька різних кристалічних форм. Лікарські засоби з різними кристалічними формами показують розходження в розчиненні, розмірі частинок, насипній масі і властивостях текучості, у всіх характеристиках, що впливають на спосіб приготування композиції. Наприклад, розходження в кристалічній формі лікарських засобів і в розмірі частинок лікарського засобу впливають на відносну розчинність і швидкості розчинення лікарських засобів, представляючи нові проблеми для хіміка, що займається приготуванням композиції, зокрема, що стосується розкладаності композиції. Кристалічна форма і розмір частинок також впливають на цілісність частинок, що, у свою чергу, впливає на утворення таблеток і зв'язування частинок під час грануляції.

Ацетат лікарбазепіну є оптично активним, існуючи в двох енантіомерних формах. У даному описі вираз "ацетат лікарбазепіну" охоплює індивідуальні R- і S-ізомери, рацемічну суміш ізомерів, і також нерацемічні суміші R- і S-ізомерів у будь-якому співвідношенні. У даному описі "ацетат R-лікарбазепіну" означає R-ізомер у власне кажучи чистій формі, тобто щонайменше приблизно чистий на 90 %, переважно щонайменше приблизно чистий на 95 %, більш переважно щонайменше приблизно чистий на 98 %, і найбільш переважно щонайменше приблизно чистий на 99 %. У даному описі "ацетат еслікарбазепіну" або "ацетат S-лікарбазепіну" означає S-ізомер у власне кажучи чистій формі, тобто щонайменше приблизно чистий на 90 %, переважно щонайменше приблизно чистий на 95 %, більш переважно щонайменше приблизно чистий на 98 %, і найбільш переважно щонайменше приблизно чистий на 99 %.

Визначені фізичні властивості ацетату лікарбазепіну викликають проблеми для його одержання у вигляді композиції у великому масштабі, зокрема для одержання композиції у вигляді таблетки, що є переважним із причин легкості введення і контролювання дозування. Склад має надзвичайно низьку насипну масу (меншу чим приблизно 0,3 г/мл). Ця низька

насипна маса означає, що склад показує погану текучість і, отже, з ним складно поводитися, зокрема, у промисловому масштабі. Більш того, склад може бути складно стискати, що приводить до дуже великих розмірів таблетки. Таблетки можуть також показувати дуже погану розчинність.

Автори даного винаходу були здатні поліпшити розчинення в лабораторних масштабах за допомогою додавання розпушувача до гранулювання ацетату еслікарбазепіну. Однак, вони зненацька знайшли, що при додаванні частини розпушувача до суміші після гранулювання, розчинення поліпшувалося. Для того щоб зменшити розмір таблетки, кількість наповнювача може бути зменшена або вилучена. Речовини, що виступають у ролі наповнювачів, часто мають додаткові ефекти, такі як зв'язування, що може привести до незадовільного зв'язування і

наступних поганих технологічних властивостей, таких як твердість або сипкість. Зв'язувальні речовини в основному функціонують більш ефективно, коли їх використовують у вигляді рідин або дисперсій. Однак авторами даного винаходу було виявлено, що проблеми, описані вище, могли б бути вирішені шляхом одержання таблетки, використовуючи, зокрема, спосіб вологої грануляції, у якому частина зв'язувальної речовини розчинена або диспергована в грануляційній рідині, і іншу зв'язувальну речовину додають у вигляді порошку з ацетатом лікарбазепіну. Зненацька, насипна маса грануляту, одержаного з цієї суміші, була більш ніж удвічі більше, ніж така вихідної речовини лікарського засобу до грануляції.

Крім того, в іншому аспекті даний винахід розкриває, що включення частини розпушувача внутрішньогранулярно і частини поза гранулами поліпшувало розчинення.

Лікарська форма

Переважно композиція являє собою лікарську форму для перорального застосування, більш переважно тверду лікарську форму для перорального застосування, таку як капсула або таблетка. Переважно тверда лікарська форма для перорального застосування являє собою таблетку. Таблетка може бути покрита оболонкою.

Розпушувач

Розпушувач являє собою речовину, що допомагає композиції зруйнуватися відразу після проковтування. Переважно загальна вага композиції складається з від приблизно 0,5 до приблизно 70 ваг. % розпушувача, більш переважно від приблизно 0,5 до приблизно 20 ваг. % розпушувача, більш переважно від приблизно 3 до приблизно 15 ваг. % розпушувача, від приблизно 2 до приблизно 15 ваг. %, або від приблизно 2 до приблизно 8 ваг. %.

Від приблизно 0 до приблизно 100 ваг. % від загальної кількості розпушувача може знаходитися в гранулах. Більш переважно, від приблизно 20 до приблизно 80 ваг. % від загальної кількості розпушувача знаходиться в гранулах. Більш переважно від приблизно 30 до приблизно 70 ваг. % від загальної кількості розпушувача знаходиться в гранулах. Більш переважно від приблизно 40 до приблизно 60 ваг. % від загальної кількості розпушувача знаходиться в гранулах. Більш переважно від приблизно 45 до приблизно 55 ваг. % від загальної кількості розпушувача знаходиться в гранулах. Найбільше переважно від приблизно 50 ваг. % від загальної кількості розпушувача знаходиться в гранулах. інша частка розпушувача переважно знаходиться поза гранулами.

У найбільш переважному варіанті здійснення розпушувач знаходиться й у гранулі, і поза гранулами.

Придатні розпушувачі включають альгінову кислоту (KelacidTM, ProtacidTM, Satialgine H8TM), фосфат кальцію, триосновний (Tri-CafosTM, TRI-CAL WGTM, TRI-TABTM), кальцій-карбоксиметилцелюлозу (ECG 505TM, Nymcel ZSCTM), натрій-карбоксиметилцелюлозу (AkucellTM, AquasorbTM, BlanoseTM, FinnfixTM, Nymcel Tylose CBTM), колоїдний діоксид кремнію (AerosilTM, Cab-O-SilTM, Cab-O-Sil M-5PTM, Wacker HDKTM), кроскармелозу натрію (Ac-Di-SolTM, ExplocelTM, Nymcel ZSXTM, Pharmacel XLTM, PrimelloseTM, SolutabTM, VivasolTM), кросповідон (Kollidon CLTM, Kollidon CL-MTM, Polyplasdone XLTM, Polyplasdone XL-IOTM), докузат натрію, гуарову камедь (GalactosolTM, MeproгатTM, MeyprodorTM, MeyprofinTM, MeyproguarTM), гідроксипропілцелюлозу з низькою мірою заміщення, алюмосилікат магнію (CarrisorbTM, GelsorbTM, MagnabiteTM, NeusilinTM, PharmsorbTM, VeegumTM), метилцелюлозу (BenecelTM, Culminal MCTM, MethocelTM, MetoloseTM), мікрокристалічну целюлозу (Avicel PHTM, CelexTM, CelphereTM, Ceolus KGTM, EmcoelTM, EthispheresTM, FibrocelTM, PharmacelTM, TabuloseTM, VivapurTM), повідон (KollidonTM, PlasdoneTM), альгінат натрію (KelcosolTM, KeltoneTM, ProtanalTM), натрієву сіль гліколяту крохмалю (ExplotabTM, PrimojelTM, Vivastar PTM), полакрилін калію (Amberlite IRP88TM), силікатовану мікрокристалічну

целюлозу (ProSolvTM), крохмаль (Aytex PTM, Flutext WTM, Instant Pure-CoteTM, MelojelTM, MeritenaTM, Paygel 55TM, Perfectamyl D6PHTM, Pure-BindTM, Pure-CoteTM, Pure-DentTM, Pure-GelTM, Pure-SetTM, Purity 21TM, Purity 826TM, Tablet WhiteTM) або прежелатинований крохмаль (InstanstarchTM, Lycatab CTM, Lycatab PGSTM, MerigelTM, National 78-1551TM, Pharma-GelTM, PrejelTM, Sepistab ST 200TM, Spreess B820TM, Starch 1500 GTM, TablitzTM, Unipure LDTM i Unipure WG220TM), або їх суміші.

