



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115420** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

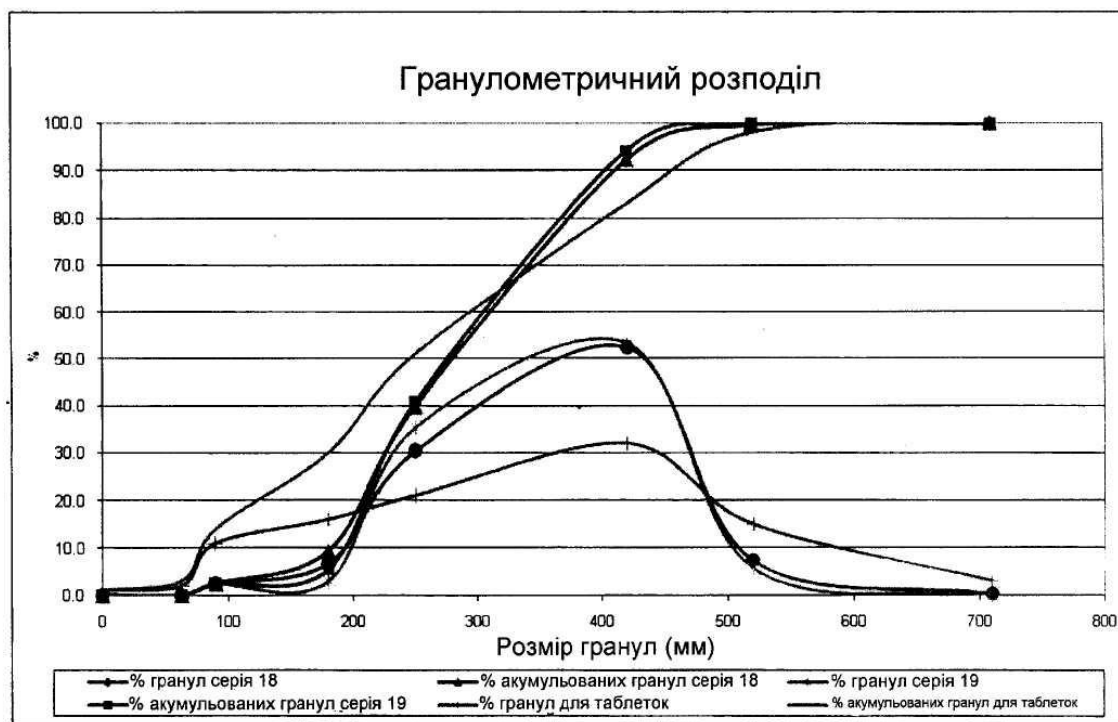
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 08508	(72) Винахідник(и): да Кошта Баррокуш Педро Мігел (РТ), дош Сантуш Ліма Рікардо Хорхе (РТ), Кардозо де Васконселуш Теофілу (РТ), де Кампуш Кошта Руй Сердейра (РТ), де Каштру Перейра Ліжія Софія (РТ), де Алмейда Жеронімо Паула Крістіна (РТ)
(22) Дата подання заявки: 30.12.2011	(73) Власник(и): БІАЛ-ПОРТЕЛА ЕНД КА., С.А., À Av. Da Siderurgia Nacional, P-4745-457 S. Mamede do Coronado, Portugal (PT)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.11.2017	(74) Представник: Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/428,905	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2009/054743 A1, 30.04.2009 WO 2006/120501 A1, 16.11.2006 US 2010/323016 A1, 23.12.2010
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 31.12.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: US	
(41) Публікація відомостей про заяву: 25.09.2013, Бюл.№ 18	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2017, Бюл.№ 21	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/РТ2011/000048, 30.12.2011	

(54) ТВЕРДА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ ГРАНУЛ, ЩО МІСТИТЬ ЕЗЛІКАРБАЗЕПІНУ АЦЕТАТ**(57) Реферат:**

Винахід стосується твердої фармацевтичної композиції, де композиція містить езікарбазепіну ацетат і одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, де композиція існує у формі гранул і де розмір частинок як мінімум 90 % гранул композиції становить 1200 мкм або менше, і де розмір частинок як мінімум 90 % гранул композиції становить 180 мкм або більше, та/або де розмір частинок як мінімум 50 % гранул композиції становить 420 мкм або більше, і де розмір частинок гранул визначають з використанням просіювання. Також винахід стосується застосування композиції в терапії, зокрема в лікуванні або профілактиці розладу, вибраного із епілепсії, невропатичного болю, мігрені, фіброміалгії та емоційних розладів.

UA 115420 C2



Фіг. 3

КОМПОЗИЦІЯ

Галузь винаходу

Даний винахід стосується твердої фармацевтичної композиції, що містить езлікарбазепіну (ЕЗЛ) ацетат, де композиція існує у формі гранул, і де розмір частинок як мінімум 90% гранул композиції становить приблизно 90 мкм або більше, та/або де розмір частинок як мінімум 50% гранул композиції становить приблизно 250 мкм або більше. Даний винахід також стосується способу виробництва гранульованої композиції, що містить фармацевтично активний агент, де розмір частинок як мінімум 90% утворених гранул становить приблизно 90 мкм або більше, та/або де розмір частинок як мінімум 50% утворених гранул з покриттям становить приблизно 250 мкм або більше.

Рівень техніки

WO2009/054743 стосується композицій езлікарбазепіну ацетату для перорального застосування і способів їх виготовлення. Однак, цей документ не розкриває гранульованих композицій, в яких розмір частинок як мінімум 90% гранул композиції становить як мінімум приблизно 90 мкм, та/або де розмір частинок як мінімум 50% гранул композиції становить як мінімум приблизно 250 мкм.

Короткий опис винаходу

У першому аспекті даного винаходу пропонується тверда фармацевтична композиція для перорального введення, де композиція містить езлікарбазепіну ацетат і одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, де композиція існує у формі гранул, і де розмір частинок як мінімум 90% гранул композиції становить як мінімум приблизно 90 мкм, та/або де розмір частинок як мінімум 50% гранул композиції становить як мінімум приблизно 250 мкм.

Гранули композиції більші за розміром, ніж відомі частинки езлікарбазепіну ацетату. Перевагою цього є те, що гранули розчиняються повільніше. Це означає меншу ймовірність того, що у суб'єкта, який приймає гранули, виникне неприємний смак, пов'язаний з одним з інгредієнтів композиції. Наприклад, композиція може бути введена у їжу, що далі буде спожита суб'єктом. Більші гранули розчиняються на їжі повільніше, і таким чином, при споживанні їжі з меншою ймовірністю буде мати неприємний смак в результаті присутності одного із компонентів композиції, наприклад, езлікарбазепіну ацетату.

Гранули композиції мають відносно однорідний розмір, тобто, інтервал розміру частинок в композиції відносно вузький. Це означає, що гранули простіше застосовувати, оскільки, наприклад, їх можна розбризкувати на їжу легше і більш рівномірно.

Гранули також легше використовувати у способах виробництва. Наприклад, їх може бути легше зважувати. Їх також легше вміщувати до саше. Додатково, гранули легше висипати, наприклад, із саше. Це означає, що їх легше вводити, і зменшуються відходи, в порівнянні з порошком, який може небажаним чином прилипати до поверхонь.

Термін "гранула" позначає частинку, що являє собою постійний агрегат (тобто, залишається значною мірою або повністю в агрегованій формі після грануляції з використанням грануляційних рідин і сушіння), утворений цілим рядом менших частинок. Загалом, менші частинки можуть все ще бути ідентифіковані в частинці, що утворює гранулу. Термін "гранула" не має на увазі будь-якого обмеження розміру частинок, що утворюють гранули. Однак, як детальніше обговорено нижче, гранули за винаходом можуть мати специфічні обмеження розміру частинок гранули. Відповідно до винаходу, гранули композиції, або як мінімум ті гранули, розмір частинок яких становить 90 мкм або більше, кожна містить езлікарбазепіну ацетат і одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин. Вони утворюються в процесі грануляції, де езлікарбазепіну ацетат і одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин гранулюють разом для збільшення загального розміру частинок компонентів. Переважно, гранули (тобто, кожна гранула) будуть містити зв'язувальну речовину, що допомагає агрегації та утримує езлікарбазепіну ацетат та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин у формі гранули таким чином, що зменшується ймовірність її розпаду на менші частинки.

В одному з варіантів, розмір частинок як мінімум 90% гранул композиції становить як мінімум приблизно 90 мкм. В інших варіантах розмір частинок як мінімум 90% гранул композиції становить як мінімум приблизно 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240 або 250 мкм.

У іншому варіанті, розмір частинок як мінімум 50% гранул композиції становить як мінімум приблизно 250 мкм. В інших варіантах як мінімум 50% гранул композиції мають розмір частинок як мінімум приблизно 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400 або 420 мкм.

У подальшому варіанті, як мінімум 90% гранул композиції можуть мати розмір частинок приблизно 1600 мкм або менше. Альтернативно, як мінімум 90% гранул композиції можуть мати розмір частинок приблизно 1550, 1500, 1450, 1400, 1350, 1300, 1250, 1200, 1150, 1100, 1050, 1000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 420, 400, 350 або 300 мкм або менше.

В альтернативному варіанті, як мінімум 80% гранул композиції мають розмір частинок, який знаходиться в межах інтервалу приблизно 2000 мкм. В інших варіантах як мінімум 80% гранул композиції мають розмір частинок, який знаходиться в інтервалі до приблизно 1800, 1700, 1600, 1500, 1450, 1400, 1350, 1300, 1250, 1200, 1150, 1100, 1050, 1000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150 або 100 мкм.

Вимірювання розміру частинок гранул і розподіл розміру частинок може з легкістю бути визначений фахівцем в даній галузі, якому відомі відповідні способи визначення вказаних параметрів. Наприклад, батарея сит або лазерна дифракція може використовуватися для здійснення такого вимірювання.

Композиція містить езлікарбазепіну ацетат (назва ІЮПАК: (S)-10-ацетокси- 10,11-дигідро-5Н-дибенз[*b,f*]азепін-5-карбоксамід), що добре відомий фахівцям в даній галузі, і способи синтезу езлікарбазепіну ацетату також добре відомі, наприклад, із патенту США 5,753,646.

В одному з варіантів композиція містить від приблизно 2% до приблизно 98%, мас. езлікарбазепіну ацетату. У деяких із таких варіантів, композиція містить як мінімум приблизно 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% або 15%, мас. езлікарбазепіну ацетату. У деяких із таких варіантів, композиція містить до приблизно 85%, 70%, 60%, 50%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20% або 15%, мас. езлікарбазепіну ацетату. У конкретних варіантах, кількість езлікарбазепіну ацетату в композиції (по масі) може становити від приблизно 5% до приблизно 85%, від приблизно 7% до приблизно 70%, від приблизно 10% до приблизно 50%, від приблизно 5% до приблизно 25% або від приблизно 5% до приблизно 15%.

Композиція може містити матеріал наповнювача. В одному з варіантів, композиція містить від приблизно 2% до приблизно 98%, мас. матеріалу наповнювача. У деяких із таких варіантів композиція містить як мінімум приблизно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% або 75%, мас. матеріалу наповнювача. У деяких із таких варіантів композиція містить до приблизно 95%, 90%, 85%, 80% або 75%, мас. матеріалу наповнювача. У деяких варіантах, композиція містить від приблизно 15% до приблизно 95%, від приблизно 30% до приблизно 90%, від приблизно 50% до приблизно 80%, від приблизно 60% до приблизно 90%, або від приблизно 70% до приблизно 80%, мас. матеріалу наповнювача.

Матеріал наповнювача може являти собою будь-який фармацевтично прийнятний матеріал наповнювача. Кваліфікованому фахівцю добре відомий традиційний матеріал наповнювача, який використовується у сфері фармацевтичної рецептури. Наприклад, матеріал наповнювача може бути, вибраний із мікрокристалічної целюлози, безводної лактози, Целлактози® 80 (співобробленої 75% мікрокристалічної целюлози і 25% лактози), ізомальту, двохосновного кальцію фосфату дигідрату, кальцію карбонату, кальцію лактату, двохосновного безводного кальцію фосфату, трьохосновного кальцію фосфату, кальцію силікату, кальцію сульфату, карбомеру, кальцій карбоксиметилцелюлози, натрій карбоксиметилцелюлози, целюлози, силікованої мікрокристалічної целюлози, целюлози ацетату, кератонії, хітозану, коповідону, кукурудзяного крохмалю, прежелатинізованого крохмалю, декстратів, декстрину, глюкози, еритритолу, етилцелюлози, фруктози, фумарової кислоти, гліцерилмоноолеату, гліцерилмоностеарату, гліцерилпальмітостеарату, гідроксиетилцелюлози, гідроксиетилметилцелюлози, гідроксипропілбетадексу, гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілкрохмалю, гіпромелози, гіпромелози ацетату сукцинату, каоліну, лактитолу, безводної лактози, моногідрату лактози, карбонату магнію, оксиду магнію, мальтитолу, мальтодекстрину, мальтози, маніту, метилцелюлози, пектину, полоксамеру, полікарбофілу, полідекстрозу, полі(DL-молочної кислоти), поліетиленгліколю, поліетиленоксиду, поліметакрилатів, поліоксигліцеридів, полівінілового спирту, повідону, шелаку, симетикону, альгіналу натрію, хлориду натрію, сорбіту, крохмалю, прежелатинізованого крохмалю, сахарози, цукрових сфер, сульфобутилового ефіру В-циклодекстрину, титану діоксиду, трегалози, мікрокристалічного воску, білого воску, жовтого воску, ксантанової камеді, ксиліту і зеїну або будь-якої комбінації вказаних компонентів.

У деяких варіантах, матеріал наповнювача вибраний із одного або більше з лактози, двохосновного кальцію фосфату дигідрату та ізомальту. Переважно, матеріал наповнювача являє собою: лактозу і двохосновний кальцію фосфат дигідрат; або ізомальт і двохосновний кальцію фосфат дигідрат; або лактозу та ізомальт. Більш переважно, матеріал наповнювача - це лактоза і двохосновний кальцію фосфат дигідрат.

Якщо матеріал наповнювача включає лактозу, композиція переважно містить від приблизно

5% до приблизно 90%, мас. лактози. У інших варіантах композиція містить як мінімум приблизно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% або 50%, мас. лактози. У деяких варіантах, композиція містить до приблизно 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60% або 55%, мас. лактози. У конкретних варіантах кількість лактози в композиції (по масі) може становити від приблизно 5% до приблизно 80%, від приблизно 15% до приблизно 75%, від приблизно 25% до приблизно 60% або від приблизно 40% до приблизно 60%.

Якщо матеріал наповнювача включає двохосновний кальцію фосфат дигідрат, композиція переважно містить від приблизно 10% до приблизно 50%, мас. двохосновного кальцію фосфату дигідрату. Більш переважно, кількість двохосновного кальцію фосфату дигідрату в композиції (по масі) становить від приблизно 15% до приблизно 50%, від приблизно 10% до приблизно 35%, від приблизно 15% до приблизно 30%, від приблизно 15% до приблизно 25% або від приблизно 20% до приблизно 25%.

Якщо матеріал наповнювача включає ізомальт, композиція переважно містить від приблизно 5% до приблизно 90%, мас. ізомальту. У деяких із таких варіантів, композиція містить як мінімум приблизно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% або 50%, мас. ізомальту. У деяких варіантах, композиція містить до приблизно 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60% або 55%, мас. ізомальту. У конкретних варіантах, кількість ізомальту в композиції (по масі) може становити від приблизно 5% до приблизно 80%, від приблизно 15% до приблизно 75%, від приблизно 25% до приблизно 60% або від приблизно 40% до приблизно 60%.

Композиція може містити зв'язувальний агент. Зв'язувальний агент може являти собою будь-який фармацевтично прийнятний зв'язувальний агент. Кваліфікованому фахівцю добре відомі традиційні зв'язувальні агенти, які використовуються у сфері фармацевтичної рецептури. Наприклад, зв'язувальний агент може бути вибраний з камеді акації, агару, повідону, альгінової кислоти, альгінату кальцію, карбонату кальцію, лактату кальцію, карбомеру, кальцію карбоксиметилцелюлози, натрію карбоксиметилцелюлози, карагенану, мікрокристалічної целюлози, целюлози ацетату фталату, кератонії, церезину, хітозану, коповідону, кукурудзяного крохмалю, прежелатинізованого крохмалю, кросповідону, декстратів бавовняної олії, декстрину, глюкози, етилцелюлози, желатину, гліцерилбегенату, гуарової камеді, гідроксиетилцелюлози, гідроксиетилметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гідрогенізованої рослинної олії типу I, гідроксипропілкрохмалю, гіпромелози, гіпромелози ацетату сукцинату, гіпромелози фталату, інуліну, ізомальту, лактози, розчину глюкози, силікату алюмінію магнею, мальтодекстрину, мальтози, маніту, метилцелюлози, пектину, поллоксамеру, полікарбофілу, полідекстрози, поліетиленоксиду, поліметакрилатів, альгінату натрію, крохмалю, стеаринової кислоти, сахарози, соняшникової олії, трикаприліну, поліетиленгліколь вітамін Е сукцинату, ксантанової камеді і зеїну, або будь-якої комбінації вказаних компонентів.

В одному з варіантів, зв'язувальний агент вибраний із ксантанової камеді, ГПМЦ, крохмалю, альгінату натрію і повідону. Переважно, зв'язувальний агент являє собою повідон.

Композиція може містити будь-яку придатну кількість зв'язувального агента. У конкретному варіанті композиція містить від приблизно 2% до приблизно 15%, мас. зв'язувального агента. У інших варіантах, кількість зв'язувального агента в композиції (по масі) може становити від приблизно 5% до приблизно 12% або від приблизно 6% до приблизно 10%.

У деяких варіантах композиція може додатково містити барвник. Додатково, барвник може бути розповсюджений в композиції таким чином, що гранули мають гомогенне забарвлення на поперечному розрізі. Це дозволяє оцінити спосіб виготовлення гранул, щодо того, чи здійснений він правильно. Наприклад, якщо барвник не розповсюджений в композиції таким чином, щоб гранули мали гомогенне забарвлення на поперечному розрізі, це вказує на те, що спосіб виробництва здійснений неправильно. Цей показник відносно легкий для визначення, в порівнянні з проведенням експериментів з гранулами. Таким чином, будь-які проблеми в способі виготовлення можуть бути ідентифіковані відносно легко і швидко.

Гранули також можуть мати гомогенне забарвлення в цілому таким чином, що кожна гранула істотним чином має такий же колір, що і інші гранули. Тобто, це дозволяє швидко і легко оцінити спосіб виготовлення. Якщо не всі гранули мають гомогенне забарвлення, це може вказувати на проблему із способом виробництва.

Подальшою перевагою всіх гранул, що мають гомогенне забарвлення є те, що це робить гранули кращими на вигляд для суб'єкта, конкретно, це маскує пошкоджені, тобто розбиті, гранули. Це означає, що гранули, ймовірно, будуть більш прийнятними для суб'єкта, що може сприяти виконанню приписів лікаря.

Відповідно, в деяких варіантах винахід стосується способу оцінки якості способу, застосованого для одержання гранул, як розкрито в даному описі, що включає оцінку однорідності розподілу кольору всередині (на поперечному розрізі) та/або між гранулами

композиції.

Однорідність забарвлення гранул (як на поперечному розрізі, так і однорідність між гранулами) може бути виміряна з використанням будь-якого придатного способу, відомого фахівцям в даній галузі. Наприклад, однорідність кольору може бути виміряна з використанням колориметрії.

Для колориметричного визначення може бути використаний колориметр, наприклад, Jasco V-650 CFR з програмним забезпеченням для діагностики кольору. Вказане обладнання може надавати результати в різних кольорових системах:

- кольоровий простір CIE 1931 XYZ, в якому кожен символ XYZ представляє відповідно червоний, зелений і блакитний - запропонований CIE (Міжнародна Комісія з Освітлення) в 1931 р.; або

- кольоровий простір CIE 1976 L* a* b*, в якому L* представляє яскравість кольору, а* положення між червоним кольором/малиновим і зеленим, і b* положення між жовтим і блакитним - запропонований CIE в 1976 р. Це переважний спосіб показу результатів.

З використанням зазначеного обладнання, значення L*a*b* можуть бути одержані для декількох зразків однієї і тієї ж серії. Це дозволяє визначити однорідність забарвлення зразків.

Також існує випробування Фарм. США (<1061> КОЛІР-ІНСТРУМЕНТАЛЬНЕ ВИМІРЮВАННЯ. Див. Фармакопею США 31, Національний Формуляр 26, 2008, Роквіль), де деталізовано вид інструменту і перетворення між згаданими вище двома кольоровими системами. Це детально описано нижче:

Спостережуваний колір об'єкту залежить від спектральної енергії освітлення, характеристик абсорбції об'єкту, і візуальної чутливості спостерігача в межах видимого інтервалу. Так само, істотним є те, що в будь-якому інструментальному способі, який широко застосовується, враховуються такі ж самі фактори.

Основою будь-якого інструментального вимірювання кольору є те, що людське око доведено сприймає колір через три "рецептори". Таким чином, всі кольори можуть бути розбиті вниз в суміш трьох променистих стимулів, які вибрані придатним чином, щоб стимулювати всі три рецептори в оці. Хоча жодний одинарний набір реальних джерел світла не може використовуватися таким чином, щоб відповідати всім кольорам (тобто, для вибраних будь-яких трьох джерел світла, деякі кольори вимагають відсутності одного або більше джерел світла), визначені три довільні стимули, за якими можливо визначити всі існуючі кольори. Шляхом численних експериментів з відповідності кольору за участю суб'єктів-людей, що мають нормальне сприйняття кольорів, поширюючи коефіцієнти, виміряні для кожної видимої довжини хвилі (від 400 нм до 700 нм), одержують відносну інтенсивність стимуляції кожного рецептора, спричиненої світлом на визначеній довжині хвилі. Вказані коефіцієнти розподілу x, y, z показані нижче. Так само, для будь-якого кольору, інтенсивність стимуляції кожного рецептора в оці визначена набором значень трьохкоординатної системи (X, Y, і Z) для даного кольору.

Взаємовідносини між коефіцієнтом розподілу (див. фіг. 1) і значеннями трьохкоординатної системи одержують за рівняннями:

$$X = \int_0^{\infty} f_{\lambda} \bar{x}_{\lambda} P_{\lambda} d\lambda / Y',$$

$$Y = \int_0^{\infty} f_{\lambda} \bar{y}_{\lambda} P_{\lambda} d\lambda / Y', \text{ and}$$

$$Z = \int_0^{\infty} f_{\lambda} \bar{z}_{\lambda} P_{\lambda} d\lambda / Y',$$

and = i

де

$$Y' = \int_0^{\infty} \bar{y}_{\lambda} P_{\lambda} d\lambda, P_{\lambda}$$

- це спектральна потужність ілюмінанту, і f_{λ} - це спектральне віддзеркалення (ρ_{λ}) або спектральне пропускання (τ_{λ}) матеріалу.

Як тільки значення трьохкоординатної системи кольору визначені, вони можуть бути використані для обчислення координат кольору в ідеальному тривимірному кольоровому просторі, позначеному як візуально однорідний кольоровий простір. Численні набори кольорових рівнянь розроблено в спробі визначити такий простір. Рівняння, наведені в даному описі, представляють компроміс між простотою обчислення і відповідністю з ідеальністю.

Координати кольору у візуально однорідному кольоровому просторі можуть бути використані для обчислення відхилення кольору від вибраного орієнтиру. Якщо для визначення

результату випробування використовується інструментальний спосіб, що вимагає порівняння кольору досліджуваного препарату з кольором стандарту або відповідної рідини, параметр, який порівнюється, - це різниця, у візуально однорідному кольоровому просторі, між кольором холостого розчину і кольором досліджуваного зразка або стандарту.

5 МЕТОДИКА

У спектрофотометричному методі, значення віддзеркалення або пропускання одержані у вигляді дискретних значень довжини хвилі у видимій частині спектру, з використанням ширини смуги 10 нм або менше. Вказані значення далі використовують для обчислення значень трьохкоординатної системи шляхом використання факторів зважування (Типові фактори зважування наведені ASTM Z58.7.1-1951, як повідомлено в Journal of the Optical Society of America, Vol. 41, 1951, стор. 431-439). У колориметричному методі зважування здійснюють шляхом використання фільтрів.

У вимірюванні спектрального віддзеркалення непрозорих твердих речовин, кут зору відокремлений від кута освітлення таким чином, що тільки промені, дифузно віддзеркалені від досліджуваного зразка, потрапляють до рецептора. Дзеркальне відображення і випадкові промені виключаються.

Для вимірювання спектрального пропускання прозорих рідин, зразок опромінюють в межах 5 градусів від нормалі до його поверхні, і пропущену енергію вимірюють як таку, що обмежується 5 градусами від нормалі. Колір розчинів змінюється з товщиною вимірюваного шару. Якщо спеціальні міркування не диктують іншого, слід використовувати шар товщиною 1 см. Способи, описані в даному описі, непридатні для мутних рідин або прозорих твердих речовин.

КАЛІБРУВАННЯ

Для цілей калібрування, може бути використаний один з наступних довідкових матеріалів, як вимагає геометрія інструмента. Для вимірювань пропускання, очищена вода може бути використана як білий стандарт з призначеним пропусканням 1,000 на всіх довжинах хвилі. Далі значення трьохкоординатної системи X, Y і Z для CIE джерела C становлять 98,0, 100,0 і 118,1, відповідно. Для вимірювання віддзеркалення, непрозорі порцелянові тарілки, основою калібрування яких є ідеальний дифузний рефlector, і характеристики віддзеркалення яких визначені для відповідної інструментальної геометрії, можуть бути використані. (Придатні елементи доступні від BYK-Gardner USA, 2431 Linden Lane, Silver Spring, MD 20910, або від Hunter Associates Laboratory, Inc., 11491 Sunset Hills Road, Reston, VA 22090). Якщо геометрія представленого зразка не дозволяє використовувати такі тарілки, може бути використаний пресований сульфат барію, стандартної категорії білого віддзеркалення (Придатний матеріал доступний від Eastman Kodak Company, Rochester, NY 14650, як "Білий стандарт віддзеркалення"). Після калібрування з вищенаведеними матеріалами, бажано при першій можливості виміряти довідковий матеріал, якомога ближче до кольору зразка. Якщо зразок досліджуваного матеріалу непридатний для використання як постійний стандарт, існують кольорові чіпси (Centroid Colour Charts можна отримати від постачальників інструментів для вимірювання кольору), які охоплюють суцільний візуально однорідний кольоровий простір з маленькими приростами. Використання такого довідкового стандарту заохочується як засіб контролю роботи вимірювального приладу, навіть для визначення абсолютного кольору.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИЙ МЕТОД

Віддзеркалення або пропускання від 380 до 770 нм може бути визначено з інтервалами 10 нм, і результати виражені як відсоток, де максимум дорівнює 100,0. Значення трьохкоординатної системи X, Y, і Z далі можуть бути обчислені, як вказано нижче.

Віддзеркалюючи матеріали - Для віддзеркалюючих матеріалів значення X, Y і Z дорівнюють

$$X = \sum_{380}^{770} \rho_{\lambda} \bar{x}_{\lambda} P_{\lambda} \Delta\lambda / Y'$$

$$Y = \sum_{380}^{770} \rho_{\lambda} \bar{y}_{\lambda} P_{\lambda} \Delta\lambda / Y', \text{ and}$$

$$Z = \sum_{380}^{770} \rho_{\lambda} \bar{z}_{\lambda} P_{\lambda} \Delta\lambda / Y'$$

and = i

де

$$Y' = \sum_{380}^{770} \bar{y}_{\lambda} P_{\lambda} \Delta\lambda, \rho_{\lambda}$$

- це спектральне віддзеркалення матеріалу,

$$\bar{x}_\lambda P_\lambda, \bar{y}_\lambda P_\lambda, \text{ and } \bar{z}_\lambda P_\lambda$$

and = i

відомі значення, пов'язані з кожним Стандартним Джерелом (типові фактори зважування наведені ASTM Z58.7.1-1951, як повідомляється в Journal of Optical Society of America, Vol. 41, 1951, стор. 431-439, і придатні елементи доступні від BYK-Gardner USA, 2431 Linden Lane, Silver Spring, MD 20910, або від Hunter Associates Laboratory, Inc., 11491 Sunset Hills Road, Reston, VA 22090), і $\Delta\lambda$ виражена в нм.

Пропускаючі матеріали - Для пропускаючих матеріалів значення X, Y і Z обчислюють, як наведено вище, ρ_λ замінюють на τ_λ (спектральне пропускання).

КОЛОРИМЕТРИЧНИЙ МЕТОД

Придатний колориметр (придатний колориметр трьохкоординатної системи доступний від BYK-Gardner USA, 2431 Linden Lane, Silver Spring, MD 20910, або від Hunter Associates Laboratory, Inc., 11491 Sunset Hills Road, Reston, VA 22090) може працювати в такому режимі, щоб одержувати значення, еквівалентні значенням трьохкоординатної системи X, Y і Z. Точність, з якою результати, одержані за допомогою фільтру колориметра, відповідають значенням трьохкоординатної системи, може бути показана шляхом визначення значень трьохкоординатної системи тарілок інтенсивно насичених кольорів і порівняння вказаних значень з обчисленими на базі спектральних вимірювань за допомогою спектрофотометра.

Інтерпретація

КОЛЬОРОВІ КООРДИНАТИ

Кольорові Координати L^* , a^* , і b^* визначені рівняннями:

$$\begin{aligned} L^* &= 116 (Y/Y_o)^{1/3} - 16, \\ a^* &= 500 [(X/X_o)^{1/3} - (Y/Y_o)^{1/3}], \text{ and} \\ b^* &= 200 [(Y/Y_o)^{1/3} - (Z/Z_o)^{1/3}] \end{aligned}$$

and = i

де X_o , Y_o і Z_o - це значення трьохкоординатної системи номінально білого або безбарвного стандарту, і $Y/Y_o > 0,01$. Звичайно вони дорівнюють значенням трьохкоординатної системи стандартного джерела світла, де набір Y_o дорівнює 100,0. В даному випадку $X_o = 98,0$, і $Z_o = 118,1$.

КОЛЬОРОВА РІЗНИЦЯ

Повна Кольорова Різниця ΔE^* дорівнює

$$\Delta E^* = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$$

де ΔL^* , Δa^* , і Δb^* - це відмінності в кольорових координатах порівнюваних зразків. Інструментальні зміни можуть вплинути на результати.

Колір гранули або гранул вважається гомогенним, якщо різниця кольору (ΔE^* [як визначено вище]) між двома кольорами, відстань між якими в кольоровому просторі є найбільшою, що наявні в конкретних точках гранули або гранул, становить менше 2,0. Це означає, що може існувати невеликий ступінь варіації кольору гранули або гранул, хоча це може бути не дуже помітно, або може взагалі не бути помітним для людського ока. Різниця кольору (ΔE^*) може бути досліджена у спосіб, описаний вище, наприклад, з використанням випробування Фарм. США 1061. Переважно, різниця кольору (ΔE^*) дорівнює менш ніж приблизно 1,9; 1,8; 1,7; 1,6; 1,5; 1,4; 1,3; 1,2; 1,1; 1,0; 0,9; 0,8; 0,7; 0,6 або 0,5.

Барвник може являти собою будь-який фармацевтично прийнятний барвник, який забезпечує колір гранул. Кваліфікованому фахівцю добре відомі традиційні барвники, які використовуються у сфері фармацевтичної рецептури. Наприклад, барвник може включати пігмент, вибраний із карбонату кальцію, оксидів заліза, лаків, титану оксиду, карамелі, червоного чарівного AC, амаранту, антоціанінів, азорубіну, червоного бурякового, ксантанксантину, карміну, D&C червоного 33, еозину YS, еритрозину, літолрубіну, флоксину B, пунцового 4R, червоного 2G, бета-каротину, каротинів, куркуміну, D&C жовтого 10, хінолінового жовтого WS, рибофлавіну, Сансет жовтого FCF, тартразину, хлорофілів і хлорофілінів, комплексів Cu хлорофілів і хлорофілінів, швидкого зеленого FCF, зеленого S, брильянтового блакитного FCF, індіготину, патентованого блакитного V, брильянтового чорного BN і рослинного вуглецю, або комбінації вказаних компонентів. В одному з варіантів, барвник являє собою червоний барвник, такий як Опадрі 31K250002 червоний або АкваПоліш D червоний. Барвник може також включати пластифікатор, адгезивну речовину, і необов'язково, основу. Змашувальний агент(и) може також бути доданий до барвника. Наприклад, пластифікатор та/або адгезивна речовина може допомагати барвнику приклеюватися до допоміжних речовин

та/або поза межами гранул, щоб утворювати гомогенно забарвлену гранулу та/або покриття. Придатні пластифікатори, адгезивні речовини, основи та змащувальні агенти добре відомі кваліфікованому фахівцю, але можуть бути вибрані із переліків нижче.

5 Пластифікатори можуть бути вибрані з ацетилтрибутилцитрату, бензилбензоату, хлорбутанолу, декстрину, дибутилфталату, дибутилсебацату, діетилфталату, диметилфталату, гліцерину, гліцерилмоностеарату, маніту, мінерального масла, ланолінових спиртів, пальмітинової кислоти, вазеліну, поліетиленгліколю, полівінілацетату, полівінілацетатфталату, пропіленгліколю, піролідону, сорбіту, стеаринової кислоти, триацетину, трибутилцитрату, триетаноламіну і триетилцитрату, або суміші двох або більш вказаних компонентів.

10 Адгезивні речовини можуть бути вибрані з карбомерів, декстрину, гіпромелози і полі(ангідриду метилвінілового ефіру/малеїнової кислоти), або суміші двох або більше із вказаних компонентів.

Основи, можуть бути вибрані з ацетилтриетилцитрату, карбонату кальцію, кальцію карбоксиметилцелюлози, натрію карбоксиметилцелюлози, карнаубського воску, ацетату целюлози, ацетатфталату целюлози, церезину, цетилового спирту, хітозану, етилцелюлози, фруктози, желатину, гліцерину, гліцерилбегенату, гліцерилпальмітостеарату, гідроксиетилцелюлози, гідроксиетилметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гіпромелози, гіпромелози фталату, ізомальту, частинок латексу, глюкози, лактози, мальтитолу, мальтодекстрину, метилцелюлози, мікрокристалічного воску, парафіну, поллоксамеру, 20 полідекстрози, поліетиленгліколю, поліетиленоксиду, полі-DL-(молочної кислоти), полівінілацетатфталату, полівінілового спирту, калію хлориду, повідону, шелаку, крохмалю та його похідних, сахарози, титану оксиду, трибутилцитрату, триетилцитрату, ваніліну, білого воску, ксиліту і жовтого воску, або суміші двох або більше із вказаних компонентів.