Переважними розпушувачами є супер-розпушувачі, такі як кроскармелоза натрію, кросповідон, гідроксипропілцелюлоза з низькою мірою заміщення, мікрокристалічна целюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, кальцій-карбоксиметилцелюлоза і натрієва сіль гліколяту крохмалю. Особливо придатним розпушувачем є кроскармелоза натрію. Коли розпушувач являє собою кроскармелозу натрію, загальна вага композиції переважно складається з від приблизно 0,5 до приблизно 20 ваг. %, більш переважно від приблизно 2 до приблизно 15 ваг. %, найбільш переважно від приблизно 3 до приблизно 15 ваг. % розпушувача.

Зв'язувальна речовина

Зв'язувальна речовина являє собою речовину, що втримує компоненти композиції разом у бажаній формі композиції.

Переважно загальна вага композиції складається з від приблизно 0,5 до приблизно 70 ваг. % зв'язувальної речовини, більш переважно від приблизно 0,5 до приблизно 20 ваг. %, більш переважно від приблизно 1 до приблизно 14 ваг. %, і ще більш переважно від приблизно 5 до приблизно 9 ваг. % зв'язувальної речовини.

Придатні зв'язувальні речовини для включення в композицію за винаходом включають гуміарабік, альгінову кислоту (KelacidTM, ProtacidTM, Satialgine H8TM), карбомер (AcritamerTM, CarbopolTM, PemulenTM, UltrezTM), натрій-карбоксиметилцелюлозу (AkucellTM, AquasorbTM, BlanoseTM, FinnfixTM, NymcelTM, TyloseTM), цератонію (MeyprofleurTM), бавовняну олію, декстрин (AvedexTM, CaloreenTM, Crystal GumTM, Primogran WTM), декстрозу (CaridexTM, DextrofrTM, Lypedex PFTM, RoferoseTM, Tabfme D-100TM), желатин (CryogelTM, InstagelTM, SolugelTM), гуарову камедь (GalactosolTM, MeprogratTM, MeyprodorTM, MeyprofrTM, MeyproguarTM), гідрогенізовану рослинну олію I типу (AkofineTM, LubritabTM, SterotexTM, Dynasan P[omicron]OTM, Softisan 154TM, HydrocoteTM, LipovolTM, HS-KTM, Sterotex HMTM), гідроксиетилцелюлозу (AlcoramnosanTM, CellosizeTM, IdroramnosanTM, LiporamnosanTM, NatrosolTM, Tylose PHATM), гідроксиетилметилцелюлозу (CulminalTM, Tylopur MHTM, Tylopur MHBTM, Tylose MBTM, Tylose MHTM, Tylose MHBTM), гідроксипропілцелюлозу (KlucelTM, MethocelTM, Nisso HPCTM), гідроксипропілцелюлозу з низькою мірою заміщення, гіпромелозу (Benecel MHPCTM, MethocelTM, MetoloseTM, PharmacoatTM, Spectracel 6TM, Spectracel 15TM, TylopurTM), алюмосилікат магнію (CarrisorbTM, GelsorbTM, MagnabiteTM, NeusilinTM, PharmsorbTM, VeegumTM), мальтодекстрин (C*Dry MDTM, GlucidexTM, GlucodryTM, Lycatab DSHTM, MaldexTM, MaltagranTM, MaltrinTM, Maltrin QDTM, Paselli MD 10 PHTM, Star-DriTM), мальтозу (Advantose 100TM), метилцелюлозу (BenecelTM, Culminal MCTM, MethocelTM, MetoloseTM), мікрокристалічну целюлозу (Avicel PHTM, CelexTM, CelphereTM, Ceolus KGTM, EmcocelTM, EthispheresTM, FibrocelTM, PharmacelTM, TabuloseTM, VivapurTM), полідекстрозу (LitesseTM), поліетиленоксид (PolyoxTM), поліметакрилати (Eastacryl 30DTM, EudragitTM, Kollicoat MAE 30DTM, Kollicoat MAE 30DPTM), повідон (KollidonTM, PlasdoneTM), альгінат натрію (KelcosolTM, KeltoneTM, ProtanalTM), крохмаль (Aytex PTM, Flutext WTM, Instant Pure-CoteTM, MelojelTM, Meritena Paygel 55TM, Perfectamyl D6PHTM, Pure-BindTM, Pure-CoteTM, Pure-DentTM, Pure-GelTM, Pure-SetTM, Purity 21TM, Purity 826TM, Tablet WhiteTM), прежелатинований крохмаль (InstanstarchTM, Lycatab CTM, Lycatab PGSTM, MerigelTM, National 78-1551TM, Pharma-GelTM, PrejelTM, Sepistab ST 200TM, Spreess B820TM, Starch 1500 GTM, TablitzTM, Unipure LDTM, Unipure WG 220TM), стеаринову кислоту (CrodacidTM, Emersol HystreneTM, IndustreneTM, Kortacid 1895TM, PristereneTM), сахарозу і зеїн, або їх суміші.

Переважні зв'язувальні речовини включають повідон, гіпромелозу, гідроксипропілцелюлозу, метилцелюлозу, етилцелюлозу, прежелатинований кукурудзяний крохмаль і желатин. Найбільш переважною зв'язувальною речовиною є повідон. Коли зв'язувальна речовина являє собою повідон, загальна вага композиції переважно складається з від приблизно 0,5 до приблизно 14 ваг. % зв'язувальної речовини, переважно від приблизно 5 до приблизно 9 ваг. % зв'язувальної речовини.

Змащувальна речовина

Наявність змащувальної речовини особливо переважна, коли композиція являє собою таблетку, оскільки змащувальні речовини поліпшують спосіб таблетування. Змащувальні речовини запобігають агрегації інгредієнтів композиції і застрягання в штампівій таблетувальній машині або машині, що заповнює касули, і поліпшують текучість суміші композиції. Відповідно, загальна вага композиції також може складатися з від приблизно 0,1 до приблизно 10 ваг. %

змащувальної речовини, більш переважно від приблизно 1 до приблизно 3 ваг. % змащувальної речовини.