Змащувальні агенти можуть бути вибрані із стеарату кальцію, колоїдного кремнію діоксиду, 25 гліцерилбегенату, гліцерилмоностеарату, гліцерилпальмітостеарату, лейцину, оксиду магнію, силікату магнію, стеарату магнію, трисилікату магнію, міристинової кислоти, пальмітинової кислоти, поллоксамеру, поліетиленгліколю, бензоату натрію, натрій лаурилсульфату, стеарилфумарату натрію, стеаринової кислоти, тальку, гідрогенізованої рослинної олії і стеарату цинку, або суміші двох або більше із вказаних компонентів.

30 Композиція може містити від приблизно 1% до приблизно 20%, мас. барвника. У деяких із таких варіантів, кількість барвника в композиції (по масі) може становити від приблизно 1% до приблизно 15%, від приблизно 1% до приблизно 10%, або від приблизно 4% до приблизно 8%.

Композиція може додатково містити ароматизатор. Ароматизатор може бути будь-яким фармацевтично прийнятним ароматизатором. Кваліфікованому фахівцю добре відомі 35 загальноприйняті ароматизатори, які використовуються у сфері фармацевтичної рецептури. Наприклад, ароматизатор може бути вибраний із шоколаду, жувальної гумки, какао, кави, фруктового ароматизатору (такого як дика вишня, суниця, банан, виноград, персик і малина), олії перцевої м'яти, олії м'яти, олії апельсина, м'ятного аромату, аромату анісу, аромату меду, аромату ванілі, аромату чаю, аромату вербени, і різноманітних фруктових кислот, таких як 40 лимонна кислота, аскорбінова кислота і винна кислота, а також суміші вказаних компонентів. Композиція може містити від приблизно 0,05% до приблизно 5%, мас. ароматизатора.

Композиція може додатково містити підсолоджувач. Підсолоджувач може являти собою будь-який фармацевтично прийнятний підсолоджувач. Кваліфікованому фахівцю добре відомі 45 традиційні підсолоджувачі, які використовуються у сфері фармацевтичної рецептури. Наприклад, підсолоджувач може бути вибраний із калію ацесульфаму, аспартаму, сахарози, цукралози, натрію сахаринату, цукру, глюкози, фруктози, маніту, ксиліту, алітаму, глюкози, лактитолу, мальтитолу, мальтози, цикламату натрію, сорбіту, глюконату і цикламату, а також суміші вказаних компонентів. Композиція може містити від приблизно 0,1% до приблизно 10%, мас. підсолоджувача.

50 У конкретному варіанті винаходу пропонується тверда фармацевтична композиція для перорального введення, де композиція містить езікарбазепіну ацетат і одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, де композиція існує у формі гранул, і де як мінімум 90% гранул композиції мають розмір частинок 90 мкм або більше, та/або де як мінімум 55 50% гранул композиції мають розмір частинок 250 мкм або більше, де композиція містить від приблизно 5% до 15%, мас. езікарбазепіну ацетату, від приблизно 70% до приблизно 80%, мас. матеріалу наповнювача, від приблизно 2% до приблизно 15%, мас. повідону, і від приблизно 1% до приблизно 10%, мас. барвника, де матеріал наповнювача включає лактозу і двохосновний кальцію фосфат дигідрат, де композиція містить від приблизно 40% до приблизно 60%, мас. лактози і від приблизно 15% до приблизно 30%, мас. двохосновного кальцію фосфату 60 дигідрату, і де гранули мають гомогенне забарвлення на поперечному розрізі.

Як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі, одна або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин можуть являти собою будь-які придатні допоміжні речовини, які можуть використовуватися у сфері фармацевтичної рецептури. Наприклад, одна або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин можуть являти собою фармацевтично прийнятний носій, допоміжну речовину або розчинник. Фармацевтично прийнятні носії, допоміжні речовини і розчинники, які можуть використовуватися у фармацевтичних композиціях за даним винаходом, є загально використовуваними у сфері фармацевтичної рецептури, і включають, не обмежуючись ними, цукор, цукрові спирти, різні види крохмалю, іонообмінні речовини, алюмінію діоксид, стеарат алюмінію, лецитин, білки сироватки, такі як альбумін сироватки людини, буферні субстанції, такі як фосфати, гліцерин, сорбінова кислота, калію сорбат, часткові суміші гліцеридів насичених жирних кислот рослинного походження, воду, солі або електроліти, такі як протаміну сульфат, динатрію гідрофосфат, калію гідрофосфат, натрію хлорид, солі цинку, колоїдний кремнію діоксид, магнію трисилікат, полівінілпіролідон, субстанції на базі целюлози, поліетиленгліколь, натрій карбоксиметилцелюлоза, поліакрилати, воски, поліетилен-поліоксипропілен-блок-співполімери, поліетиленгліколь і вовняний жир, або комбінацію вказаних компонентів.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом переважно вводять всередину. В одному з варіантів композиція може бути поєднана з їжею або розпилена на неї для проковтування суб'єктом.

Композицію за даним винаходом можна вводити з одним або більше додаткових активних фармацевтичних інгредієнтів, який може бути введений до складу композиції або введений окремо, одночасно або послідовно.

У другому аспекті даного винаходу пропонується спосіб одержання гранульованої композиції, що містить фармацевтично активний агент, де спосіб включає:

(1) грануляцію суміші, що включає фармацевтично активний агент та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, з використанням першої рідини для грануляції;

(2) сушіння гранул, утворених в (1);

(3) необов'язково, калібрування розміру гранул, одержаних в (2);

(4) грануляцію гранул, одержаних в пп. (2) або (3) з використанням другої рідини для грануляції;

(5) сушіння гранул, утворених в (4);

(6) покриття гранул, одержаних в (5), з використанням рідини покриття; і

(7) сушіння гранул з покриттям, одержаних в (6),

де як мінімум 90% одержаних гранул з покриттям мають розмір частинок 90 мкм або більше, та/або де як мінімум 50% одержаних гранул з покриттям мають розмір частинок приблизно 250 мкм або більше.

Як буде зрозуміло фахівцю в даній галузі, існують численні різноманітні види лабораторного устаткування, придатні для здійснення грануляції, сушіння та/або нанесення покриття на гранули. Наприклад, пристрої, придатні для грануляції, включають гранулятор з високим зсувом, пристрій для сушіння з псевдозрідженим шаром або однокоординатна система. Пристрої, придатні для сушіння гранул, включають сушарку з псевдозрідженим шаром, сушарку з шаром безперервного рідкого середовища, однокоординатну систему і відцентрову сушарку. Пристрої, придатні для нанесення покриття на гранули, включають сушарку з псевдозрідженим шаром, апарат для нанесення покриття і вертикальний відцентровий пристрій для нанесення покриття. Кваліфікованому фахівцю знайомі вказані пристрої, їх механізм дії та різноманітні параметри, пов'язані з таким устаткуванням.

У грануляторі з високим зсувом, деякі з параметрів, які можуть бути змінені з метою впливу на спосіб грануляції, - це швидкість міксеру, сила току міксеру, температура продукту, швидкість ножа і сила току ножа. Додатково, тривалість періоду часу, на який конкретний параметр встановлений на конкретному рівні, може бути змінена, і комбінації параметрів можуть також використовуватися, наприклад, комбінації значень швидкості. Кваліфікованому фахівцю будуть відомі вказані параметри, і він буде повністю усвідомлювати, яким чином здійснювати корекцію вказаних параметрів на грануляторі з високим зсувом.

У сушарці з псевдозрідженим шаром деякі з параметрів, які можуть бути змінені з метою впливу на процес грануляції, сушіння та/або нанесення покриття, - це температура вхідного потоку повітря, температура продукту, температура повітря на виході, швидкість потоку в сушарці (також відома як швидкість потоку повітря), швидкість насоса, тиск насоса і вид насадки. Додатково, тривалість періоду часу, для якого конкретний параметр встановлений на конкретному рівні, може бути змінена, і комбінації параметрів можуть також використовуватися,

наприклад, різноманітні комбінації температур та/або значень швидкості повітряного потоку. Кваліфікованому фахівцю будуть відомі вказані параметри, і він буде повністю усвідомлювати, яким чином здійснювати корекцію вказаних параметрів в сушарці з псевдозрідженим шаром.

Для зрозумілості, деякі з параметрів нижче мають наступні визначення:

5 “Температура вхідного потоку повітря” позначає температуру повітря, яке надходить до сушарки з псевдозрідженим шаром. Її вимірюють безперервно в ході процесу за допомогою термометру, приєднаного до входу сушарки з псевдозрідженим шаром.

10 “Температура продукту” (або “температура гранул”) позначає температуру повітря і, таким чином, продукту (або гранул) в сушарці з псевдозрідженим шаром. Її вимірюють безперервно в ході процесу за допомогою термометру, приєднаного до внутрішньої поверхні сушарки з псевдозрідженим шаром.

“Потік в сушарці” або “швидкість потоку” позначає кількість повітря, яка проходить через простір сушарки з псевдозрідженим шаром за одиницю часу, - $\text{м}^3/\text{см}^2/\text{год}$. Її вимірюють безперервно за допомогою встановленого в апараті водоміру.

15 “Максимальна ємність потоку” позначає максимальний потік або швидкість потоку, яку може забезпечити сушарка.

20 “Загальний об’єм сушарки з псевдозрідженим шаром/хвилину” - це міра швидкості введення рідини, наприклад, рідини для грануляції, до сушарки з псевдозрідженим шаром, що залежить від розміру сушарки з псевдозрідженим шаром. Наприклад, швидкість 10% від загального об’єму сушарки з псевдозрідженим шаром/хвилину відповідає 5 л/хв для сушарки з псевдозрідженим шаром місткістю 50 л і 100 л/хв для сушарки з псевдозрідженим шаром місткістю 1000 л.

25 Суміш, яку гранулюють в (1), може являти собою будь-яку придатну суміш, що містить фармацевтично активний агент і одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин. Фармацевтично активний агент може бути будь-яким фармацевтично активним агентом, для якого бажано утворення відносно великих гранул. В одному з варіантів, фармацевтично активний агент - це езілкарбазепіну ацетат.

В одному з варіантів, суміш містить від приблизно 2% до приблизно 98%, мас. фармацевтично активного агента, такого як езілкарбазепіну ацетат. У деяких із таких варіантів, суміш містить як мінімум приблизно 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% або 15%, мас. фармацевтично активного агента, такого як езілкарбазепіну ацетат. У деяких із таких варіантів, суміш містить до приблизно 85%, 70%, 60%, 50%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20% або 15%, мас. фармацевтично активного агента, такого як езілкарбазепіну ацетат. У конкретних варіантах, кількість фармацевтично активного агента в суміші (по масі) може становити від 35 приблизно 5% до приблизно 85%, від приблизно 7% до приблизно 70%, від приблизно 10% до приблизно 50%, від приблизно 5% до приблизно 25% або від приблизно 5% до приблизно 15%.

40 Суміш може містити матеріал наповнювача. В одному з варіантів, суміш містить від приблизно 2% до приблизно 98%, мас. матеріалу наповнювача. У деяких із таких варіантів суміш містить як мінімум приблизно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% або 75%, мас. матеріалу наповнювача. У деяких із таких варіантів суміш містить до приблизно 95%, 90%, 85%, 80% або 75%, мас. наповнювача. У деяких варіантах суміш містить від приблизно 15% до приблизно 95%, від приблизно 30% до приблизно 90%, від приблизно 50% до приблизно 80%, від приблизно 60% до приблизно 90% або від приблизно 70% до приблизно 80%, мас. наповнювача.

45 Матеріал наповнювача може бути вибраний як один або більше із лактози, двохосновного кальцію фосфату дигідрату та ізомальту. Переважно, матеріал наповнювача являє собою: лактозу і двохосновний кальцію фосфат дигідрат; або ізомальт і двохосновний кальцію фосфат дигідрат; або лактозу та ізомальт. Більш переважно, матеріал наповнювача - це лактоза і двохосновний кальцію фосфат дигідрат.

50 Якщо матеріал наповнювача включає лактозу, суміш переважно містить від приблизно 5% до приблизно 90%, мас. лактози. У деяких варіантах суміш містить як мінімум приблизно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% або 50%, мас. лактози. У деяких варіантах суміш містить до приблизно 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60% або 55%, мас. лактози. У деяких варіантах кількість лактози в суміші (по масі) може становити від приблизно 5% до приблизно 80%, від 55 приблизно 15% до приблизно 75%, від приблизно 25% до приблизно 60% або від приблизно 40% до приблизно 60%.

60 Якщо матеріал наповнювача включає двохосновний кальцію фосфат дигідрат, суміш переважно містить від приблизно 10% до приблизно 50%, мас. двохосновного фосфату кальцію дигідрату. Більш переважно, кількість двохосновного фосфату кальцію дигідрату в суміші (по масі) становить від приблизно 15% до приблизно 50%, від приблизно 10% до приблизно 35%,

від приблизно 15% до приблизно 30%, від приблизно 15% до приблизно 25% або від приблизно 20% до приблизно 25%.

Якщо матеріал наповнювача включає ізомальт, суміш переважно містить від приблизно 5% до приблизно 90%, мас. ізомальту. У деяких варіантах, суміш містить як мінімум приблизно 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% або 50%, мас. ізомальту. У деяких варіантах, суміш містить до приблизно 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60% або 55%, мас. ізомальту. У деяких варіантах, кількість ізомальту в суміші (по масі) може становити від приблизно 5% до приблизно 80%, від приблизно 15% до приблизно 75%, від приблизно 25% до приблизно 60% або від приблизно 40% до приблизно 60%.

У деяких варіантах суміш, яку гранулюють в (1), додатково містить зв'язувальний агент. Зв'язувальний агент може бути будь-яким придатним зв'язувальним агентом. У деяких зразках, зв'язувальний агент може бути вибраний із ксантанової камеді, ГПМЦ, крохмалю, альгінату натрію і повідону. В одному з варіантів, зв'язувальний агент являє собою повідон.

У деяких варіантах перша рідина для грануляції - це водний розчин, що містить зв'язувальний агент. Зв'язувальний агент може бути вибраний із ксантанової камеді, ГПМЦ, крохмалю, альгінату натрію і повідону. В одному з варіантів, перша рідина для грануляції - це водний розчин, що містить повідон.

У деяких випадках суміш, яку гранулюють в (1), додатково включає барвник. В одному з варіантів перша рідина для грануляції містить барвник.

Часто, суміш додатково містить підсолоджувач та/або ароматизатор. Перша рідина для грануляції може містити підсолоджувач та/або ароматизатор.

Суміш може додатково містити один або більше додаткових активних фармацевтичних інгредієнтів.

Грануляцію в (1) можна здійснювати в будь-якому придатному грануляторі. У деяких варіантах грануляцію здійснюють у грануляторі з високим зсувом або сушарці з псевдозрідженим шаром. В одному з варіантів грануляцію здійснюють у грануляторі з високим зсувом. В іншому варіанті грануляцію здійснюють в сушарці з псевдозрідженим шаром.

Перша рідина для грануляції може бути будь-якою придатною рідиною для грануляції. В одному з варіантів, перша рідина для грануляції включає воду. Альтернативно, рідина для грануляції може включати спирт, ацетон або інші органічні розчинники, або їх комбінації. Як вказано вище, першу рідину для грануляції поєднують із зв'язувальним агентом, барвником, підсолоджувачем та/або ароматизатором.

В одному з варіантів першу рідина для грануляції додають до початку грануляції. Альтернативно, перша рідина для грануляції може бути додана в ході процесу грануляції. У конкретному варіанті, швидкість введення першої рідини для грануляції збільшують з часом.

Якщо гранулятор з високим зсувом використовують для здійснення грануляції в (1), швидкість гранулятора може становити від приблизно 50 об/хв до приблизно 500 об/хв. У інших варіантах швидкість гранулятора може становити від приблизно 50 об/хв до приблизно 400 об/хв, від приблизно 100 об/хв до приблизно 400 об/хв, від приблизно 150 об/хв до приблизно 350 об/хв, від приблизно 100 об/хв до приблизно 300 об/хв або від приблизно 150 об/хв до приблизно 250 об/хв.

Якщо гранулятор з високим зсувом використовують для здійснення грануляції в (1), швидкість ножа може становити від приблизно 50 об/хв до приблизно 5000 об/хв. У інших варіантах, швидкість ножа може становити від приблизно 50 об/хв до приблизно 4000 об/хв, від приблизно 100 об/хв до приблизно 4000 об/хв, від приблизно 150 об/хв до приблизно 3500 об/хв або від приблизно 200 об/хв до приблизно 3000 об/хв.

У деяких переважних варіантах, якщо гранулятор з високим зсувом використовують для здійснення грануляції в (1), швидкість ножа може становити від приблизно 50 об/хв до приблизно 500 об/хв. У інших варіантах, швидкість ножа може становити від приблизно 50 об/хв до приблизно 450 об/хв, від приблизно 100 об/хв до приблизно 400 об/хв, від приблизно 150 об/хв до приблизно 350 об/хв або від приблизно 200 об/хв до приблизно 300 об/хв.

Якщо сушарку з псевдозрідженим шаром використовують для здійснення грануляції в (1), швидкість введення першої рідини для грануляції може становити від приблизно 0,02% до приблизно 5% від значення загального об'єму сушарки з псевдозрідженим шаром/хвилину. В інших варіантах, швидкість введення першої рідини для грануляції може становити від приблизно 0,02% до приблизно 4%, від приблизно 0,02% до приблизно 3%, від приблизно 0,02% до приблизно 2% або від приблизно 0,02% до приблизно 1% від значення загального об'єму сушарки з псевдозрідженим шаром/хвилину. Швидкість введення першої рідини для грануляції можна контролювати за допомогою управління швидкістю насоса сушарки з псевдозрідженим шаром.

Якщо сушарку з псевдозрідженим шаром використовують для здійснення грануляції в (1), повітря може використовуватися для транспорту першої рідини для грануляції в сушарку з псевдозрідженим шаром. Тиск повітря, використовуваного для транспорту рідини для грануляції в сушарку з псевдозрідженим шаром, може становити від приблизно 0,1 бар (10 кПа) до приблизно 6 бар (600 кПа), від приблизно 0,1 бар (10 кПа) до приблизно 4 бар (400 кПа), від приблизно 1 бар (100 кПа) до приблизно 3 бар (300 кПа) або від приблизно 1,5 бар (150 кПа) до приблизно 2,5 бар (250 кПа).

Якщо сушарку з псевдозрідженим шаром використовують для здійснення грануляції в (1), швидкість повітряного потоку в ході грануляції може становити від приблизно 10% до приблизно 100% максимальної ємності сушарки з псевдозрідженим шаром. У інших варіантах, швидкість повітряного потоку в ході грануляції, може становити від приблизно 20% до приблизно 95%, від приблизно 30% до приблизно 90%, або від приблизно 40% до приблизно 90%, або від приблизно 70% до приблизно 80% максимальної ємності сушарки з псевдозрідженим шаром.

У деяких варіантах, якщо сушарку з псевдозрідженим шаром використовують для здійснення грануляції в (1), швидкість повітряного потоку в ході грануляції може становити від приблизно 20% до приблизно 80%, від приблизно 30% до приблизно 70%, або від приблизно 40% до приблизно 60% максимальної ємності сушарки з псевдозрідженим шаром.

В одному з варіантів швидкість повітряного потоку в ході грануляції може бути збільшена з часом постадійним чином.

Якщо сушарку з псевдозрідженим шаром використовують для здійснення грануляції в (1), температура вхідного потоку повітря в сушарці з псевдозрідженим шаром в ході грануляції може становити від приблизно 30 °C до приблизно 80 °C, від приблизно 50 °C до приблизно 80 °C або від приблизно 60 °C до приблизно 80 °C.

Температура суміші в ході грануляції в (1) може становити від приблизно 10 °C до приблизно 70 °C. У інших варіантах, температура суміші в ході грануляції в (1) може становити від приблизно 20 °C до приблизно 60 °C, від приблизно 25 °C до приблизно 50 °C або від приблизно 30 °C до приблизно 50 °C.

Сушіння в (2) може здійснюватися в будь-якій придатній сушарці. В одному з варіантів сушіння здійснюють в сушарці з псевдозрідженим шаром. Сушіння може продовжуватися до тих пір, поки відносна вологість гранул не буде становити приблизно 6% або менше, приблизно 5% або менше, приблизно 4% або менше, або приблизно 3% або менше. Відносна вологість гранул може бути виміряна з використанням балансу вологості або аналізатору вологи.

Якщо сушарку з псевдозрідженим шаром використовують для сушіння в (2), сушіння гранул може мати місце у вхідному потоці повітря, при температурі гранул (продукту) від приблизно 40 °C до приблизно 80 °C, або від приблизно 50 °C до приблизно 80 °C. Додатково, сушіння гранул може мати місце при швидкості потоку в сушарці від приблизно 20% до приблизно 90% максимальної ємності сушарки з псевдозрідженим шаром або при швидкості потоку в сушарці від приблизно 20% до приблизно 75% максимальної ємності сушарки з псевдозрідженим шаром.

У деяких варіантах, якщо сушарку з псевдозрідженим шаром використовують для сушіння в (2), сушіння гранул може мати місце у вхідному потоці повітря, при температурі гранул (продукту) від приблизно 50 °C до приблизно 80 °C, або від приблизно 60 °C до приблизно 80 °C. Сушіння гранул може мати місце при швидкості потоку в сушарці від приблизно 20% до приблизно 50% максимальної ємності сушарки з псевдозрідженим шаром.

Калібрування в (3) може бути використано для гарантії того, що гранули, одержані в (2), будуть придатного розміру для грануляції в (4). Якщо необхідно, це може включати видалення гранул, більших за визначений розмір, або зменшення розміру гранул, більших за визначений розмір. Фактично, стадія калібрування гарантує, що розмір всіх гранул буде меншим за визначений розмір. Це може бути здійснено будь-яким придатним способом, наприклад, з використанням сита або серії сит. У деяких варіантах, вібраційне сито або серія сит можуть розбивати більші гранули до тих пір, поки вони не стануть достатньо маленькими, щоб пройти крізь отвори сита. Калібрування може включати просіювання гранул, одержаних в (2) для гарантії того, що розмір частинок буде становити приблизно 2 мм або менше, приблизно 1,5 мм або менше, або приблизно 0,8 мм або менше.

Грануляцію в (4) можна здійснювати в будь-якому придатному грануляторі. В одному з варіантів грануляцію здійснюють в сушарці з псевдозрідженим шаром.

У деяких варіантах гранули, які гранулюють в (4), гранулюються із зв'язувальним агентом. Зв'язувальний агент може бути будь-яким придатним зв'язувальним агентом. У деяких випадках зв'язувальний агент може бути вибраний із ксантанової камеді, ГПМЦ, крохмалю, альгінату натрію і повідону. В одному з варіантів зв'язувальний агент - це повідон.

У деяких варіантах друга рідина для грануляції являє собою водний розчин, що містить зв'язувальний агент. Зв'язувальний агент може бути вибраний із ксантанової камеді, ГПМЦ, крохмалю, альгінату натрію і повідону. В одному з варіантів друга рідина для грануляції - це водний розчин, що містить повідон.

5 У деяких випадках гранули, які гранулюють в (4), гранулюють з барвником. В одному з варіантів, друга рідина для грануляції поєднана з барвником.

Друга рідина для грануляції може бути будь-якою придатною рідиною для грануляції. В одному з варіантів друга рідина для грануляції містить воду. Альтернативно, рідина для грануляції може містити спирт, ацетон або інший органічний розчинник, або комбінацію вказаних компонентів.

В одному з варіантів другу рідину для грануляції додають до початку стадії грануляції. Альтернативно, друга рідина для грануляції може бути додана в процесі грануляції. У конкретному варіанті швидкість введення другої рідини для грануляції збільшують з часом.

15 Якщо сушарку з псевдозрідженим шаром використовують для здійснення грануляції в (4), то швидкість введення другої рідини для грануляції може становити від приблизно 0,02% до приблизно 5% загального об'єму сушарки з псевдозрідженим шаром/хвилину. В інших варіантах швидкість введення другої рідини для грануляції, може становити від приблизно 0,02% до приблизно 4%, від приблизно 0,02% до приблизно 3%, від приблизно 0,02% до приблизно 2% або від приблизно 0,02% до приблизно 1% загального об'єму сушарки з псевдозрідженим шаром/хвилину. Швидкість введення другої рідини для грануляції можна контролювати шляхом управління швидкістю насоса сушарки з псевдозрідженим шаром.

20 Якщо сушарку з псевдозрідженим шаром використовують для здійснення грануляції в (4), повітря може використовуватися для транспорту другої рідини для грануляції в сушарку з псевдозрідженим шаром. Тиск повітря, використовуваного для транспорту рідини для грануляції в сушарку з псевдозрідженим шаром, може становити від приблизно 0,1 бар (10 кПа) до приблизно 6 бар (600 кПа), від приблизно 0,1 бар (10 кПа) до приблизно 4 бар (400 кПа), від приблизно 1 бар (100 кПа) до приблизно 3 бар (300 кПа) або від приблизно 1,5 бар (150 кПа) до приблизно 2,5 бар (250 кПа).

30 Якщо сушарку з псевдозрідженим шаром використовують для здійснення грануляції в (4), швидкість повітряного потоку в ході грануляції може становити від приблизно 10% до приблизно 100% максимальної ємності сушарки з псевдозрідженим шаром. У інших варіантах, швидкість повітряного потоку в ході грануляції, може становити від приблизно 20% до приблизно 95%, від приблизно 30% до приблизно 90%, або від приблизно 40% до приблизно 90% максимальної ємності сушарки з псевдозрідженим шаром.

35 У деяких варіантах, якщо сушарку з псевдозрідженим шаром використовують для здійснення грануляції в (4), швидкість повітряного потоку в ході грануляції може становити від приблизно 20% до приблизно 80%, від приблизно 30% до приблизно 70%, або від приблизно 40% до приблизно 60% максимальної ємності сушарки з псевдозрідженим шаром.

40 В одному з варіантів швидкість повітряного потоку в ході грануляції може бути збільшена з часом постадійним чином.

Якщо сушарку з псевдозрідженим шаром використовують для здійснення грануляції в (4), температура вхідного потоку повітря в сушарці з псевдозрідженим шаром в ході грануляції може становити від приблизно 30 °C до приблизно 80 °C, від приблизно 50 °C до приблизно 80 °C або від приблизно 60 °C до приблизно 80 °C.

45 Температура гранул в ході грануляції в (4) може становити від приблизно 10 °C до приблизно 70 °C. У інших варіантах, температура гранул в ході грануляції в (4) може становити від приблизно 20 °C до приблизно 60 °C, від приблизно 25 °C до приблизно 50 °C або від приблизно 30 °C до приблизно 50 °C.

50 Сушіння в (5) може здійснюватися в будь-якій придатній сушарці. В одному з варіантів сушіння здійснюють в сушарці з псевдозрідженим шаром. Сушіння може продовжуватися до тих пір, поки відносна вологість гранул не буде становити приблизно 5% або менше, приблизно 4% або менше, або приблизно 3% або менше.

55 Якщо сушарку з псевдозрідженим шаром використовують для сушіння в (5), сушіння гранул може мати місце у вхідному потоці повітря, при температурі гранул (продукту) від приблизно 40 °C до приблизно 80 °C, або від приблизно 50 °C до приблизно 80 °C. Додатково, сушіння гранул може мати місце при швидкості потоку в сушарці від приблизно 20% до приблизно 90% максимальної ємності сушарки з псевдозрідженим шаром або при швидкості потоку в сушарці від приблизно 20% до приблизно 75% максимальної ємності сушарки з псевдозрідженим шаром.

60 У деяких варіантах, якщо сушарку з псевдозрідженим шаром використовують для сушіння в

(5), сушіння гранул може мати місце у вхідному потоці повітря, при температурі гранул (продукту) від приблизно 50 °С до приблизно 80 °С, або від приблизно 60 °С до приблизно 80 °С. Сушіння гранул може мати місце при швидкості потоку в сушарці від приблизно 20% до приблизно 50% максимальної ємності сушарки з псевдозрідженим шаром.

5 Нанесення покриття в (6) може здійснюватися з використанням будь-якого придатного обладнання для нанесення покриття. В одному з варіантів нанесення покриття здійснюють в сушарці з псевдозрідженим шаром.

Рідина покриття може являти собою будь-яку придатну рідину, що містить компоненти для утворення покриття на гранулах. В одному з варіантів рідина покриття - це водний розчин. 10 Альтернативно, рідина покриття може містити спирт, ацетон або інший органічний розчинник, або їх комбінації.

Якщо сушарку з псевдозрідженим шаром використовують для здійснення п. (6), то швидкість введення рідини для покриття може становити від приблизно 0,02% до приблизно 5% загального об'єму сушарки з псевдозрідженим шаром/хвилину. В інших варіантах швидкість 15 введення рідини для покриття, може становити від приблизно 0,02% до приблизно 4%, від приблизно 0,02% до приблизно 3%, від приблизно 0,02% до приблизно 2% або від приблизно 0,02% до приблизно 1% загального об'єму сушарки з псевдозрідженим шаром/хвилину.

Якщо сушарку з псевдозрідженим шаром використовують для здійснення (6), повітря може використовуватися для транспорту рідини для покриття в сушарку з псевдозрідженим шаром. 20 Тиск повітря, використовуваного для транспорту рідини для покриття в сушарку з псевдозрідженим шаром, може становити від приблизно 0,1 бар (10 кПа) до приблизно 6 бар (600 кПа).

Якщо сушарку з псевдозрідженим шаром використовують для здійснення (6), температура вхідного потоку повітря в сушарці з псевдозрідженим шаром в ході нанесення покриття може 25 становити від приблизно 30 °С до приблизно 80 °С.

Температура гранул в (6) може становити від приблизно 10 °С до приблизно 70 °С. У інших варіантах, температура гранул в (6) може становити від приблизно 10 °С до приблизно 70 °С. У інших варіантах, температура гранул може становити від приблизно 20 °С до приблизно 60 °С, від приблизно 25 °С до приблизно 50 °С або від приблизно 30 °С до приблизно 50 °С.

30 У деяких варіантах гранули, на які наносять покриття в (6), покривають барвником. В одному з варіантів, рідина покриття містить барвник. Якщо рідина покриття містить забарвлюючу рідину, на гранули може бути нанесене таке покриття, що будь-який неприємний аромат, наприклад, за рахунок смаку допоміжних речовин або ефірних олій, маскується до тих пір, поки гранули не будуть проковтнуті.

35 Сушіння в (7) може здійснюватися в будь-якій придатній сушарці. В одному з варіантів сушіння здійснюють в сушарці з псевдозрідженим шаром. Сушіння може продовжуватися до тих пір, поки відносна вологість гранул не буде становити приблизно 5% або менше, приблизно 4% або менше або приблизно 3% або менше.

Якщо сушарка з псевдозрідженим шаром використовується для сушіння в (7), сушіння 40 гранул може відбуватися у вхідному потоці повітря при температурі гранул (продукту) від приблизно 40 °С до приблизно 80 °С, або від приблизно 50 °С до приблизно 80 °С. Додатково, сушіння гранул може відбуватися при швидкості потоку в сушарці від приблизно 20% до приблизно 90% максимальної ємності сушарки з псевдозрідженим шаром або при швидкості потоку в сушарці від приблизно 20% до приблизно 75% максимальної ємності сушарки з 45 псевдозрідженим шаром.

У деяких варіантах, якщо сушарку з псевдозрідженим шаром використовують для сушіння в (7), сушіння гранул може відбуватися у вхідному потоці повітря, при температурі гранул (продукту) від приблизно 50 °С до приблизно 80 °С, або від приблизно 60 °С до приблизно 80 °С. Сушіння гранул може відбуватися при швидкості потоку в сушарці від приблизно 20% до 50 приблизно 50% максимальної ємності сушарки з псевдозрідженим шаром.

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що хоча (1) і (2), (4) і (5) та (6) і (7) представлені як окремі, якщо вказані стадії здійснюються в одному і тому ж самому апараті або устаткуванні, вони можуть відбуватися одночасно, або може існувати перекриття періодів часу, коли вказані 55 стадії здійснюються. Наприклад, грануляція все ще може мати місце, хоча гранули знаходяться в процесі сушіння. Короткий період грануляції може мати місце, з наступним періодом грануляції і сушіння, з наступним періодом сушіння. Таким чином, деякі з параметрів, пов'язаних з грануляцією, також можуть бути застосовуваними до сушіння, і навпаки.

В іншому аспекті винаходу пропонується композиція, яку можна одержати за способом, описаним вище, та/або композиція, одержана за способом, описаним вище.

60 Оскільки спосіб, описаний вище, може застосовуватися для одержання композицій,

описаних в першому аспекті винаходу, кваліфікованому фахівцю буде зрозуміло, що багато з обмежень, описаних для композицій, є рівною мірою придатними для способу, наприклад, обмеження, що стосуються розміру гранул, одержаних за способом, та виду і кількостей допоміжних речовин, матеріалу наповнювача і зв'язувальних агентів.

5 В іншому аспекті винаходу забезпечується будь-яка з композицій, описаних вище, для застосування в терапії.

В іншому аспекті винаходу забезпечується будь-яка з композицій, описаних вище, в яких фармацевтично активний агент являє собою езікарбазепіну ацетат, для застосування в лікуванні або запобіганні розладу, вибраному з епілепсії, невропатичного болю, мігрені, фіброміалгії та емоційного розладу.

У винаході також забезпечується застосування будь-якої з композицій, описаних вище, в яких фармацевтично активний агент являє собою езікарбазепіну ацетат, у виробництві лікарського засобу для лікування або запобігання розладу, вибраному з епілепсії, невропатичного болю, мігрені, фіброміалгії та емоційного розладу.

15 У деяких варіантах невропатичний біль вибраний з тригемінальної невралгії, фантомного болю, діабетичної невропатії і постгерпетичної невралгії.

У деяких варіантах емоційний розлад вибраний з біполярного розладу, депресії, передменструального дисфоричного розладу, післяпологової депресії, постменопаузальної депресії, нервової анорексії, нервової булімії або пов'язаних з нейродегенерацією депресивних симптомів, нестабільного біполярного розладу з швидкими коливаннями (швидкі цикли), маніакально-депресивного розладу, гострої манії, епізоду настрою, маніакального епізоду та гіпоманічного епізоду.