Придатні змащувальні речовини включають стеарат кальцію (HyQualTM), гліцеринмоностеарат (Carmul GMS-50TM, Cutina GMSTM, ImwitorTM 191 і 900, Kessco GMSTM 5 Lipo GMSTM 410, 450 і 600, Myvaplex 600PTM, MyvatexTM, Protachem GMS-450TM, Rita GMSTM, Stepan GMSTM, TeginTM, TeginTM 503 і 515, Tegin 4100TM, Tegin MTM, Unimate GMSTM), гліцерилбегенат (Compritrol 888 ATOTM), гліцерилпальмітостеарат (Precirol ATO 5TM), гідрогенізовану касторову олію (CastorwaxTM, Castorwax MP 70TM, Castorwax MP 80TM, CroduretTM, Cutina HRTM, FancolTM, Simulsol 1293TM), гідрогенізовану рослинну олію I типу (AkofineTM, LubritabTM, SterotexTM, Dynasan P60TM, Softisan 154TM, HydrocoteTM, Lipovol HS-KTM, Sterotex HMTM), лаурилсульфат магнію, стеарат магнію, середньоланцюжкові тригліцериди (Captex 300TM, Captex 355TM, Crodamol GTC/CTM, Labrafac CCTM, Miglyol 810TM, Miglyol 812TM, MyritolTM, Neobee M5TM, NesatolTM, Waglinol 3/9280TM), полоксамер (LutrolTM, MonolanTM, PluronicTM, SynperonicTM), поліетиленгліколь (CarbowaxTM, Carbowax SentryTM, LipoTM, LipoxolTM, Lutrol ETM, Pluriol ETM), бензоат натрію (AntimolTM), хлорид натрію (AlbergerTM), лаурилсульфат натрію (Elfan 240TM, Texapon KI 2PTM), стеарилфумарат натрію (PruvTM), стеаринову кислоту (Crodacid E570TM, EmersolTM, HystreneTM, IndustreneTM, Kortacid 1895TM, PristereneTM), тальк (AltaicTM, LuzenacTM, Luzenac PharmaTM, Magsil OsmanthusTM, Magsil StarTM, SuperioreTM), стеарат сахарози (Surfhope SE Pharma D-1803 FTM) і стеарат цинку (HyQualTM) або їхні суміші.

Переважні змащувальні речовини включають стеарат магнію і/або лаурилсульфат натрію. У найбільш переважному варіанті здійснення змащувальної речовини являє собою стеарат магнію.

Речовина, що сприяє ковзанню

Речовини, що сприяють ковзанню, поліпшують текучість композиції. Композиція також може містити речовину, що сприяє ковзанню. Переважно, загальна вага композиції складається з від приблизно 0 до приблизно 10 ваг. % речовини, що сприяє ковзанню.

Придатні речовини, що сприяють ковзанню, включають триосновний фосфат кальцію (Tri-CafosTM, TRI-CALTM, TRI-TABTM), силікат кальцію, целюлозу, порошкоподібну (ArbocelTM, ElcemaTM, SanacelTM, Solka-FlocTM), колоїдний діоксид кремнію (AerosilTM, Cab-O-SilTM, Cab-O-Sil M-5PTM, Wacker HDKTM), силікат магнію, трисилікат магнію, крохмаль (Aytex PTM, Fluftex WTM, Instant Pure-CoteTM, MelojelTM, MeritenaTM, Paygel 55TM, Perfectamyl D6PHTM, Pure-BindTM, Pure-CoteTM, Pure-DentTM, Pure-GelTM, Pure-SetTM, Purity 21TM, Purity 826TM, Tablet WhiteTM) і тальк (AltaicTM, LuzenacTM, Luzenac PharmaTM, Magsil OsmanthusTM, Magsil StarTM, SuperioreTM) або їхні суміші.

Переважними речовинами, що сприяють ковзанню, є колоїдний діоксид кремнію і/або тальк. Розріджувач/наповнювач

Термін "наповнювач" і термін "розріджувач" у даному описі використовують взаємозамінно. Відомо, що, як правило, термін "наповнювач" використовують у контексті капсулованих композицій і термін "розріджувач" у таблетованих композицій. Наповнювачі заповнюють об'єм композиції, роблячи її практичною при одержанні і зручною для споживача при її використанні.

Композиція може містити розріджувач/наповнювач, що можуть знаходитися в кількості аж до приблизно 70 ваг. % від загальної ваги композиції.

Придатні наповнювачі, якщо знаходяться в композиції, включають, наприклад, карбонат кальцію (BarcroftTM, Cal-CarbTM, CalciPureTM, DestabTM, MagGranTM, MillicarbTM, Pharma-CarbTM, PrecarbTM, SturcalTM, Vivapres CaTM), фосфат кальцію, двоосновний безводний (A-TABTM, Di-Cafos A-NTM, Emcompress AnhydrousTM, FujicalinTM), фосфат кальцію, двоосновний дигідрат (CafosTM, CalipharmTM, CalstarTM, Di-CafosTM, EmcompressTM), фосфат кальцію триосновний (Tri-CafosTM, TRI-CAL WGTM, TRI-TABTM), сульфат кальцію (DestabTM, DrieriteTM, Snow WhiteTM, Cal-TabTM, CompactrolTM, USG Terra AlbaTM), целюлозу порошкоподібну (ArbocelTM, ElcemaTM, SanacelTM, Solka-FlocTM), силікатовану мікрокристалічну целюлозу (ProSolvTM), ацетат целюлози, стиснений цукор (Di-PacTM), цукрову пудру, декстрини (CandexTM, EmdexTM), декстрин (AvedexTM, CaloreenTM, Crystal GumTM, Primogran WTM), декстрозу (CaridexTM, DextrofinTM, Lycadex PFTM, RoferoseTM, Tab fine D-100TM), фруктозу (AdvantoseTM, FructamylTM, FructofinTM, KrystarTM), каолін (LionTM, Sim 90TM), лактитол (Finlac ACXTM, Finlac DCTM, Finlac MCXTM), лактозу (Aero Flo 20TM, Aero Flo 65TM, AnhydroxTM, CapsuLacTM, Fast-FloTM, FlowLacTM, GranuLacTM, InhaLacTM, LactochemTM, LactohaleTM, LactopressTM, MicrofineTM, MicrotoseTM, PharmatoseTM, Prisma LacTM, RespitoseTM, SacheLacTM, SorboLacTM, Super-TabTM, TablettoseTM, WyndaleTM, ZeparoxTM), карборнат магнію, оксид магнію (MagGran MOTM), мальтодекстрин (C-Dry MDTM, GlucidexTM, GlucodryTM, Lycatab DSHTM, MaldexTM, MaltagranTM, MaltrinTM, Maltrin QDTM, Paselli MD 10 PHTM, Star-DriTM), мальтозу (Advantose 100TM), маніт (MannogemTM, PearlitolTM), мікрокристалічну