У винаході також пропонується спосіб лікування або профілактики розладу, де спосіб включає введення ефективної кількості композиції, описаної вище, в якій фармацевтично активний агент являє собою езікарбазепіну ацетат, суб'єкту, який потребує цього, де розлад вибраний із епілепсії, невропатичного болю, мігрені, фіброміалгії та емоційного розладу.

В одному з варіантів, суб'єкт є людиною.

Композиції можна вводити з іншим активним фармацевтичним інгредієнтом(ами). Така комбінована терапія включає одночасне і послідовне введення композиції за винаходом з іншим активним фармацевтичним інгредієнтом(ами).

Опис фігур

Фіг. 1 показує взаємини між коефіцієнтом розподілу і значеннями трьохкоординатної системи для визначення кольору.

Фіг. 2 показує розподіл гранул в пілотних серіях АФІ табл. 3.

35 Фіг. 3 показує розподіл розміру гранули для двох серій за винаходом (Серії 18 і 19), в порівнянні з розподілом розміру гранули серії (Серія 20), що є характерною для композиції, яка може використовуватися у виробництві таблеток.

Фіг. 4 показує обладнання для вимірювання Очевидного об'єму композиції гранул.

Фіг. 5 показує виміри (у см) лійки для вимірювання потоку композиції гранул.

40 Детальний опис винаходу

Винахід далі буде описаний детальніше, тільки для прикладу. Наступні приклади не призначені для обмеження винаходу.

Приклад 1 - Розробка рецептури гранул

Експериментальна частина

45 Обладнання

Розробку рецептури здійснювали на наступному обладнанні:

- Ваги Mettler Toledo модель PM 1200, код 5006;

- Ваги AND GX-1000, код 5033;

- Іка міксер RW20, код 5002;

50 - Лабораторний осцилюючий гранулятор Erweka, тип FGS, із ситом 1,6 мм, сполучений з ротором Erweka, тип KU1, код 5007;

- Лабораторний V блендер, сполучений з ротором Erweka, тип AR402, код 5015;

- Сушарка Hearson;

- Біконічний блендер Silase 50L, код 5031;

55 - Міксер/гранулятор Diosna P-VAC 60, код 5026; і

- Сушарка з псевдозрідженим шаром Diosna CAP 50, код 5025.

Наступне устаткування використовувалося для перевірки зразків:

- Ваги Mettler Toledo, модель AG 245, код 4122;

- Серія вібраційних сит, код 4008;

60 - Прилад для визначення розчинення Varian VK7025, сполучений із таблетковим

спектрофотометром УФ/ВІЗ Cary 50 через перистальтичний насос Varian VK800, код 5024;

- ВЕРХ Waters Alliance, модель 2695, з детектором на діодній матриці, модель 2996, код 4040; і

- ВЕРХ Waters Alliance, модель 2695, з детектором на діодній матриці, модель 2996, код 5020.

Параметри і способи

пілотНИ Серії

Серії були одержані з використанням однієї з наступних методик:

➤ Методика 1:

1. Змішують компоненти в сушарці з псевдозрідженим шаром;

2. Додають рідину для грануляції та гранулюють;

3. Сушать до вологості гранул менше 3%.

➤ Методика 2:

1. Змішують езлікарбазепіну ацетат і головну допоміжну речовину в біконічному блендері місткістю 50 л;

2. Переносять суміш до сушарки з псевдозрідженим шаром;

3. Додають рідину для грануляції (із сахарином) та гранулюють;

4. Сушать до вологості гранул менше 3%;

5. Повторюють стадії 3 і 4 (2-га грануляція);

6. Додають розчин покриття (з ароматизатором);

7. Сушать до вологості гранул менше 3%.

➤ Методика 3:

1. Змішують езлікарбазепіну ацетат і головну допоміжну речовину в міксері/грануляторі Diosna;

2. Додають рідину для грануляції і гранулюють;

3. Переносять суміш до сушарки з псевдозрідженим шаром і сушать до вологості гранул менше 3%;

4. Додають рідину для грануляції і гранулюють;

5. Сушать до вологості гранул менше 3%;

6. Додають розчин покриття;

7. Сушать до вологості гранул менше 3%.

ГРАНУЛОМЕТРИЧНИЙ РОЗПОДІЛ

Гранулометричний розподіл досліджували за допомогою наступної методики Фарм. США з використанням серії сит <786 - Оцінка розподілу розміру частинок просіюванням крізь аналітичні сита>. Див. Фарм. США 31, Національний Формуляр 26, 2008, Роквіль.

АНАЛІЗ АФІ Гранул ТА РОЗЧИНЕННЯ

Аналіз езлікарбазепіну ацетату здійснювали методом ВЕРХ, і всі серії дали задовільні результати, тобто, вміст АФІ 95-105%. У деяких варіантах, композиції серій одержали значення випробування як мінімум приблизно 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% або 99%. Розчинення визначали з використанням лопатевого апарату із швидкістю обертання 75 об/хв і 100 об/хв, і кількісне визначення здійснювали методом ВЕРХ (Див. <711 - Розчинення>. Див. Фарм. США 31, Національний Формуляр 26, 2008, Роквіль). Всі серії показали задовільні результати, тобто, Розчинення \geq 85% через 45 хвилин. У деяких варіантах композиції серій показали значення розчинення як мінімум приблизно 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% або 95%.

Однорідність кольору оцінювали візуально.

СУБСТАНЦІЇ

Таблиця 1

Інгредієнти, використовувані у виробничих способах

Інгредієнт	Функція
Езлікарбазепіну ацетат	АФІ
Манукол® LKX (натрію альгінат)	Наповнювач/зв'язувальний агент
Авіцель PH102 (мікрокристалічна целюлоза)	Наповнювач/дезінтегрант
Крохмаль 1500 (прежелатинізований кукурудзяний крохмаль)	Наповнювач/зв'язувальний агент/дезінтегрант
Ксантанова камедь	Наповнювач
ГПМЦ	Зв'язувальний агент
ПЕГ 6000	Зв'язувальний агент

Таблиця 1

Інгредієнти, використовувані у виробничих способах

Інгредієнт	Функція
Повідон К-30	Зв'язувальний агент
Емкомпресс® (дигідрат & двохоосновний кальцію фосфат)	Наповнювач
Лактоза 200М	Наповнювач
ГаленІК® 800 (ізомальт)	Наповнювач
ГаленІК® 801 (ізомальт)	Наповнювач
Ойдрагіт® RL PO (полі(етилакрилат-спів-метил метакрилат-спів-триметиламмонійетил метакрилату хлорид)	Зв'язувальний агент
Сахарин	Підсолоджувач
Ароматизатор суниці	Ароматизатор
Опадрі ІІ червоний	Барвник
АкваПоліш D червоний	Барвник
Лактоза 80М	Наповнювач

Серії

Таблиця 2

Серії, вироблені в ході розробки

РОЗМІР	АФІ/ПЛАЦЕБО	НАПОВНЮВАЧ	ЗВ'ЯЗУВАЛЬНИЙ АГЕНТ	ІНШІ ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ	СЕРІЯ
Пілот	АФІ	лактоза 200М	повідон К-30	Опадрі® ІІ червоний 31К (3,20%)	Серія 1
		лактоза 200М (32,5%) + Емкомпресс® (40,8%)	повідон К-30	Опадрі® ІІ червоний 31К (6,25%); сахарин (0,3%); ароматизатор суниці (0,15%)	Серія 2
		Емкомпресс®*	повідон К-30	Опадрі® ІІ червоний 31К (6,25%); сахарин (0,3%); ароматизатор суниці (0,15%)	Серія 3; Серія 4
				сахарин (0,3%)	Серія 5; Серія 6; Серія 7; Серія 8
				кросповідон (5%)	Серія 9
		лактоза 200М (36,7%) + Емкомпресс® (36,7%)	повідон К-30	сахарин (0,3%)	Серія 10
		лактоза 200М (53,0%) + Емкомпресс® (22,3%)	повідон К-30	Опадрі® ІІ червоний 31К (6,25%); сахарин (0,3%); ароматизатор суниці (0,15%)	Серія 11; Серія 14
		лактоза 200М (53,0%) + Емкомпресс® (22,3%)	повідон К-30	Опадрі® ІІ червоний 31В (6,25%); сахарин (0,3%); ароматизатор суниці (0,15%)	Серія 13

РОЗМІР	АФІ/ПЛАЦЕБО	Наповнювач	Зв'язувальний агент	Інші допоміжні речовини	Серія
Пілотні	АФІ	ГаленІК® 800 (51,0%) + Емкомпресс® (22,3%)	повідон К-30	Опадрі® ІІ червоний 31К (6,25%); сахарин (0,3%); ароматизатор суниці (0,15%)	Серія 12
		ГаленІК® 801 (51,0%) + Емкомпресс® (22,3%)	повідон К-30	Опадрі® ІІ червоний 31К (6,25%); сахарин (0,3%); ароматизатор суниці (0,15%)	Серія 15
		ГаленІК® 801 (51,0%) + Емкомпресс® (22,3%)	повідон К-30	Опадрі® ІІ червоний 03В (6,25%); сахарин (0,3%); ароматизатор суниці (0,15%)	Серія 16
		ГаленІК® 801 (51,0%) + Емкомпресс® (22,3%)	повідон К-30	АкваПоліш D червоний (6,25%); сахарин (0,3%); ароматизатор суниці (0,15%)	Серія 17

5

Оцінка даних
ПІЛОТНІ СЕРІЇ

Таблиця 3

Пілотні серії АФІ d10, d50 і d90

Серія	d10 (мм)	d50 (мм)	d90 (мм)
Серія 1	0,09	0,18	0,50
Серія 2	0,18	0,30	0,30
Серія 3	0,18	0,30	0,50
Серія 4	0,18	0,30	0,50
Серія 5	0,18	0,50	1,60
Серія 6	0,18	0,50	0,71
Серія 7	0,18	0,50	1,60
Серія 8	0,18	0,30	0,50
Серія 9	0,09	0,30	0,50
Серія 10	0,18	0,30	0,50
Серія 11	0,18	0,18	0,30
Серія 12	0,30	0,50	0,71

На базі результатів, представлених в табл. 3, всі серії продемонстрували відповідну гранулометрію. Серії, що містять Емкомпресс® і ГаленІК® 800, продемонстрували більш високі значення d10 і d90.

На базі розподілу гранули, наведеного на фіг. 2, можна сказати, що не всі гранули володіють подібними властивостями. Для Серії 1 продемонстровано очевидно менший розмір частинок грануляту, і це єдина серія, де лактозу використовували окремо як головну допоміжну речовину.

Для Серії 5, Серії 6, Серії 7 і Серії 8 продемонстровано більш дисперсний розмір гранули, що може бути результатом початкового зволоження перед грануляцією.

Для Серії 12 продемонстровано очевидно більший розмір частинок грануляту, і це єдина серія, де ГаленІК® 800 використовували окремо як головну допоміжну речовину.

Для всіх інших серій продемонстровано подібний розподіл гранул.

Таблиця 4

Пілотні серії
Н/О - не оцінювали
НП - не проводили

Наповнювач	Зв'язувальний агент	Інші допоміжні речовини	Серія	Методика виробництва / умови	Результати
Лактоза 200М	Повідон К-30	Опадрі® II ЧЕРВОНИЙ 31K (3,20 %)	Серія 1	<p>Методика 2.</p> <p>Грануляція 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість потоку: 570 м³/год/см² - Початкова швидкість насоса: 0 об/хв - Рідина для грануляції: повідон + вода - Тиск розпилення: 3 бар (300 кПа) - Температура вхідного повітря: 77 °С - Швидкість насоса: 50 об/хв безперервно - Швидкість потоку в процесі сушіння: 500 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С <p>Грануляція 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість потоку: 520 м³/год/см² - Початкова швидкість насоса: 0 об/хв - Рідина для грануляції: повідон + вода - Тиск розпилення: 3 бар (300 кПа) - Температура вхідного повітря: 77 °С - Швидкість насоса: 45 об/хв безперервно - Швидкість потоку в процесі сушіння: 500 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С <p>Нанесення покриття:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - Швидкість потоку: 400 м³/год/см² • - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) • - Температура вхідного повітря: 55 °С • - Швидкість насоса: 4 об/хв безперервно • - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С 	Однорідність кольору: не гомогенний Випробування: Н/О Розчинення: Н/О

Таблиця 4

(продовження): Пілотні серії

Наповнювач	Зв'язувальний агент	Інші допоміжні речовини	Серія	Методика виробництва / умови	Результати
Лактоза 200М (32,5 %) + Емкомпресс® (40,8 %)	Повідон К-30	Опадри® ІІ червоний 31К (6,25 %); Сахарин (0,3 %); ароматизатор суниці (0,15 %)	Серія 2	<p>Методика 2.</p> <p>Грануляція 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість потоку: 565 м³/год/см² - Початкова швидкість насоса: 0 об/хв - Рідина для грануляції: повідон + сахарин + вода - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) - Температура вхідного повітря: 77 °С - Швидкість насоса: 50 об/хв безперервно - Швидкість потоку в процесі сушіння: 300 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С <p>Грануляція 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість потоку: 550 м³/год/см² - Початкова швидкість насоса: 0 об/хв - Рідина для грануляції: повідон + вода - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) - Температура вхідного повітря: 77 °С - Швидкість насоса: 40 об/хв безперервно - Швидкість потоку в процесі сушіння: 300 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С <p>Покриття:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - Швидкість потоку: 400 м³/год/см² • - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) • - Температура вхідного повітря: 55 °С • - Швидкість насоса: 4 об/хв безперервно • - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С 	Однорідність кольору: Не гомогенний Випробування: Н/О Розчинення: Н/О

Таблица 4

(продовження): Пілотні серії

Емкомпресс® *	Повідон К-30	Опадрі® ІІ червоний 31К (6,25 %); Сахарин (0,3 %); ароматизатор суниці (0,15 %)	Серія 3	<p>Методика 2.</p> <p>Грануляція 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість потоку: 540 м³/год/см² - Початкова швидкість насоса: 0 об/хв - Рідина для грануляції: повідон + сахарин + агент покриття + вода - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) - Температура вхідного повітря: 77 °С - Швидкість насоса: 45 об/хв безперервно - Швидкість потоку в процесі сушіння: 300 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С <p>Грануляція 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість потоку: 500 м³/год/см² - Початкова швидкість насоса: 0 об/хв - Рідина для грануляції: повідон + агент покриття + вода - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) - Температура вхідного повітря: 77 °С - Швидкість насоса: 35 об/хв безперервно - Швидкість потоку в процесі сушіння: 300 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С <p>Покриття:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - Швидкість потоку: 250 м³/год/см² • - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) • - Температура вхідного повітря: 52 °С • - Швидкість насоса: 4 об/хв безперервно • - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² - Температура сушіння: 52 °С 	<p>Однорідність кольору: гомогенний</p> <p>Випробування: 48,9 %</p> <p>Розчинення: Н/О</p>
------------------	--------------	---	------------	--	--

Таблиця 4

(продовження): Пілотні серії

Наповнювач	Зв'язувальний агент	Інші допоміжні речовини	Серія	Методика виробництва / умови	Результати
Емкомпресс®*	Повідон К-30	Опадрі® ІІ червоний 31К (6,25 %); Сахарин (0,3 %); ароматизатор суниці (0,15 %)	Серія 4	<p>Методика 2.</p> <p>Грануляція 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість потоку: стадії 110, 220, 330, 440, 550 м³/год./см² - Початкова швидкість насоса: 0 об/хв - Рідина для грануляції: повідон + сахарин + агент покриття + вода - Тиск Розпилення: 2 бар (200 кПа) - Температура вхідного повітря: 77 °С - Швидкість насоса: стадії 9, 18, 27, 36, 45 об/хв - Швидкість потоку в процесі сушіння: 350 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С <p>Грануляція 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість потоку: стадії 110, 220, 330, 440, 550 м³/год/см² - Початкова швидкість насоса: 0 об/хв - Рідина для грануляції: повідон + агент покриття + вода - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) - Температура вхідного повітря: 77 °С - Швидкість насоса: стадії 9, 18, 27, 36, 45 об/хв - Швидкість потоку в процесі сушіння: 350 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С <p>Покриття:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - Швидкість потоку: 250 м³/год/см² • - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) • - Температура вхідного повітря: 52 °С • - Швидкість насоса: 4 об/хв безперервно • - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² • - Температура сушіння: 52 °С <p>Покриття:</p>	Однорідність кольору: гомогенний Випробування: 57,1 % Розчинення: Н/О

Таблиця 4

(продовження): Пілотні серії

Емкомпресс®*	Повідон К-30	Сахарин (0,3 %)	Серія 5	<p>Методика 2.</p> <p>Грануляція 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість потоку: 540 м³/год/см² - Початкова швидкість насоса: 7 об/хв - Рідина для грануляції: повідон + сахарин + вода - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) - Температура вхідного повітря: 77 °С - Швидкість насоса: 45 об/хв безперервно - Швидкість потоку в процесі сушіння: 300 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С <p>Грануляція 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - Швидкість потоку: 500 м³/год/см² • - Початкова швидкість насоса: 7 об/хв • - Рідина для грануляції: повідон + вода • - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) • - Температура вхідного повітря: 77 °С • - Швидкість насоса: 35 об/хв безперервно • - Швидкість потоку в процесі сушіння: 300 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С 	<p>Однорідність кольору: Н/О</p> <p>Випробування: 79,8 %</p> <p>Розчинення (30 хв, 100 об/хв): 52,1 %</p>
--------------	--------------	-----------------	---------	--	---

Таблиця 4

(продовження): Пілотні серії

Наповнювач	Зв'язувальний агент	Інші допоміжні речовини	Серія	Методика виробництва / умови	Результати
Емкомпресс® *	Повідон К-30	Сахарин (0,3 %)	Серія 6	<p>Методика 2.</p> <p>Грануляція 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість потоку: стадії 110, 220, 330, 440, 550 м³/год/см² - Початкова швидкість насоса: 9 об/хв - Рідина для грануляції: повідон + сахарин + вода - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) - Температура вхідного повітря: 77 °С - Швидкість насоса: стадії 9, 18, 27, 36, 45 об/хв - Швидкість потоку в процесі сушіння: 350 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С <p>Грануляція 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - Швидкість потоку: стадії 110, 220, 330, 440, 550 м³/год/см² • - Початкова швидкість насоса: 9 об/хв • - Рідина для грануляції: повідон + вода • - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) • - Температура вхідного повітря: 77 °С • - Швидкість насоса: стадії 9, 18, 27, 36, 45 об/хв • - Швидкість потоку в процесі сушіння: 350 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С 	<p>Однорідність кольору: Н/О</p> <p>Випробування: 81,9 %</p> <p>Розчинення (30 хв, 100 об/хв): 47,7 %</p>

Таблиця 4

(продовження): Пілотні серії

Емкомпресс®	Повідон К-30	Сахарин (0,3 %)	Серія 7	<p>Методика 3.</p> <p>Грануляція 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість гранулятора: 200 об/хв - Швидкість ножа: 250 об/хв - Рідина для грануляції: 500 мл - Рідина для грануляції: повідон + сахарин + вода - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С <p>Грануляція 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - Швидкість потоку: стадії 110, 220, 330, 440, 550 м³/год/см² • - Початкова швидкість насоса: 9 об/хв • - Рідина для грануляції: повідон + вода • - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) • - Температура вхідного повітря: 77 °С • - Швидкість насоса: стадії 9, 18, 27, 36, 45 об/хв • - Швидкість потоку в процесі сушіння: 350 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С 	<p>Однорідність кольору: Н/О</p> <p>Випробування: 97,1 %</p> <p>Розчинення (30 хв, 100 об/хв): 62,75 %</p>
-------------	--------------	-----------------	---------	---	--

Таблиця 4

(продовження): Пілотні серії

Наповнювач	Зв'язувальний агент	Інші допоміжні речовини	Серія	Методика виробництва / умови	Результати
Емкомпресс®	Повідон К-30	Сахарин (0,3 %)	Серія 8	<p>Методика 2.</p> <p>Грануляція 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість потоку: стадії 110, 220, 330, 440, 550 м³/год/см² - Початкова швидкість насоса: 15 об/хв - Рідина для грануляції: повідон + сахарин + вода - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) - Температура вхідного повітря: 77 °С - Швидкість насоса: стадії 9, 18, 27, 36, 45 об/хв - Швидкість потоку в процесі сушіння: 350 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С <p>Грануляція 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - Швидкість потоку: стадії 110, 220, 330, 440, 550 м³/год/см² • - Початкова швидкість насоса: 15 об/хв • - Рідина для грануляції: повідон + вода • - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) • - Температура вхідного повітря: 77 °С • - Швидкість насоса: стадії 9, 18, 27, 36, 45 об/хв • - Швидкість потоку в процесі сушіння: 350 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С 	<p>Однорідність кольору: Н/О</p> <p>Випробування: 87,7 %</p> <p>Розчинення (30 хв, 100 об/хв): 75,9</p>

Таблиця 4

(продовження): Пілотні серії

Емкомпресс® *	Повідон К-30	Кросповідон (5 %)	Серія 9	<p>Методика 3.</p> <p>Грануляція 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість гранулятора: 200 об/хв - Швидкість ножа: 250 об/хв - Рідина для грануляції: 400 мл - Рідина для грануляції: повідон + вода - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С <p>Грануляція 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - Швидкість потоку: 550 м³/год/см² • - Початкова швидкість насоса: 7 об/хв • - Рідина для грануляції: повідон + вода • - Тиск Розпилення: 2 бар (200 кПа) • - Температура вхідного повітря: 77 °С • - Швидкість насоса: 30-35 об/хв • - Швидкість потоку в процесі сушіння: 200 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С 	<p>Однорідність кольору: Н/О</p> <p>Випробування: Н/О</p> <p>Розчинення (30 хв, 100 об/хв): 71,8 %</p>
Лактоза 200М (36,7 %) + Емкомпресс® (36,7 %)	Повідон К-30	Сахарин (0,3 %)	Серія 10	<p>Методика 3.</p> <p>Грануляція 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість гранулятора: 200 об/хв - Швидкість ножа: 250 об/хв - Рідина для грануляції: 400 мл - Рідина для грануляції: повідон + сахарин + вода - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 С <p>Грануляція 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - Швидкість потоку: 550 м³/год/см² • - Початкова швидкість насоса: 7 об/хв • - Рідина для грануляції: повідон + вода • - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) • - Температура вхідного повітря: 77 °С • - Швидкість насоса: стадії 7, 14, 21, 28, 35 об/хв • - Швидкість потоку в процесі сушіння: 200 м³/год/см² • - Температура сушіння: 77 °С 	<p>Однорідність кольору: Н/О</p> <p>Випробування: 100,4 %</p> <p>Розчинення (30 хв, 100 об/хв): 88,6 %</p>

Таблиця 4

(продовження): Пілотні серії

Наповнювач	Зв'язувальний агент	Інші допоміжні речовини	Серія	Методика виробництва / умови	Результати
Лактоза 200M (53,0 %) + Емкомпресс® (22,3 %)	Повідон К-30	Опадрі® ІІ червоний 31K (6,25 %); Сахарин (0,3 %); ароматизатор суниці (0,15 %)	Серія 11	<p>Методика 3.</p> <p>Грануляція 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість гранулятора: 200 об/хв - Швидкість ножа: 250 об/хв - Рідина для грануляції: 700 мл - Рідина для грануляції: повідон + сахарин + агент покриття + вода - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °C <p>Грануляція 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість потоку: 550 м³/год/см² - Початкова швидкість насоса: 7 об/хв - Рідина для грануляції: повідон + агент покриття + вода - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) - Температура вхідного повітря: 77 °C - Швидкість насоса: 35 об/хв безперервно - Швидкість потоку в процесі сушіння: 200 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °C <p>Покриття:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - Швидкість потоку: 250 м³/год/см² • - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) • - Температура вхідного повітря: 52 °C • - Швидкість насоса: 4 об/хв безперервно • - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² • - Температура сушіння: 52 °C 	<p>Однорідність кольору: гомогенний</p> <p>Випробування: 94,5 %</p> <p>Розчинення: - 30 хв, 75 об/хв: 92,8 % - 30 хв, 100 об/хв: 92,6 %</p>

Таблиця 4

(продовження): Пілотні серії

Лактоза 200M (53,0 %) + Емкомпресс® (22,3 %)	Повідон К-30	Опадри® II червоний 03В (6,25 %); сахарин (0,3 %); ароматизатор суниці (0,15 %)	Серія 13	<p>Методика 3.</p> <p>Грануляція 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість гранулятора: 200 об/хв - Швидкість ножа: 250 об/хв - Рідина для грануляції: 700 мл - Рідина для грануляції: повідон + сахарин + агент покриття + вода - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °C <p>Грануляція 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість потоку: 550 м³/год/см² - Початкова швидкість насоса: 7 об/хв - Рідина для грануляції: повідон + агент покриття + вода - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) - Температура вхідного повітря: 77 °C - Швидкість насоса: 35 об/хв безперервно - Швидкість потоку в процесі сушіння: 200 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °C <p>Покриття:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - Швидкість потоку: 250 м³/год/см² • - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) • - Температура вхідного повітря: 52 °C • - Швидкість насоса: 4 об/хв безперервно • - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² • - Температура сушіння: 52 °C 	<p>Однорідність кольору: не гомогенний</p> <p>Випробування: Н/О</p> <p>Розчинення: Н/О</p>
---	--------------	--	----------	--	--

Таблиця 4

(продовження): Пілотні серії

Наповнювач	Зв'язувальний агент	Інші допоміжні речовини	Серія	Методика виробництва / умови	Результати
Лактоза 200М (53,0 %) + Емкомпресс® (22,3 %)	Повідон К-30	Опадрі® ІІ червоний 31К (6,25 %); сахарин (0,3 %); ароматизатор суниці (0,15 %)	Серія 14	<p>Методика 3.</p> <p>Грануляція 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість гранулятора: 200 об/хв - Швидкість ножа: 250 об/хв - Рідина для грануляції: 400 мл - Рідина для грануляції: повідон + сахарин + агент покриття + вода - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² - Температура сушіння: 66 °C - Калібрування: після сушіння / сито 1,2 мм / 350 об/хв <p>Грануляція 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість потоку: 550 м³/год/см² - Початкова швидкість насоса: 5 об/хв - Рідина для грануляції: повідон + агент покриття + вода - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) - Температура вхідного повітря: 66 °C - Швидкість насоса: 25-30 об/хв безперервно - Швидкість потоку в процесі сушіння: 200 м³/год/см² - Температура сушіння: 66 °C <p>Покриття:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - Швидкість потоку: 250 м³/год/см² • - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) • - Температура вхідного повітря: 66 (C • - Швидкість насоса: 10-20 об/хв безперервно • - Швидкість потоку в процесі сушіння: 350 м³/год/см² • - Температура сушіння: 66 °C 	<p>Однорідність кольору:</p> <p>Гомогенний</p> <p>Випробування: Н/О</p> <p>Розчинення: - 30 хв, 100 об/хв: 94,2 %</p>

Таблиця 4

(продовження): Пілотні серії

ГаленіК® 800 (51,0 %) + Емкомпресс® (22,3 %)	Повідон К-30	Опадрі® ІІ червоний 31К (6,25 %); сахарин (0,3 %); ароматизатор суниці (0,15 %)	Серія 12	<p>Методика 3.</p> <p>Грануляція 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість гранулятора: 200 об/хв - Швидкість ножа: 250 об/хв - Рідина для грануляції: 500 мл - Рідина для грануляції: повідон + сахарин + агент покриття + вода - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С <p>Грануляція 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість потоку: 550 м³/год/см² - Початкова швидкість насоса: 7 об/хв - Рідина для грануляції: повідон + агент покриття + вода - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) - Температура вхідного повітря: 77 °С - Швидкість насоса: 35 об/хв безперервно - Швидкість потоку в процесі сушіння: 200 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С <p>Покриття:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - Швидкість потоку: 250 м³/год/см² • - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) • - Температура вхідного повітря: 52 °С • - Швидкість насоса: 4 об/хв безперервно • - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² • - Температура сушіння: 52 °С 	<p>Однорідність кольору: Гомогенний</p> <p>Випробування: 107,0 %</p> <p>Розчинення</p> <p>- 30 хв, 75 об/хв: 75,3 %</p> <p>- 30 хв, 100 об/хв: 91,4 %</p>
---	--------------	--	----------	--	---

Таблиця 4

(продовження): Пілотні серії

Наповнювач	Зв'язувальний агент	Інші допоміжні речовини	Серія	Методика виробництва / умови	Результати
ГаленіК® 801 (51,0 %) + Емкомпресс® (22,3 %)	Повідон К-30	Опадрі® ІІ червоний 31К (6,25 %); сахарин (0,3 %); ароматизатор суниці (0,15 %)	Серія 15	<p>Методика 3.</p> <p>Грануляція 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість гранулятора: 200 об/хв - Швидкість ножа: 250 об/хв - Рідина для грануляції: 500 мл - Рідина для грануляції: повідон + сахарин + агент покриття + вода - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С <p>Грануляція 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість потоку: 550 м³/год/см² - Початкова швидкість насоса: 7 об/хв - Рідина для грануляції: повідон + агент покриття + вода - Тиск Розпилення: 2 бар (200 кПа) - Температура вхідного повітря: 77 °С - Швидкість насоса: 35 об/хв безперервно - Швидкість потоку в процесі сушіння: 200 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С <p>Покриття:</p> <ul style="list-style-type: none"> • - Швидкість потоку: 250 м³/год/см² • - Тиск Розпилення: 2 бар (200 кПа) • - Температура вхідного повітря: 52 °С • - Швидкість насоса: 4 об/хв безперервно • - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² • - Температура сушіння: 52 °С 	Однорідність кольору: не гомогенний Випробування: 100,9 % Розчинення: Н/О

Таблиця 4

(продовження): Пілотні серії

ГаленіК® 801 (51,0 %) + Емкомпресс® (22,3 %)	Повідон К-30	Опадрі® ІІ червоний 03В (6,25 %); сахарин (0,3 %); ароматизатор суниці (0,15 %)	Серія 16	<p>Методика 3.</p> <p>Грануляція 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість гранулятора: 200 об/хв - Швидкість ножа: 250 об/хв - Рідина для грануляції: 500 мл - Рідина для грануляції: повідон + сахарин + агент покриття + вода - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С <p>Грануляція 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість потоку: 550 м³/год/см² - Початкова швидкість насоса: 7 об/хв - Рідина для грануляції: повідон + агент покриття + вода - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) - Температура вхідного повітря: 77 °С - Швидкість насоса: 35 об/хв безперервно - Швидкість потоку в процесі сушіння: 200 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С <p>Покриття:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Швидкість потоку: 250 м³/год/см² - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) - Температура вхідного повітря: 52 °С - Швидкість насоса: 4 об/хв безперервно - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² - Температура сушіння: 52 °С 	Однорідність кольору: не забарвлений / не гомогенний Випробування: Н/О Розчинення: Н/О
---	--------------	--	----------	--	--

Таблиця 4

(продовження): Пілотні серії

Наповнювач	Зв'язувальний агент	Інші допоміжні речовини	Серія	Методика виробництва / умови	Результати
ГАЛЕНІК® (51,0 %) Емкомпресс® (22,3 %)	801 + Повідон К-30	АкваПоліш® D червоний (6,25 %); сахарин (0,3 %); ароматизатор суниці (0,15 %)	Серія 17	Методика 3. Грануляція 1: - Швидкість гранулятора: 200 об/хв - Швидкість ножа: 250 об/хв - Рідина для грануляції: 500 мл - Рідина для грануляції: повідон + сахарин + агент покриття + вода - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С Грануляція 2: - Швидкість потоку: 550 м³/год/см² - Початкова швидкість насоса: 7 об/хв - Рідина для грануляції: повідон + агент покриття + вода - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) - Температура вхідного повітря: 77 °С - Швидкість насоса: 35 об/хв безперервно - Швидкість потоку в процесі сушіння: 200 м³/год/см² - Температура сушіння: 77 °С Покриття: • - Швидкість потоку: 250 м³/год/см² • - Тиск розпилення: 2 бар (200 кПа) • - Температура вхідного повітря: 52 °С • - Швидкість насоса: 4 об/хв безперервно • - Швидкість потоку в процесі сушіння: 250 м³/год/см² • - Температура сушіння: 52 °С	Однорідність кольору: не забарвлений / не гомогенний Випробування: НП Розчинення: НП

Переглядаючи результати в табл. 4, можна сказати, що:

- 5 ➤ Зміна методики додавання агента покриття дає різні результати однорідності кольору гранул: розподіл агента покриття між двома стадіями грануляції і кінцевою стадією нанесення покриття дає кращу однорідність кольору гранул, ніж додавання його повністю на кінцевій стадії нанесення покриття;
- 10 ➤ При зміні швидкості вхідного потоку повітря і швидкості рідинного насоса з безперервної на постадійне збільшення, результати аналізу гранул покращуються (серії Серія 3 проти Серії 4);
- При додаванні рідини для грануляції до стадії грануляції (початкова швидкість насоса),

результати аналізу збільшуються (серії Серія 3 проти Серії 5; серії Серія 4 проти Серії 6);

➤ При використанні гранулятора з високим зсувом для грануляції 1 результати аналізу значно збільшуються (серії Серія 6 проти Серії 7);

5 ➤ При збільшенні кількості рідини для грануляції, доданої перед початком стадії грануляції, результати аналізу покращуються, але розподіл розміру гранул є менш однорідним;

➤ При збільшенні кількості лактози в рецептурі Розчинення покращується (Серія 7 проти Серії 10 і Серії 11);

➤ Використання ГаленіК® 800 замість лактози дає повільніше розчинення, але більший розмір частинок гранул;

10 ➤ При збільшенні швидкості аналізу розчинення покращується розчинення композиції, що містить ГАЛЕНІК® 800;

➤ Серії Опадрі® 31K продемонстрували краще забарвлення і однорідність кольору, ніж серії Опадрі® 03B (Серія 15 проти Серії 16);

15 ➤ Калібрування висушених гранул після грануляції 1 дає більш гомогенний розподіл гранули (візуально) (Серія 14);

➤ При зниженні температури вхідного повітря в ході всього процесу колір гранул покращується з точки зору інтенсивності та однорідності (Серія 14).