целюлозу (Avicel PHTM, CellexTM, CelphereTM, Ceolus KGTM, EmccocelTM, EthispheresTM, FibrocelTM, PharmacelTM, TabuloseTM, VivapurTM), полідекстозу (LitesseTM), симетикон (Dow Corning Q7-2243 LVATM, Dow Corning Q7-2587TM, Sentry SimethiconeTM), альгінат натрію (KelcosolTM, KeltoneTM, ProtanalTM), хлорид натрію (AlbergerTM), сорбітол (Liponec 70-NCTM, Liponic 76-NCv, MeritolTM, NeosorbTM, SorbifinTM, Sorbitol InstantTM, SorbogemTM), крохмаль (Aytex PTM, Fluftex WTM, Instant Pure-CoteTM, MelojelTM, Meritena Paygel 55TM, Perfectamyl D6PHTM, Pure-BindTM, Pure-CoteTM, Pure-DentTM, Pure-GelTM, Pure-SetTM, Purity 21TM, Purity 826TM, Tablet WhiteTM), прежелатинований крохмаль (InstastarchTM, Lycatab CTM, Lycatab PGSTM, MerigelTM, National 78-1551TM, Pharma-GelTM, PrejelTM, Sepistab ST 200TM, Spres B820TM, Starch 1500 GTM, TablitzTM, Unipure LDTM, Unipure WG220TM), сахарозу, трегалозу і ксиліт (KliniitTM, XylifmTM, XylitabTM, XylisorbTM, XylitoloTM) або їхні суміші.

Розріджувач/наповнювач переважно вибраний з фосфату кальцію, двоосновного дегідрату, мікрокристалічної целюлози або лактози. З іншого боку, будь-який придатний розріджувач/наповнювач може бути використаний.

Однак, у найбільш переважному варіанті здійснення, композиція не містить жодного наповнювача/розріджувача.

Ароматизатор/підсолоджувач

У варіанті здійснення композиція додатково включає ароматизатор і/або підсолоджувач, кожний з яких може знаходитися в кількості від приблизно 0,1 до приблизно 2 ваг. % від загальної ваги композиції.

Наявність цих ексципієнтів особливо бажана в педіатричних композиціях. Придатні ароматизуючі агенти включають шоколад, жувальну гумку, какао, каву, фруктовий ароматизатор (такий як дика вишня, банан, грейпфрут, персик і малина), олія м'яти перцевої, олія м'яти кучерявої, апельсинова гірка олія, аромат м'яти, аромат анісу, аромат меду, аромат ванілі, аромат чаю і аромат вербени і різні фруктові кислоти, такі як лимонна кислота, аскорбінова кислота і винна кислота або їхні суміші.

Було виявлено, що аромат малини й аромат банана приводять до особливо смачних продуктів. Коли ароматизуючий агент являє собою аромат банана, загальна вага композиції складається з від приблизно 0,1 до приблизно 3 ваг. % ароматизуючого агента.

Переважно від приблизно 30 до приблизно 100 ваг. %, більш переважно від приблизно 60 до приблизно 100 ваг. %, навіть більш переважно від приблизно 80 до приблизно 100 ваг. % від загальної кількості ароматизуючого агента знаходиться поза гранулами. Інша частинка ароматизуючого агента знаходиться усередині гранул. Переважно або вся або велика частина (щонайменше, від приблизно 50 ваг. %) ароматизуючого агента знаходиться поза гранулами.

Придатний підсолоджувач(чі) вибрані з глюконату, аспартаму, цикламату, сахарінату натрію, ксиліту і мальтиту або їхньої суміші. Переважно, підсолоджувач являє собою аспартам або сахарінат натрію. Коли підсолоджувач являє собою сахарінат натрію, загальна вага композиції складається з від приблизно 0,1 до приблизно 5 ваг. % підсолоджувача.

Переважно від приблизно 20 до приблизно 100 ваг. % від загальної кількості підсолоджувача знаходиться усередині гранул. Більш переважно, від приблизно 50 до приблизно 100 ваг. % від загальної кількості підсолоджувача знаходиться усередині гранул. Найбільше переважно від приблизно 80 до приблизно 100 ваг. % від загальної кількості підсолоджувача знаходиться усередині гранул. Інша частинка підсолоджувача знаходиться поза гранулами. Переважно або вся або велика частина (щонайменше від приблизно 50 ваг. %) підсолоджувача знаходиться усередині гранул.

Зволожуючий засіб

Зволожуючий засіб являє собою ексципієнт, що зменшує кут контакту твердої частинки в рідкому середовищі, у такий спосіб поліпшуючи розчинність лікарського засобу і розчинення у твердих композиціях.

Композиція може необов'язково додатково містити зволожуючий засіб. Однак у переважному варіанті здійснення композиція не містить жодного зволожуючого засобу. Зокрема, композиція не включає жодного лаурилсульфату натрію.

Придатні зволожуючі засоби, якщо знаходяться в композиції, включають, наприклад, желатин, казеїн, лецитин (фосфатиди), гуміарабік, холестерин, трагакант, стеаринову кислоту, бензалконію хлорид, стеарат кальцію, гліцеролмоностеарат, цетостеариловий спирт, цетомакрогол емульгуючий віск, складні ефіри сорбітану, поліоксіетиленові алкілові ефіри (тобто ефіри поліетиленгліколю, такі як цетомакрогол 1000), поліоксіетиленові похідні касторової олії, поліоксіетиленовий ефір сорбіту і жирної кислоти (також відомі, як полісорбати) (тобто TWEENTM), поліетиленгліколі, поліоксіетиленстеарати, фосфати, лаурилсульфат натрію, поллоксамер, додецилсульфат натрію, кальцій-карбоксиметилцелюлозу, натрій-

карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, гідроксилпропілцелюлозу, фталат гідроксипропілцелюлози, некрystalічну целюлозу, алюмосилікат магнію, триетаноламін, полівініловий спирт, полівінілпіролідон (також відомий, як PVP), ілоксапол (також відомий, як суперіон або тритон) і їхні комбінації.

5 Як правило, ексципієнти, змішані з лікарбазепіном до грануляції, знаходяться усередині гранул і можуть включати один або більше розріджувач/наповнювач, розпушувач, підсолоджувач, ароматизуючий агент і зв'язувальну речовину. Ті ексципієнти, що контактують із гранулами до одержання лікарської форми для перорального застосування (тобто додають після грануляції) знаходяться, як правило, поза гранулами і включають один або більше

10 наповнювач/розріджувач, розпушувач, змащення, ароматизуючий агент, підсолоджувач і речовину, що сприяє ковзанню. У цьому випадку ексципієнти можуть знаходитися поза і/або усередині гранул.

Густина

15 Переважно насипна маса складу складає щонайменше від приблизно 0,35 г/мл, більш переважно щонайменше від приблизно 0,40 г/мл, навіть більш переважно щонайменше від приблизно 0,45 г/мл, і ще більш переважно щонайменше від приблизно 0,50 г/мл, ще більш переважно щонайменше від приблизно 0,55 г/мл. Найбільше переважно насипна маса складу складає щонайменше від приблизно 0,60 г/мл.