Висновок

20 З перевірених композицій рецептура, що відповідає Серії 14, продемонструвала кращі результати. Вона демонструє придатний і гомогенний розмір гранул, а також належні профілі аналізу і розчинення. В ході грануляції 2 температура продукту повинна знаходитися між 34 і 36 °C, і в ході нанесення покриття температура продукту повинна становити приблизно 38 °C, що дозволяє уникнути прилипання гранул до стінок сушарки з псевдозрідженим шаром і покращує однорідність гранул.

25 Для того, щоб одержати належну однорідність кольору, додавання агента покриття переважно розділяти між грануляцією і нанесенням покриття.

БІБЛІОГРАФІЯ

- Handbook of pharmaceutical excipients, 4th edition, American Pharmaceutical Association, 2003

- European Pharmacopoeia, 6th Edition, 2008, Strasbourg

30 - The United States Pharmacopoeia 31, The National Formulary 26, 2008, Rockville

КОРОТКИЙ ОПИС

Попередня розробка була виконана з метою здійснення оцінки найбільш придатних допоміжних речовин. Далі відібрані допоміжні речовини використовували для розробки композиції грануляту езілкарбазепіну ацетату в пілотному масштабі.

35 Наповнювачі, які використовували в попередній розробці: Авіцель® PH102, Емкомпресс®, Лактоза 200М, ГаленіК® 800, Лактоза 80М. Їх поєднували із зв'язувальними агентами (натрію альгінат, крохмаль 1500, ксантанова камедь, ГПМЦ, ПЕГ 6000, Повідон К-30, Ойдрагіт® RL PO). На базі розміру частинок (чим більше, тим краще) були вибрані серії, що містять як головну допоміжну речовину лактозу (200М і 80М), Емкомпресс® і ГаленіК®, і як зв'язувальні агенти ксантанову камедь, ГПМЦ, альгінат натрію і повідон К-30. Вказані допоміжні речовини перевіряли з езілкарбазепіну ацетатом, і всі вони демонстрували належні результати з точки зору розміру частинок.

40 Лактозу 200М, Емкомпресс® і ГаленіК® 800/801 використовували як головні допоміжні речовини. Повідон К-30 використовували як зв'язувальний агент. Перевіряли декілька кольорів/категорій Опадрі, а також параметри його додавання. Також досліджували використання міксеру з високим зсувом для першої грануляції. Наступні параметри досліджували:

Грануляція 1 - швидкість гранулятора; швидкість ножа; рідина для грануляції; склад рідини для грануляції; швидкість потоку в процесі сушіння; температура сушіння;

50 Грануляція 2 - швидкість потоку; початкова швидкість насоса; склад рідини для грануляції; тиск розпилення; температура вхідного повітря; швидкість насоса і частота; швидкість потоку в процесі сушіння; температура сушіння;

Нанесення покриття - швидкість потоку; тиск розпилення; температура вхідного повітря; швидкість насоса; швидкість потоку в процесі сушіння; температура сушіння.

55 Зроблені наступні висновки:

- При збільшенні кількості агента покриття однорідність кольору не покращувалася;

- При зміні методики додавання агента покриття, результати однорідності кольору гранули були різними: розподіл агента покриття між двома стадіями грануляції і кінцевою стадією нанесення покриття давав кращу однорідність кольору гранул, ніж додавання його повністю на кінцевій стадії нанесення покриття;

- При зміні швидкості вхідного потоку повітря і швидкості рідинного насоса з безперервної до поетапного збільшення, результати аналізу гранул покращувалися;

- При додаванні рідини для грануляції до стадії грануляції (початкова швидкість насоса), результати аналізу збільшуються;

5 - При використанні гранулятора з високим зсувом для грануляції 1 результати аналізу значно збільшуються;

- При збільшенні кількості рідини для грануляції, доданої перед початком стадії грануляції, результати аналізу покращуються, але розподіл розміру гранул є менш однорідним;

- Додавання дезінтегранта до композиції не покращувало значною мірою розчинення;

10 - Збільшення кількості лактози в рецептурі покращувало розчинення;

- Використання ГаленіК® 800/801 замість лактози давало повільніше розчинення, але більший розмір частинок гранул;

- При збільшенні швидкості обертання лопатей апарату для аналізу розчинення покращувалася розчинність композиції, що містить ГаленіК® 800/801.

15 Приклад 2 - Порівняння розміру гранул за винаходом з розміром гранул для таблеток

Серії 18 і 19 представляють композиції гранули, одержані згідно винаходу. Серія 20 демонструє характерний розподіл гранул композиції, яка може бути використана у виробництві таблеток.

Таблиця 5

Серія 18

20

Розмір гранул (мм)	% грануляту	% акумуляованого грануляту
0	0,0	0,0
63	0,0	0,0
90	2,5	2,5
180	6,9	9,4
250	30,4	39,8
420	52,4	92,3
520	7,4	99,7
710	0,3	100,0
ВСЬОГО	100,0	

d10	250
d50	420
d90	420

Серія 19

Розмір гранул (мм)	% грануляту	% акумуляованого грануляту
0	0,0	0,0
63	0,0	0,0
90	2,4	2,5
180	3,1	5,6
250	35,3	40,9
420	53,30	94,2
520	5,8	100,0
710	0,0	100,0
ВСЬОГО	100,0	

d10	250
d50	420
d90	420

Серія 20 – Гранули таблеток

Розмір гранул (мм)	% грануляту	% акумуляованого грануляту
0	1,0	1,0
63	2,0	3,0
90	11,0	14,0
180	16,0	30,0
250	21,0	51,0
420	32,0	83,0
520	15,0	98,0
710	3,0	101,0
ВСЬОГО	101,0	

d10	90
d50	250
d90	520

Графічне представлення розподілу розміру гранул вказаних серій показано на фіг. 3.

Приклад 3 - Додаткові дані у зв'язку з гранулами за винаходом, в порівнянні з гранулами таблеток

Серія лабораторного масштабу 700 саше була вироблена з використанням такої ж рецептури гранул для перорального застосування, як викладено вище (Серія 19).

Виробничий процес для способу грануляції для таблеток:

- 1- Змішують повідон з водою очищеною до повного розчинення, потім додають сахарин і частину Опадрі і перемішують до утворення гомогенної суспензії (рідина для грануляції);
- 2- Змішують інші компоненти в грануляторі лабораторного міксера;
- 3- Додають рідину для грануляції і гранулюють в грануляторі лабораторного міксера; і
- 4- Сушать гранули в сушарці з псевдозрідженим шаром.

Дану серію (Серія 21) далі порівнювали із серією, виробленою з використанням способу за винаходом (Серія 19). Були одержані наступні результати:

Серія 19		Серія 21
Зовнішній вигляд		Гранули і порошок з негомогенним забарвленням
D ₀		0,67
D ₁₂₅₀		0,75
Індекс Хауснера		1,07
Коефіцієнт пресованості		9,60
Швидкість потоку (г/с)		6,5
Кут природного відкосу (°)		31,8
Розподіл розміру частинок (мкм)	d(0.1)	133,4
	d(0.5)	636,8
	d(0.9)	1292,5
	d(0.95)	1493,8
Розчинення (%)		89,5

Аналіз результатів показує, що зовнішній вигляд двох серій є дуже відмінним. Серія 19 сприймається як червоні гранули з гомогенним забарвленням, тоді як Серія 21 сприймається як гранули і порошок, які, в залежності від частинки, забарвлені в колір від білого до червоного.

Для значень густини, індексу Хауснера та коефіцієнту пресованості, жодних відмінностей не було знайдено між серіями. Швидкість потоку і кут природного відкосу кращі для Серії 19, яка показує покращену сипкість по відношенню до гранул для таблеток.

Розподіл розміру частинок є дуже відмінним між двома серіями. Серія 19 демонструє вузький розподіл (480,5 мкм між крайніми значеннями), в порівнянні із Серією 21 (1360,4 мкм між крайніми значеннями). Як наголошується вище, Серія 19 сприймається як гранули, і Серія 21 сприймається як суміш порошку з гранулами різного розміру.

У короткому описі, деякі з переваг серії способу за винаходом (Серія 19) понад типовою серією (Серія 21) способу грануляції для таблеток являють собою:

- виробництво гранул з гомогенним забарвленням;

- вужчий розподіл розміру частинок;
- кращу сипкість.

Експериментальні протоколи

Нижче описані протоколи для вимірювання розчинення, швидкості потоку та очевидного об'єму гранул.

Протокол вимірювання очевидного об'єму

ОБЛАДНАННЯ (Див. Фіг. 4)

- Erweka SVW

- хімічна склянка місткістю 250 мл з діленнями 2 мл

методика

Виконують наступну методику у трьох повтореннях з використанням обладнання, показаного на Фіг. 4:

1. Перемикають на обладнання Erweka SVW.

2. Зважують зразок приблизно 100 г, реєструють значення (визначення очевидного об'єму) і вміщують зразок до хімічної склянки за допомогою лійки. У разі неможливості вмістити 100,0 г зразка до склянки, вибирають зразок, очевидний об'єм якого знаходиться між 50 і 250 мл, і реєструють масу.

3. Вимірюють початковий об'єм (V_0 – насипний об'єм, мл) і реєструють значення.

4. Встановлюють програму кількості ударів Erweka SVW на 10 і натискають START.

5. Вимірюють об'єм після 10 ударів (V_{10} , мл) і реєструють значення.

6. Натискають RESET, встановлюють програму кількості ударів Erweka SVW на 490 і натискають START.

7. Вимірюють об'єм після 500 ударів (V_{500} , мл) і реєструють значення.

8. Натискають RESET, встановлюють програму кількості ударів Erweka SVW на 750 і натискають START.

9. Вимірюють об'єм після 1250 ударів (V_{1250} - ущільнений об'єм, мл) і реєструють значення.

10. Якщо різниця між V_{500} і V_{1250} становить більш ніж 2 мл, здійснюють додатково 1250 ударів і реєструють значення (V_{2500} - ущільнений об'єм v , мл).

Обчислення

На базі попередньо одержаних результатів здійснюють наступні обчислення:

Щільність (г/мл)	Ємність ущільнення (мл)	Індекс здатності до стискування (%)	Індекс Хауснера	Коефіцієнт пресованості
$D_0 = \frac{m}{V_0}$	$D_0 = \frac{m}{V_0}$	$D_0 = \frac{m}{V_0}$	$\text{Інд.Хаус.} = \frac{D_{500}}{D_{10}} * 100$	$\text{Коеф.прес.} = \frac{D_{500} - D_0}{D_{500}} * 100$
$D_{10} = \frac{m}{V_{10}}$				
$D_{500} = \frac{m}{V_{500}}$				
$D_{1250} = \frac{m}{V_{1250}}$				
$D_{2500} = \frac{m}{V_{2500}}$				

D_0 - Очевидна щільність

D_{10} - Щільність після 10 ударів

D_{500} - Щільність після 500 ударів

D_{1250} - Набивна щільність

D_{2500} - Набивна щільність

Протокол для вимірювання швидкості потоку

ОБЛАДНАННЯ

- Pharma TestTM - PTG

- Лійка з вимірами, показаними на Фіг. 5, см.

- Штатив для лійки

- Аркуш міліметрового паперу
- Хронометр
- Штангенциркуль

визначення ЗА МЕТОДОМ випробування pharma

5 1. Вмикають Pharma Test™ – обладнання PTG і вибирають програму 1.

2. Розміщують лійку в пристрої.

3. Зважують зразки 100,0 г, реєструють масу та вміщують їх до лійки. Якщо 100 г зразка займають більше місця, ніж місткість лійки, зважують менший зразок і реєструють масу.

4. Натискають START.

10 5. Реєструють значення часу швидкості потоку (t) в (с) і кут природного відкосу (α) у градусах (°).

6. Вміщують порошок до лійки знову і виконують методику ще двічі. Обчислюють середні значення маси, часу висипання і кута природного відкосу та реєструють їх.

Визначення способом ЛІЙКИ, описаним У ЄВРОП. ФАРМ.

15 Виконують методику, описану нижче, у трьох повтореннях:

1. Розміщують лійку в штативі на висоті 7 см.

2. Розміщують під лійкою аркуш міліметрового паперу або інший пристрій, який дозволяє правильне визначення основи утвореного конуса порошку (приклад: чашка Петрі на вершині лабораторної склянки).

20 3. Вміщують 100 г зразка до лійки і блокують вихід порошку. Реєструють масу зразка. Якщо 100 г зразка займають більше місця, ніж місткість лійки, зважують менший зразок і реєструють масу.

4. Усувають перешкоду для виходу порошку і дозволяють порошку падати на міліметровий папір. Реєструють час повного спорожнення лійки від порошку (t) в секундах (с).

25 5. Конус порошку утворений, окреслюють основу конуса ручкою і вимірюють її діаметр (d) в см. Реєструють значення.

6. Вимірюють висоту конуса (см), з використанням штангенциркуля лінійки і реєструють значення.

30 7. На базі попередніх результатів обчислюють швидкість потоку і кут природного відкосу з використанням наступних формул:

$$\text{Швидкість потоку}_{(r/c)} = \frac{m}{t} \quad \text{Кут відкосу} = \text{Arctg}\left(\frac{h}{r}\right)$$

- h - висота конуса;

- r - радіус основи конуса (d/2).

35 8. Повторюють ще двічі попередні стадії, обчислюють середні значення та реєструють їх.

Протокол вимірювання розчинення езікарбазепіну ацетату із композиції

МЕТОДИКА

Обертальний апарат з лопатями (апарат 2; розділ 2.9.3 Європ. Фарм. і розділ <711> Фарм. США)

- Середовище для розчинення	HCl 0,01 моль/л
- Об'єм	1000 мл (±1 %)
- Температура	37,0 ± 0,5 °C
- Швидкість мішалки	100 ± 4 об/хв
- Тривалість випробування	30 хвилин

40

ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ТЕХНІКА

Обернено-фазова ВЕРХ - УФ-детектор

Елюент А	Ультраочищена вода MilliQPlus, профільтована крізь мембрану з розміром отворів 0,45 мкм
Елюент В	Ацетонітрil категорії "для ВЕРХ"
Колонка	Merck chromolith RP-18E, 100-4,6 мм або еквівалентна
Швидкість потоку	1,0 мл/хв
Детектування	250 нм
Об'єм ін'єкції	20 мкл
Температура колонки	30 °C
Рухома фаза	ізократична; елюент А/елюент В (70:30) (об/об)

Приклад 4 - Стабільність композицій гранул

Композиції гранули відповідно до винаходу були перевірені щодо стабільності.

Стабільність Серій 18 і 19, описаних вище, була перевірена як в саше, так і за межами саше.

5 Саше перевіряли при 25 °C/60 % відносної вологості через 0, 3, 6, 9 і 12 місяців. Саше також перевіряли при 40 °C /75 % відносної вологості через 0, 3 і 6 місяців. Гранули продемонстрували задовільну стабільність з точки зору фотостабільності, рівні домішки і результати аналізу АФІ.

Приклад 5 - Однорідність кольору композицій гранул

10 Якщо гранули містять барвник, даний барвник може розподілятися в композиції таким чином, що гранули мають однорідне забарвлення на поперечному розрізі.

Таке однорідне забарвлення дозволяє оцінку того, чи здійснений застосовуваний спосіб одержання гранули правильно. Таким чином, будь-які проблеми в способі виробництва можуть бути ідентифіковані відносно легко і швидко.

15 Гранули також можуть мати однорідне забарвлення в цілому, таким чином, що кожна гранула має істотною мірою такий же колір, що й інші гранули.

Таке однорідне забарвлення знову дозволяє швидко і легку оцінку способу виробництва. Якщо не всі гранули мають однорідний колір, це може вказувати на проблему у способі виробництва.

20 Також показано, що гранули, які мають однорідне забарвлення від однієї гранули до іншої, краще сприймаються суб'єктом і є емпіричною мірою якості продукту. Це означає, що гранули, ймовірно, будуть більш прийнятними для суб'єкта, що може сприяти комплайенсу пацієнта.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

25

1. Тверда фармацевтична композиція, де композиція містить езлікарбазепіну ацетат і одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, де композиція існує у формі гранул, де розмір частинок як мінімум 90 % гранул композиції становить 1200 мкм або менше і де розмір частинок як мінімум 90 % гранул композиції становить 180 мкм або більше, та/або де розмір частинок як мінімум 50 % гранул композиції становить 420 мкм або більше, і де розмір частинок гранул визначають з використанням просіювання.

30

2. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що розмір частинок як мінімум 90 % гранул композиції становить 200 мкм або більше.

35

3. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що розмір частинок як мінімум 90 % гранул композиції становить 800 мкм або менше.

4. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що розмір частинок як мінімум 90 % гранул композиції становить 500 мкм або менше.

40

5. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що розмір частинок як мінімум 90 % гранул композиції становить 250 мкм або більше і розмір частинок як мінімум 90 % гранул композиції становить 550 мкм або менше.

6. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що розмір частинок як мінімум 80 % гранул композиції знаходиться в межах інтервалу 1000 мкм.

7. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що розмір частинок як мінімум 80 % гранул композиції знаходиться в межах інтервалу 600 мкм.

45

8. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що розмір частинок як мінімум 80 % гранул композиції знаходиться в межах інтервалу 300 мкм.

9. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що розмір частинок як мінімум 80 % гранул композиції знаходиться в межах інтервалу 200 мкм.

50

10. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 5 % до приблизно 85 % мас. езлікарбазепіну ацетату.

11. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 7 % до приблизно 70 % мас. езлікарбазепіну ацетату.

12. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 10 % до приблизно 50 % мас. езлікарбазепіну ацетату.

55

13. Композиція за будь-яким з пунктів 1-11, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 5 % до приблизно 15 % мас. езлікарбазепіну ацетату.

14. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 15 % до приблизно 95 % мас. матеріалу наповнювача.

60

15. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 30 % до приблизно 90 % мас. матеріалу наповнювача.

16. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 50 % до приблизно 80 % мас. матеріалу наповнювача.
17. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 70 % до приблизно 80 % мас. матеріалу наповнювача.
- 5 18. Композиція за будь-яким з пунктів 14-17, яка **відрізняється** тим, що матеріал наповнювача вибраний із одного або більше з лактози, двоосновного кальцію фосфату дигідрату та ізомальту.
19. Композиція за п. 18, яка **відрізняється** тим, що матеріал наповнювача являє собою: лактозу і двоосновний кальцію фосфату дигідрат або ізомальт і двоосновний кальцію фосфату дигідрат,
- 10 або лактозу та ізомальт.
20. Композиція за п. 19, яка **відрізняється** тим, що матеріал наповнювача являє собою: лактозу і двоосновний кальцію фосфату дигідрат.
21. Композиція за будь-яким з пп. 18-20, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 5 % до приблизно 80 % мас. лактози.
- 15 22. Композиція за п. 21, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 15 % до приблизно 75 % мас. лактози.
23. Композиція за п. 22, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 40 % до приблизно 60 % мас. лактози.
24. Композиція за будь-яким з пп. 18-23, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 15 % до приблизно 50 % мас. двоосновного кальцію фосфату дигідрату.
- 20 25. Композиція за п. 24, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 15 % до приблизно 30 % мас. двоосновного кальцію фосфату дигідрату.
26. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 2 % до приблизно 15 % мас. зв'язувального агента.
- 25 27. Композиція за п. 26, яка **відрізняється** тим, що зв'язувальний агент вибраний із ксантанової камеді, ГПМЦ, крохмалю, альгілату натрію і повідону.
28. Композиція за п. 27, яка **відрізняється** тим, що зв'язувальний агент являє собою повідон.
29. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що композиція додатково містить барвник, і де гранули мають гомогенне забарвлення на поперечному розрізі.
- 30 30. Композиція за п. 29, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 1 % до приблизно 20 % мас. барвника.
31. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що композиція додатково містить ароматизатор.
32. Композиція за п. 31, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 0,05 % до приблизно 5 % мас. ароматизатора.
- 35 33. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що додатково містить підсолоджувач.
34. Композиція за п. 33, яка **відрізняється** тим, що додатково містить від приблизно 0,1 % до приблизно 10 % мас. підсолоджувача.
- 40 35. Композиція за п. 33 або 34, яка **відрізняється** тим, що підсолоджувач вибраний із калію ацесульфаму, аспартаму, сахарози, цукралози, натрію сахарину, цукру, глюкози, фруктози, маніту і ксиліту.
36. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить від приблизно 5 % до приблизно 15 % мас. езікарбазепіну ацетату, від приблизно 70 % до приблизно 80 % мас. матеріалу наповнювача, від приблизно 2 % до приблизно 15 % мас. повідону і від приблизно 1 % до приблизно 10 % мас. барвника, де матеріал наповнювача включає лактозу і двоосновний кальцію фосфату дигідрат, де композиція містить від приблизно 40 % до приблизно 60 % мас. лактози і від приблизно 15 % до приблизно 30 % мас. двоосновного кальцію фосфату дигідрату, і де гранули мають гомогенне забарвлення на поперечному розрізі.
- 50 37. Спосіб виробництва гранульованої композиції, яка містить фармацевтично активний агент, де спосіб включає:
 - (1) грануляцію суміші, що включає фармацевтично активний агент та одну або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин, з використанням першої рідини для грануляції;
 - 55 (2) сушіння гранул, утворених в (1);
 - (3) необов'язково, калібрування розміру гранул, одержаних в (2);
 - (4) грануляцію гранул, одержаних в п. (2) або (3), з використанням другої рідини для грануляції;
 - (5) сушіння гранул, утворених в (4);
 - (6) покриття гранул, одержаних в (5), з використанням рідини покриття; і
 - 60 (7) сушіння гранул з покриттям, одержаних в (6),

де розмір частинок як мінімум 90 % гранул композиції становить 1200 мкм або менше і де розмір частинок як мінімум 90 % одержаних гранул з покриттям становить 180 мкм або більше та/або де розмір частинок як мінімум 50 % одержаних гранул з покриттям становить 420 мкм або більше, і де розмір частинок гранул визначають з використанням просіювання.

- 5 38. Спосіб за п. 37, який **відрізняється** тим, що грануляція в (1) відбувається у грануляторі з високим зсувом.
39. Спосіб за будь-яким з пп. 37-38, який **відрізняється** тим, що грануляція в (1) і сушіння гранул в (2) відбуваються в сушарці з псевдозрідженим шаром.
- 10 40. Спосіб за будь-яким з пп. 37-39, який **відрізняється** тим, що сушіння гранул в (1) відбувається в сушарці з псевдозрідженим шаром.
41. Спосіб за будь-яким з пп. 37-40, який **відрізняється** тим, що (4) здійснюють в сушарці з псевдозрідженим шаром.
42. Спосіб за будь-яким з пп. 37-41, який **відрізняється** тим, що (6) здійснюють в сушарці з псевдозрідженим шаром.
- 15 43. Спосіб за будь-яким з пп. 37-42, який **відрізняється** тим, що перша рідина для грануляції, друга рідина для грануляції і рідина покриття містять барвник.
44. Спосіб за будь-яким з пп. 37-43, який **відрізняється** тим, що сушіння гранул на одній або більше стадіях включає сушіння гранул доти, поки відносна вологість гранул не буде становити менше приблизно 3 %.
- 20 45. Спосіб за будь-яким з пп. 37-44, який **відрізняється** тим, що перша і друга рідини для грануляції являють собою водні розчини, що містять зв'язувальний агент, вибраний із ксантанової камеді, ГПМЦ, крохмалю, альгінату натрію і повідону.
46. Спосіб за будь-яким з пп. 37-45, який **відрізняється** тим, що перша і друга рідини для грануляції являють собою водні розчини, що містять повідон.
- 25 47. Спосіб за будь-яким з пп. 37-46, який **відрізняється** тим, що, якщо сушіння на кожній стадії здійснюється в сушарці з псевдозрідженим шаром, то сушіння гранул на кожній стадії має місце у вхідному повітрі при температурі гранул від приблизно 50 °C до приблизно 80 °C.
48. Спосіб за будь-яким з пп. 39-47, який **відрізняється** тим, що сушіння гранул на кожній стадії відбувається при швидкості повітряного потоку від приблизно 20 % до приблизно 90 % від
- 30 максимальної ємності сушарки з псевдозрідженим шаром.
49. Спосіб за будь-яким з пп. 39-48, який **відрізняється** тим, що сушіння гранул на кожній стадії відбувається при швидкості повітряного потоку від приблизно 20 % до приблизно 50 % від максимальної ємності сушарки з псевдозрідженим шаром.
50. Спосіб за будь-яким з пп. 37-49, який **відрізняється** тим, що першу і другу рідини для
- 35 грануляції додають до початку відповідних стадій грануляції.
51. Спосіб за будь-яким з пп. 37-50, який **відрізняється** тим, що швидкість введення першої і другої рідин для грануляції збільшується з часом.
52. Спосіб за будь-яким з пп. 39-51, який **відрізняється** тим, що, якщо сушарку з
- 40 псевдозрідженим шаром використовують для здійснення (1), (4) і (6), то швидкість введення першої і другої рідин для грануляції та рідини покриття становить від приблизно 0,02 % до приблизно 1 % від загального об'єму сушарки з псевдозрідженим шаром/хвилину.
53. Спосіб за будь-яким з пп. 39-52, який **відрізняється** тим, що, якщо сушарку з
- псевдозрідженим шаром використовують для здійснення (1), (4) і (6), то використовують повітря для транспорту першої і другої рідин для грануляції та рідини покриття до сушарки з
- 45 псевдозрідженим шаром.
54. Спосіб за п. 53, який **відрізняється** тим, що тиск повітря для транспорту становить від приблизно 0,1 бар (10 кПа) до приблизно 6 бар (600 кПа).
55. Спосіб за будь-яким з пп. 37-54, який **відрізняється** тим, що швидкість потоку повітря в ході
- грануляції або нанесення покриття збільшують постадійним чином з часом.
- 50 56. Спосіб за будь-яким з пп. 37-55, який **відрізняється** тим, що, якщо сушарку з псевдозрідженим шаром використовують для здійснення (4), то швидкість повітряного потоку в
- ході грануляції становить від приблизно 10 % до приблизно 100 % від максимальної ємності сушарки з псевдозрідженим шаром.
57. Спосіб за будь-яким з пп. 37-56, який **відрізняється** тим, що, якщо сушарку з
- 55 псевдозрідженим шаром використовують для здійснення (1), (4) і (6), то температура вхідного потоку повітря в сушарці з псевдозрідженим шаром в ході грануляції або нанесення покриття становить від приблизно 30 °C до приблизно 80 °C.
58. Спосіб за будь-яким з пп. 37-57, який **відрізняється** тим, що температура суміші в ході грануляції в (1) та/або гранул в (4) або (6) становить від приблизно 10 °C до приблизно 70 °C.

59. Спосіб за будь-яким з пп. 37-58, який **відрізняється** тим, що (3) включає просіювання гранул, одержаних в (2), з метою гарантування того, що розмір частинок становить приблизно 2 мм або менше.

5 60. Спосіб за п. 59, який **відрізняється** тим, що здійснюють просіювання гранул, щоб гарантувати, що розмір частинок становить приблизно 0,8 мм або менше.

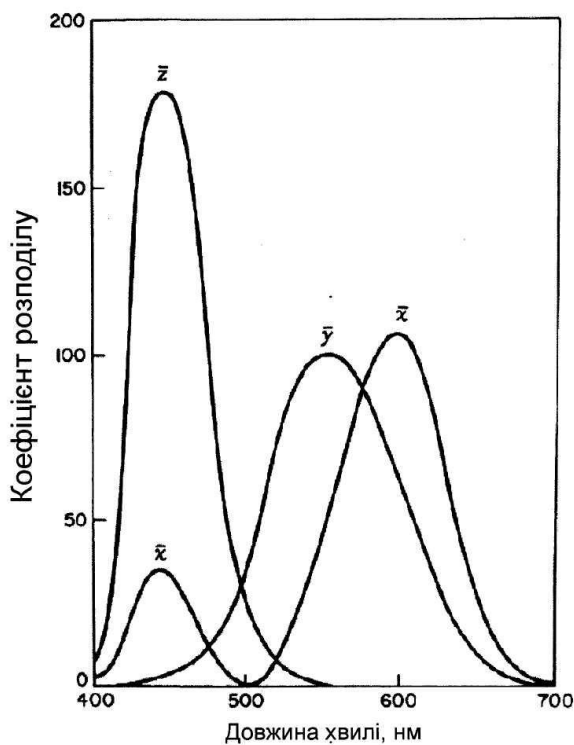
61. Гранульована композиція, яка **відрізняється** тим, що одержана за способом за будь-яким з пп. 37-60, де розмір частинок як мінімум 90 % гранул композиції становить 1200 мкм або менше і де розмір частинок як мінімум 90 % одержаних гранул з покриттям становить 180 мкм або більше, та/або де розмір частинок як мінімум 50 % одержаних гранул з покриттям становить 420 мкм або більше, і де розмір частинок гранул визначають з використанням просіювання.

10 62. Застосування композиції за будь-яким з пп. 1-36 і 61 в терапії.

63. Застосування композиції за будь-яким з пп. 1-36 і 61 для виготовлення лікарського засобу для лікування або профілактики розладу, вибраного з епілепсії, невропатичного болю, мігрені, фіброміалгії та емоційних розладів.

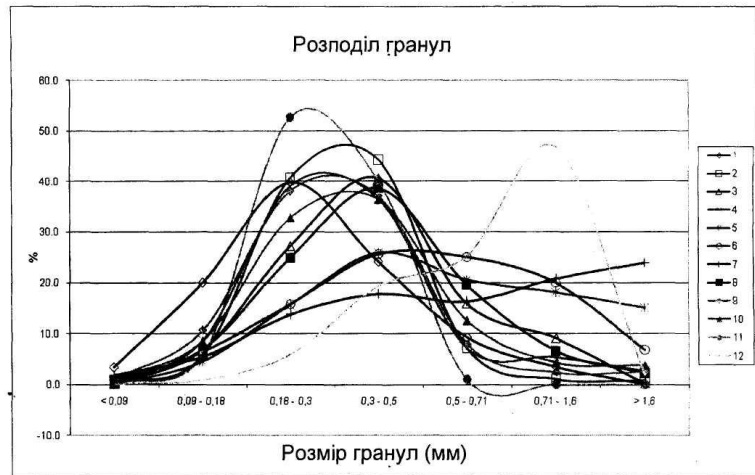
15 64. Застосування композиції за п. 63, яке **відрізняється** тим, що невропатичний біль вибраний з тригемінальної невралгії, фантомного болю, діабетичної невропатії і постгерпетичної невралгії.

65. Застосування композиції за п. 63, яке **відрізняється** тим, що емоційний розлад вибраний з біполярних розладів.

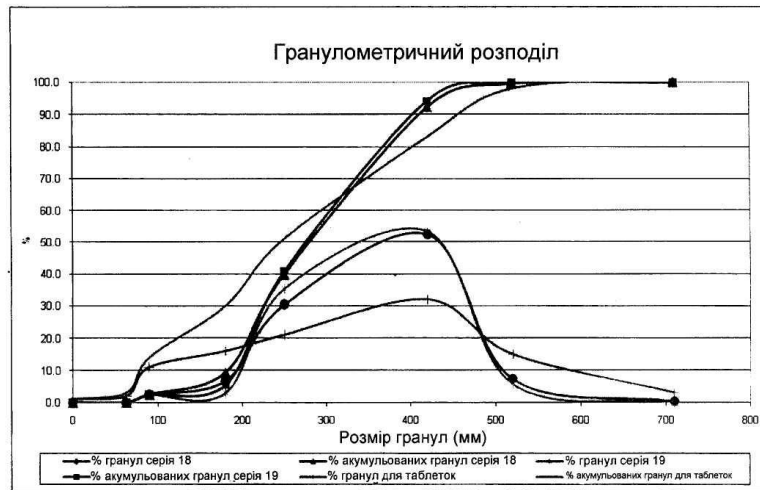


Коефіцієнт розподілу від 400 до 700 нм

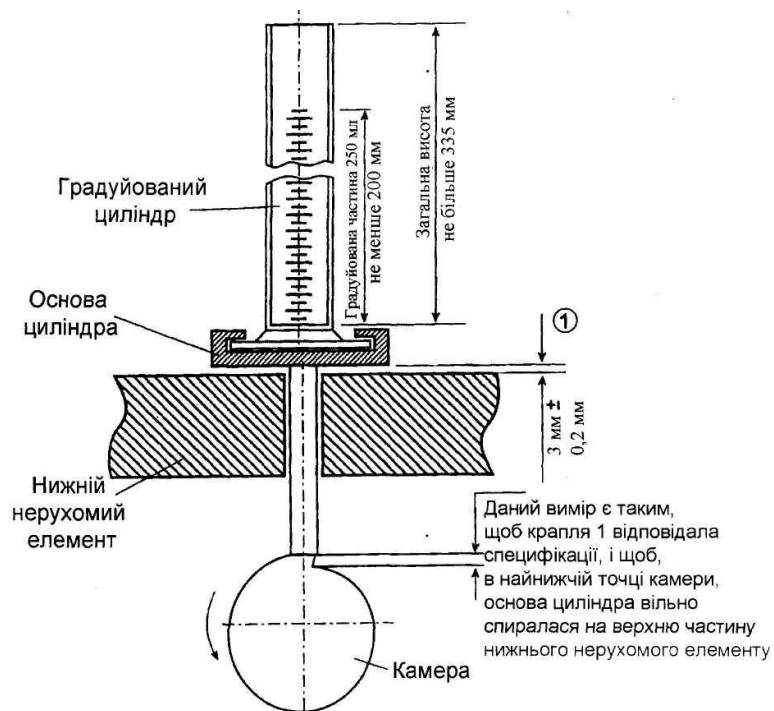
Фіг. 1



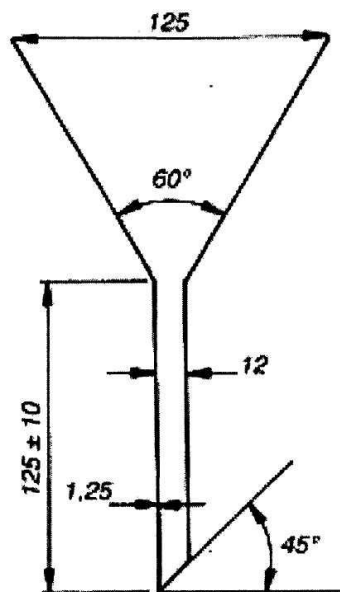
Фіг. 2



Фіг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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