20 Придатні способи для визначення насипної маси складу добре відомі для фахівця в галузі хімії, наприклад, з the European Pharmacopeia edition 6, Test 2.9.15 "apparent volume", pages 285-286, EDQM, 2007, або USP 31, vol. 1 test <616> page 231-232, The United States Pharmacopeia Convention, 2008. Об'ємну густину спресованої композиції вимірюють виходячи з маси й об'єму композиції і знаходиться в рамках можливостей фахівця в даній галузі техніки.

Придатний спосіб описаний нижче:

25 Апарат

- відстійний прилад, здатний до виробництва в 1 хвилину 250 ± 15 струшувань з висоти $3 \pm 0,2$ мм. Основа для градуйованого циліндра з його тримачем має масу 450 ± 5 г.

- градуйований циліндр на 250 мл (2-мл інтервали) з масою 220 ± 40 г.

Спосіб

30 У сухий циліндр вносять без пресування 100,0 г (m г) тестованої речовини. Надійно закріплюють циліндр у його тримачі. Зчитують видимий обсяг, що не стабілізувався, (V_0) до найближчого мілілітра. Проводять 10, 500 і 1250 струшувань і зчитують відповідні обсяги V_{10} , V_{500} , V_{1250} до найближчого мілілітра. Якщо різниця між V_{500} і V_{1250} більша ніж 2 мл, проводять ще 1250 струшувань.

35 З іншого боку, якщо не можливо вибрати 100 г, вибирають тестований зразок будь-якої маси, але з обсягом між 50 мл і 250 мл, вимірюють його видимий обсяг, V_0 , як описано вище, і зважують зразок і уточнюють масу у вигляді результатів.

Насипна/об'ємна густина потім може бути визначена в г/мл, використовуючи наступну формулу:

$$40 \quad m/V_0$$

де m являє собою масу в грамах і V_0 - видимий обсяг, що не стабілізувався.

Переважні особливості і варіанти здійснення кожного аспекту даного винаходу є такими ж, як і для кожного іншого аспекту з відповідними змінами, якщо контекст не вимагає іншого. Наприклад, велика частина переважних особливостей застосовна і до таблеток і до лікарських

45 форм у вигляді капсул.

ПРИКЛАДИ

Винахід буде додатково описано з посиланням на наступні приклади.

Приклади композицій

Приклад 1

Ацетат еслікарбазепіну	55–60 %
Розріджувач	30–40 %
Зв'язувальна речовина	4–6 %
Розпушувач	6–8 %
Змашувальна речовина	0,5–1,5 %

50 Приклад 2

Ацетат еслікарбазепіну	70–75 %
Розріджувач	12–16 %
Зв'язувальна речовина	4–6 %
Розпушувач	5–7 %
Змашувальна речовина ¹	0,5–1,5 %

Змашувальна речовина 2	0,5–1,5 %
------------------------	-----------

Приклад 3

Ацетат еслікарбазепіну	82–89 %
Зв'язувальна речовина	7–9 %
Розпушувач	5–7 %
Ароматизуючий агент	0,4–0,6 %
Підсолоджувач	0,6–0,9 %
Змашувальна речовина	0,5–1,5 %

Приклад 4

Ацетат еслікарбазепіну	82–89 %
Зв'язувальна речовина	5–8 %
Розпушувач	5–8 %
Змашувальна речовина	1–3 %

Конкретні приклади:

Приклад 5 – композиція сухого гранулювання

Ацетат еслікарбазепіну	35–45 ваг. %
Мікрокристалічна целюлоза	40–60 ваг. %
Кроскармелоза натрію (усередині гранул)	5–15 ваг. %
Стеарат магнію	0,3–2,0 ваг. %
Тальк	1,0–5 ваг. %
Стеарат магнію	0,1–2,0 ваг. %

5 Приклад 6 - композиція вологої грануляції (i)

Ацетат еслікарбазепіну (усередині гранул)	5–70 ваг. %
Етсcompress® (усередині гранул)	20–85 ваг. %
Повідон	1–10 ваг. %
Кроскармелоза натрію (½ усередині/½ поза гранулами)	1–10 ваг. %
Етанол 96 %	q.ad.
Стеарат магнію (поза гранулами)	0,1–2,5 ваг. %

Приклад 7 - композиція вологої грануляції (ii)

Ацетат еслікарбазепіну (усередині гранул)	65–85 ваг. %
Етсcompress® (усередині гранул)	10–30 ваг. %
Повідон (½ порошок/½ дисперсія)	1–10 ваг. %
Кроскармелоза натрію (½ усередині/½ поза гранулами)	1–10 ваг. %
Етанол 96 %	q.ad.
Стеарат магнію (поза гранулами)	0,1–2,5 ваг. %
Лаурилсульфат натрію (поза гранулами)	0,1–2,5 ваг. %

Приклад 8 - композиція вологої грануляції (iii)

Ацетат еслікарбазепіну (усередині гранул)	65–85 ваг. %
Етсcompress® (усередині гранул)	5–30 ваг. %
Мікрокристалічна целюлоза (усередині гранул)	5–70 ваг. %
Повідон (100 % порошок)	1–10 ваг. %
Кроскармелоза натрію (½ усередині/½ поза гранулами)	1–10 ваг. %
Етанол 96 %	q.ad.
Стеарат магнію (поза гранулами)	0,1–2,5 ваг. %

Приклад 9 – композиція з ароматизуючими речовинами і підсолоджувачами

Ацетат еслікарбазепіну (усередині гранул)	70–90 ваг. %
Повідон (½ порошок/½ дисперсія)	2–15 ваг. %
Кроскармелоза натрію (½ усередині/½ поза гранулами)	2–15 ваг. %
Етанол 96 %	q.ad.
Стеарат магнію (поза гранулами)	0,1–2,5 ваг. %
Аромат банана (поза гранулами)	0,1–2,0 ваг. %
Сахарінат натрію (усередині гранул)	0,1–2,0 ваг. %

Приклад 10

Ацетат еслікарбазепіну (усередині гранул)	80–90 ваг. %
Повідон (½ порошок/½ дисперсія)	3–10 ваг. %
Кроскармелоза натрію (½ усередині/ ½ поза гранулами)	3–10 ваг. %
Очищена вода	q.ad.
Стеарат магнію (поза гранулами)	0,1–3,0 ваг. %

Таблетки робили як у маленькому, так і промисловому масштабі, як показано далі:

Маленький масштаб/напівпромисловий

5 Ацетат еслікарбазепіну змішували з половиною зв'язувальної речовини, повідон, і половиною розпушувача, кроскармелозо натрію, у блендері протягом 10 хвилин. Іншу половину повідону диспергували в очищеній воді. Ацетат еслікарбазепіну, суміш повідон-розпушувач потім воложили очищеною водою до грануляції ($\varnothing 1,6$ мм). Гранули висушували на поличковій сушарці з екстракцією при 50°C до вмісту води між 1,0–3,0 %. Потім гранули калібрували. Відкалібровані гранули додавали в іншу половину кроскармелози натрію і перемішували протягом 10 хвилин у блендері. Додавали змащувальну речовину, стеарат магнію, і кінцеву суміш перемішували протягом 5 хвилин до стискування в таблетки.

10 Промисловий масштаб

Ацетат еслікарбазепіну, половину зв'язувальної речовини, повідону, і половину розпушувача, кроскармелози натрію, додавали в мішалку з великими зсувними зусиллями/гранулятор. Інший повідон диспергували в грануляційній рідині (воді) і додавали в гранулятор для вологої грануляції. Утворені гранули відвантажували і сушили на сушарці з псевдозрідженим шаром при 66°C до вмісту води між 1,0–3,0 %. Потім висушені гранули калібрували ($\varnothing 1,0$ мм). Відкалібровані гранули додавали в іншу половину кроскармелози натрію і перемішували протягом 10 хвилин у блендері. Додавали мазку, стеарат магнію, і кінцеву суміш перемішували протягом 5 хвилин до стискування в таблетки.

20 Порівняння характеристик таблетки після вологої і сухої грануляції

Композиція і спосіб одержання для експериментів вологої і сухої грануляції

Вихідні речовини	Кількість (мг/таблетка)	Функція	Спосіб одержання
Ацетат еслікарбазепіну	600,0	Активна речовина	<p>Спосіб вологої грануляції</p> <p>Перемішують ацетат еслікарбазепіну, Emcompress[®], повідон і ½ кроскармелози натрію в придатному блендері протягом 10 хвилин при 25 об./хв.</p> <p>Змочують суміш етанолом. Гранулюють. Сушать (40°C) і калібрують через (1,0 мм сито.</p> <p>Додають іншу кроскармелозу натрію і перемішують протягом 10 хв при 25 об./хв.</p> <p>Додають стеарат магнію до попереднього суміші і перемішують протягом ще 5 хвилин при 25 об./хв.</p> <p>Спресовують кінцеву суміш, використовуючи довгасті отвори</p> <p>Спосіб сухої грануляції</p> <p>Перемішують ацетат еслікарбазепіну, Emcompress[®], повідон і ½ кроскармелози натрію в придатному блендері протягом 10 хвилин при 25 об./хв.</p> <p>Додають ½ стеарату магнію до суміші і перемішують протягом 5 хв при 25 об./хв.</p> <p>Спресовують суміш без контролювання ваги і твердості одержаної таблетки.</p> <p>Ламають таблетки в придатному грануляторі і пропускають одержані гранули головним чином через (1,6 мм сито і потім через (1,0 мм сито.</p> <p>Додають іншу кроскармелозу натрію і перемішують протягом 10 хвилин при 25 об./хв. Додають другу частину стеарату магнію і перемішують протягом 5 хвилин при 25 об./хв.</p> <p>Спресовують кінцеву суміш, використовуючи довгасті отвори.</p>
Emcompress [®]	300,0	Розріджувач	
Повідон	50,0	Зв'язувальна речовина	
Кроскармелоза натрію	70,0	Розпушувач	
Стеарат магнію	10,0	Змашувальна речовина	
Вага кінцевої таблетки	1030		

Результати

Параметри	Вологий	Сухий	Спосіб
Насипна маса (г/мл)	0,49	0,58	Європейська фармакопія, видання 6, тест 2.9.15 або USP 31 <616>
Індекс стискування (%)	11,3	18,9	Європейська фармакопія, видання 6, тест 2.9.15 або USP 31 <616>
Швидкість потоку (г/с)	17	Немає потоку	Європейська фармакопія, видання 6, тест 2.9.16 або USP 31 <1174>
дозування	600	600	н.о.
Середня вага (мг)	1022	1021	Європейська фармакопія, видання 6, тест 2.9.5
Товщина (мм)	5,7	6,2	Товщину 10 таблеток вимірювали за допомогою визначеного розміру і середньої величини
Сипкість (%)	0,08	4 зламані таблетки	Європейська фармакопія, видання 6, тест 2.9.7 або USP 31 <1216>
Твердість (Кр (тис. фунтів))	27,5	9,9	Європейська фармакопія, видання 6, тест 2.9.8 або USP 31 <1217>
Розчинення 30" (%)	81,5	67,9	Європейська фармакопія, видання 6, тест 2.9.3 або USP 31 <711>; використовували апарат з лопатами при 100 об./хв. при р 4,5

Ці результати показують переваги, одержані шляхом використання вологої, а не сухої грануляції, причому в областях текучості, здатності до стискування і властивостях таблетки.

5 Ефект від додавання зв'язувальної речовини на характеристики гранули в лабораторному масштабі й у промисловому масштабі

Серія	Лабораторний масштаб	Лабораторний масштаб	Лабораторний масштаб	Лабораторний масштаб	Способи
Методика додавання зв'язувальної речовини	Сухий	50 % сухого +50 % диспергованого	100 % диспергованого	50 % сухого +50 % диспергованого	н.о.
Насипна маса (г/мл)	0,53	0,54	0,54	0,61	Європейська фармакопія, видання 6, тест 2.9.15 або USP 31 <616>
Індекс стискування (%)	6,2	6,7	7,1	6,3	Європейська фармакопія, видання 6, тест 2.9.15 або USP 31 <616>
Співвідношення Хаузнера	1,18	1,15	1,17	1,13	Європейська фармакопія, видання 6, тест 2.9.15 або USP 31 <616>

Швидкість потоку (г/мл)	18,3	18,6	18,9	20,2	Європейська фармакопія, видання 6, тест 2.9.16 або USP 31 <1174>
Порозність (%) ([1-(насипна маса/ реальна густина)]×100)	61,9	61,3	61,3	56,1	Насипну масу визначали за допомогою Європейської фармакопії, видання 6, тест 2.9.15 або USP 31 <616>; Реальну густину визначали за допомогою Європейської фармакопії, видання 6, тест 2.9.23 або USP 31 <699> (газова пікнометрія)

Ці результати показують, що спосіб додавання зв'язувальної речовини, не маючи значного ефекту в лабораторному масштабі, показав великі поліпшення як у текучості, так і в густині в промисловому масштабі.

- 5 Різні модифікації для винаходу, як описано в даному описі, знаходяться в обсязі даного винаходу. Фахівець в галузі хімії усвідомлює, як підібрати пропорції експіцієнтів для досягнення результатів винаходу в обсязі формули винаходу. У той час як описані тільки визначені варіанти здійснення, буде зрозуміло фахівцям у даній галузі техніки, що різні зміни у формі і деталях можуть бути зроблені, без відступлення від сутності й обсягу, визначеного прикладеною
- 10 формулою винаходу. Фахівці в даній галузі техніки розпізнають, будуть або здатні установити, використовуючи не більше ніж кропітку експериментальну роботу, багато еквівалентів для конкретних варіантів здійснення, описаних конкретно в даному описі. Передбачається, що такі еквіваленти охоплені обсягом прикладеної формули винаходу.

- 15 Усі посилання, зазначені в даному описі, включені за допомогою посилання в даний опис у всій своїй повноті.

- Передбачається, що всі технічні і наукові терміни, використані в даному описі, якщо не визначено нижче інакше, мають ті ж значення, що звичайно має на увазі фахівець у даній галузі техніки. Посилання на методики, використані в даному описі, призначені для відсилання до методик у якості, загальноприйнятих у даній галузі техніки, включаючи варіації на ті методики
- 20 або заміни еквівалента або методики, розроблені пізніше, що були б наочними для фахівця в даній галузі техніки.

- Використовуване в даному описі перерахування області числових значень призначене для того, щоб дати зрозуміти, що варіанти здійснення можуть бути здійснені на практиці, використовуючи будь-які значення в межах цього діапазону, включаючи границі зазначеного
- 25 діапазону. Перемінна може приймати множину значень, включаючи будь-який менший діапазон значень у межах зазначеного діапазону.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 30 1. Фармацевтичний склад, який містить ацетат лікарбазепіну в комбінації із зв'язувальною речовиною і розпушувачем, де склад має насипну масу щонайменше 0,3 г/мл і одержаний за допомогою вологої грануляції, де вказаний склад включає гранули ацетату лікарбазепіну, і в якому щонайменше частина розпушувача знаходиться всередині гранул і щонайменше частина розпушувача знаходиться поза гранулами.
- 35 2. Фармацевтичний склад за п. 1, де склад має насипну масу щонайменше 0,35 г/мл.
3. Фармацевтичний склад за п. 1, де склад має насипну масу щонайменше 0,40 г/мл.
4. Фармацевтичний склад за п. 1, де склад має насипну масу щонайменше 0,45 г/мл.
5. Фармацевтичний склад за п. 1, де склад має насипну масу щонайменше 0,50 г/мл.
6. Фармацевтичний склад за п. 1, де склад має насипну масу щонайменше 0,55 г/мл.

7. Фармацевтичний склад за п. 1, де склад має насипну масу щонайменше 0,60 г/мл.
8. Фармацевтичний склад за будь-яким одним з пп. 1-7, де ацетат лікарбазепіну являє собою ацетат еслікарбазепіну.
9. Фармацевтичний склад за п. 1, де розпушувач являє собою кроскармелозу натрію.
- 5 10. Фармацевтичний склад за п. 1, де зв'язувальна речовина являє собою повідон.
11. Фармацевтичний склад за п. 1, де розпушувач являє собою кроскармелозу нагрію і зв'язувальна речовина являє собою повідон.
12. Фармацевтична композиція, яка одержана з фармацевтичного складу за будь-яким одним з пп. 1-11 і яка містить щонайменше один фармацевтично прийнятний наповнювач.
- 10 13. Фармацевтична композиція за п. 12 в формі спресованої лікарської форми для перорального застосування.
14. Спосіб одержання фармацевтичного складу за будь-яким одним з пп. 1-11, що включає наступні стадії:
- змішування ацетату лікарбазепіну з щонайменше частиною від загальної кількості розпушувача і або з частиною, або із загальною кількістю зв'язувальної речовини;
 - надання прийнятої грануляційної рідини, необов'язково розчиняючи або диспергуючи в ній решту частки від загальної кількості зв'язувальної речовини;
 - гранулювання суміші зі стадії змішування, використовуючи грануляційну рідину з попередньої стадії, з одержанням гранул; і
 - 20 - приведення в контакт гранул з щонайменше одним ексципієнтом, що включає іншу частину розпушувача, з одержанням вказаного складу.
- 15 15. Спосіб за п. 14, де ацетат лікарбазепіну змішують з 20-80 ваг. % від загальної кількості зв'язувальної речовини.
16. Спосіб за п. 15, де ацетат лікарбазепіну змішують з 30-75 ваг. % від загальної кількості зв'язувальної речовини.
- 25 17. Спосіб за п. 16, де ацетат лікарбазепіну змішують з 40-70 ваг. % від загальної кількості зв'язувальної речовини.
18. Спосіб за будь-яким одним з пп. 14-17, де зв'язувальна речовина, яка змішана з ацетатом лікарбазепіну, являє собою порошок.
- 30 19. Спосіб за будь-яким одним з пп. 14-18, де спосіб додатково включає стадію сушіння гранул.
20. Спосіб за будь-яким одним з пп. 14-19, який додатково включає формування лікарської форми для перорального застосування.
21. Спосіб за п. 20, де ацетат лікарбазепіну має насипну масу 0,25 г/мл для 0,4 г/мл до стадії гранулювання, і склад має насипну масу щонайменше 0,4 г/мл до одержання лікарської форми для перорального застосування.
- 35 22. Спосіб за п. 20, де лікарська форма для перорального застосування являє собою капсулу, і стадія одержання включає наповнення капсули гранулами або складом.
23. Спосіб за п. 20, де лікарська форма для перорального застосування являє собою таблетку, і стадія одержання включає стискання.
- 40 24. Спосіб за п. 23, де таблетка має об'ємну густину 0,5-1,5 г/мл.
25. Спосіб за п. 24, де таблетка має об'ємну густину 0,6-1,4 г/мл.
26. Спосіб за п. 25, де таблетка має об'ємну густину 0,7-1,3 г/мл.
27. Спосіб за п. 26, де таблетка має об'ємну густину 0,8-1,2 г/мл.
28. Спосіб за будь-яким одним з пп. 14-27, де ацетат лікарбазепіну являє собою ацетат еслікарбазепіну.
- 45 29. Спосіб за будь-яким одним з пп. 14-28, де розпушувач являє собою кроскармелозу натрію.
30. Спосіб за будь-яким одним з пп. 14-28, де зв'язувальна речовина являє собою повідон.
31. Спосіб за будь-яким одним з пп. 14-28, де розпушувач являє собою кроскармелозу натрію, і зв'язувальна речовина являє собою повідон.
- 50 32. Фармацевтична композиція у формі спресованої лікарської форми для перорального застосування, яка містить ацетат лікарбазепіну в комбінації зі зв'язувальною речовиною, такою як повідон, і розпушувачем, таким як кроскармелоза натрію, вказана композиція включає гранули ацетату лікарбазепіну, і в якій щонайменше частина розпушувача знаходиться усередині гранул і решта частини розпушувача знаходиться поза гранулами, і де композиція в
- 55 формі спресованої лікарської форми для перорального застосування має об'ємну густину 0,5-1,5 г/мл.
33. Фармацевтична композиція за п. 32, де композиція включає загальну кількість розпушувача, що становить 0,5-70 ваг. %.
34. Фармацевтична композиція за п. 32, де 20-80 ваг. % від загальної кількості розпушувача знаходиться в гранулах.
- 60

35. Фармацевтична композиція за п. 32, де 30-70 ваг. % від загальної кількості розпушувача, що знаходиться в композиції, знаходиться в гранулах.
36. Фармацевтична композиція за п. 32, де 40-60 ваг. % від загальної кількості розпушувача, що знаходиться в композиції, знаходиться в гранулах.
- 5 37. Фармацевтична композиція за п. 32, де 45-55 ваг. % від загальної кількості розпушувача, що знаходиться в композиції, знаходиться в гранулах.
38. Фармацевтична композиція за п. 32, де 50 ваг. % від загальної кількості розпушувача, що знаходиться в композиції, знаходиться в гранулах.
- 10 39. Фармацевтична композиція за будь-яким одним з пп. 32-38, де композиція включає 0,5-70 ваг. % зв'язувальної речовини.
40. Фармацевтична композиція за будь-яким одним з пп. 32-39, де композиція додатково включає зм'ягчувальну речовину.
41. Фармацевтична композиція за будь-яким одним з пп. 32-40, де композиція додатково включає речовину, що сприяє ковзанню.
- 15 42. Фармацевтична композиція за будь-яким одним з пп. 32-41, де композиція додатково включає наповнювач/розріджувач.
43. Фармацевтична композиція за будь-яким одним з пп. 32-42, де композиція не містить наповнювач/розріджувач.
44. Фармацевтична композиція за будь-яким одним з пп. 32-42, де композиція додатково
- 20 включає ароматизуючий агент.
45. Фармацевтична композиція за п. 44, де частина ароматизуючого агента знаходиться усередині гранул і решта частини знаходиться поза гранулами.
46. Фармацевтична композиція за п. 44 або 45, де щонайменше від приблизно 50 ваг. % ароматизуючого агента знаходиться поза гранулами.
- 25 47. Фармацевтична композиція за будь-яким одним з пп. 32-46, де композиція додатково включає підсолоджувач.
48. Фармацевтична композиція за п. 47, де частина підсолоджувача знаходиться усередині гранул і решта частини підсолоджувача знаходиться поза гранулами.
49. Фармацевтична композиція за п. 47 або 48, де щонайменше 50 ваг. % підсолоджувача
- 30 знаходиться в гранулах.
50. Фармацевтична композиція за будь-яким одним з пп. 32-48, де лікарська форма для перорального застосування являє собою таблетку.
51. Фармацевтична композиція за будь-яким одним з пп. 32-50, де ацетат лікарбазепіну являє собою ацетат еслікарбазепіну.
- 35 52. Фармацевтична композиція за будь-яким одним з пп. 32-51, де композиція має об'ємну густину 0,6-1,4 г/мл.
53. Фармацевтична композиція за п. 52, де композиція має об'ємну густину 0,7-1,3 г/мл.
54. Фармацевтична композиція за п. 52, де композиція має об'ємну густину 0,8-1,2 г/мл.
- 40 55. Фармацевтична композиція, яка включає фармацевтичний склад за будь-яким одним з пп. 1-11.
56. Спосіб одержання фармацевтичної лікарської форми ацетату лікарбазепіну для перорального застосування за п. 32, що включає наступні стадії:
 - одержання фармацевтичного складу, який має насипну масу щонайменше 0,3 г/мл, способом за будь-яким одним з пп. 14-31; і
 - 45 - одержання лікарської форми для перорального застосування.
57. Спосіб за п. 56, де ацетат лікарбазепіну має насипну масу 0,25-0,4 г/мл до стадії одержання гранул.
58. Спосіб за п. 56, де лікарська форма для перорального застосування являє собою таблетку.
59. Спосіб за п. 56, де стадія одержання включає стискання.
- 50 60. Спосіб за п. 58, де таблетка має об'ємну густину 0,5-1,5 г/мл.
61. Спосіб за п. 58, де таблетка має об'ємну густину 0,6-1,4 г/мл.
62. Спосіб за п. 58, де таблетка має об'ємну густину 0,7-1,3 г/мл.
63. Спосіб за п. 58, де таблетка має об'ємну густину 0,8-1,2 г/мл.
64. Спосіб за будь-яким одним з пп. 56-63, де ацетат лікарбазепіну являє собою ацетат еслікарбазепіну.
- 55 65. Фармацевтична композиція у формі твердої лікарської форми для перорального застосування, що містить:
 - ацетат еслікарбазепіну 82-89 %,
 - зв'язувальну речовину 5-8 %,
 - 60 розпушувач 5-8 %,

- змащувальну речовину 1-3%
і необов'язково один або більше додаткових ексципієнтів, де композиція має об'ємну густину 0,5-1,5 г/мл, і де композиція включає гранули, і ацетат еслікарбазепіну знаходиться всередині гранул, і в якій щонайменше частина розпушувача знаходиться всередині гранул, і щонайменше
- 5 частина розпушувача знаходиться поза гранулами.
66. Фармацевтична композиція за п. 65, в якій додаткові ексципієнти відсутні.
67. Фармацевтична композиція за п. 65, в якій додаткові ексципієнти включають розчинник/наповнювач, речовину, яка сприяє ковзанню, підсолоджувач і ароматизатор.
68. Фармацевтична композиція за п. 65, в якій додаткові ексципієнти включають підсолоджувач
- 10 і/або ароматизатор.
69. Фармацевтична композиція за будь-яким одним з пп. 65-68, де лікарська форма для перорального застосування являє собою таблетку.
70. Фармацевтична композиція у формі твердої лікарської форми для перорального застосування, що містить:
- 15 ацетат еслікарбазепіну 80-90 %, повідон 3-10 %, кроскармелозу натрію 3-10 %, очищену воду - до потрібного об'єму, стеарат магнію 0,1-3,0 %
- 20 і необов'язково один або більше додаткових ексципієнтів, де композиція має об'ємну густину 0,5-1,5 г/мл, і де композиція включає гранули, і ацетат еслікарбазепіну знаходиться всередині гранул, і в якій щонайменше частина кроскармелози натрію знаходиться всередині гранул, і щонайменше частина кроскармелози натрію знаходиться поза гранул.
71. Фармацевтична композиція за п. 70, в якій композиція включає гранули, і частина
- 25 кроскармелози натрію знаходиться всередині гранул та інша частина знаходиться поза гранулами.
72. Фармацевтична композиція за п. 70 або 71, в якій композиція включає гранули, і ацетат еслікарбазепіну знаходиться всередині гранул.
73. Фармацевтична композиція за п. 70 або 71, в якій композиція включає гранули, і стеарат
- 30 магнію знаходиться поза гранулами.
74. Фармацевтична композиція за п. 70 або 71, в якій композиція включає гранули, і частина повідону знаходиться у формі порошку, і інша частина знаходиться у вигляді дисперсії в грануляційній рідині.
75. Фармацевтична композиція за п. 70, яка містить:
- 35 ацетат еслікарбазепіну (всередині гранул) 80-90 %, повідон (½ порошок/½ дисперсія) 3-10 %, кроскармелозу натрію (½ всередині/½ поза гранулами) 3-10 %, очищену воду - до потрібного об'єму, стеарат магнію (поза гранулами) 0,1-3,0 %
- 40 і необов'язково один або більше додаткових ексципієнтів.
76. Фармацевтична композиція за п. 75, в якій додаткові ексципієнти відсутні.
77. Фармацевтична композиція за п. 75, в якій додаткові ексципієнти включають розчинник/наповнювач, речовину, яка сприяє ковзанню, підсолоджувач і ароматизатор.
78. Фармацевтична композиція за п. 75, в якій додаткові ексципієнти включають підсолоджувач
- 45 і/або ароматизатор.
79. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 75-78, де лікарська форма для перорального застосування являє собою таблетку.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601