



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97524 (13) C2

(51) МПК

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ ПРОТИСУДОМНОЇ ДІЇ ТОПІРАМАТУ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК ТА ЙОГО КРИСТАЛІЧНИЙ СКЛАД

1

2

(21) а200913365

(22) 22.12.2009

(24) 27.02.2012

(46) 27.02.2012, Бюл.№ 4, 2012 р.

(72) ШТЕЙНГАРТ МАРК ВОЛЬФОВИЧ, ПРИХОДЬ-
КО РОМАН МИКОЛАЙОВИЧ

(73) ТРИКОЛІЧ ОЛЕКСАНДР ВОЛОДИМИРОВИЧ

(56) RU 2007119679 A, 10.12.2008

WO 2006/097946 A1, 21.09.2006

WO 2004/054547 A1, 01.07.2004

JP 2008280345 A, 20.11.2008

(57) 1. Лікарський препарат протисудомної дії топірамату у формі таблеток, який містить топірамат у терапевтично прийнятих дозах, целюлозу мікрокристалічну, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, натрію крохмалю гліколят, магнію стеарат, який **відрізняється** тим, що додатково містить лактозу, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк при наступних співвідношеннях в таблетці-ядрі, мас. %:

топірамат	25-34,5
целюлоза мікрокристалічна	36,9-30,9
лактоза	16,5-20,11
крохмаль кукурудзяний прежелатинізований	8,9-10,0
натрію крохмалю гліколят	3,40-4,14
коповідон	2,7-3,20
тальк	2,10-2,83
кремнію діоксид колоїдний безводний	0,5-0,69
магнію стеарат	0,4-0,55,

причому на таблетку-ядро нанесене плівкове покриття.

2. Лікарський препарат за п. 1, який **відрізняється** тим, що використовується мікрокристалічна целюлоза марки 101.

3. Кристалічний склад лікарського препарату протисудомної дії топірамату у формі таблеток за п. 1

Таблетки топірамату					
2θ	θ	d, Å	I	Io=I/I _{max} *100	
9,40	4,70	9,40340	1360	30,91	топ
12,20	6,10	7,25081	608	13,82	топ
12,50	6,25	7,07746	592	13,45	лактоза

13,00	6,50	6,80635	592	13,45	топ
14,50	7,25	6,10544	640	14,55	топ
15,40	7,70	5,75060	3840	87,27	топ
16,20	8,10	5,46837	640	14,55	топ+лактоза
17,30	8,65	5,12307	1680	38,18	топ+лактоза
19,10	9,55	4,64414	1120	25,45	топ+лактоза
20,00	10,00	4,43714	4400	100,00	лактоза
20,90	0,45	4,24805	3360	76,36	топ+лактоза
21,20	0,60	4,18861	1140	25,91	лактоза
22,30	11,15	3,98442	720	16,36	топ
22,80	11,40	3,89816	1160	26,36	лактоза
23,80	11,90	3,73659	520	11,82	топ+лактоза
24,40	12,20	3,64605	720	16,36	топ
26,00	13,00	3,42519	720	16,36	лактоза
27,50	13,75	3,24168	272	6,18	топ+лактоза
28,70	14,35	3,10881	784	17,82	лактоза
29,50	14,75	3,02630	720	16,36	топ
33,00	16,50	2,71288	464	10,55	топ
37,00	18,50	2,42827	224	5,09	лактоза
37,70	18,85	2,38477	400	9,09	лактоза
38,50	19,25	2,33704	352	8,00	лактоза

причому кристалічний склад визначений при використанні випромінювання 1,5405 Å.

4. Кристалічний склад за п. 3, який **відрізняється** тим, що субстанція топірамату має наступну кристалічну структуру

Топірамат, субстанція					
2θ	θ	d, Å	I	Io=I/I _{max} *100	
9,20	4,60	9,61236	4420	50,23	
12,10	6,05	7,31430	1960	22,27	
13,00	6,50	6,80988	3120	35,45	
14,60	7,30	6,06700	640	7,27	
15,20	7,60	5,82883	7760	88,18	
16,10	8,05	5,50497	1800	20,45	
17,20	8,60	5,15531	3080	35,00	
18,40	9,20	4,82171	440	5,00	
20,00	10,00	4,43944	3280	37,27	
20,90	10,45	4,25026	8800	100,00	
22,20	11,10	4,00422	480	5,45	
23,30	11,65	3,81761	240	2,73	
24,60	12,30	3,61874	2700	30,68	
25,90	12,95	3,43997	1400	15,91	
27,20	13,60	3,27845	360	4,09	
27,60	13,80	3,23183	280	3,18	

(13) C2

(11) 97524

(19) UA

27,90	13,95	3,19776	260	2,95
28,80	14,40	3,09985	80	0,91
29,40	14,70	3,03794	920	10,45
29,90	14,95	2,98826	160	1,82
30,70	15,35	2,91219	400	4,55
32,00	16,00	2,79679	40	0,45
32,90	16,45	2,72231	680	7,73
33,60	16,80	2,66718	320	3,64
33,90	16,95	2,64426	360	4,09
35,20	17,60	2,54953	40	0,45
35,90	17,95	2,50141	480	5,45
36,90	18,45	2,43588	80	0,91
38,50	19,25	2,33825	3120	35,45
39,70	19,85	2,27030	200	2,27
40,80	20,40	2,21160	120	1,36
41,10	20,55	2,19614	160	1,82
42,10	21,05	2,14626	400	4,55
43,40	21,70	2,08494	600	6,82
44,80	22,40	2,02299	4400	50,00
47,30	23,65	1,92173	120	1,36
48,00	24,00	1,89533	40	0,45
49,20	24,60	1,85188	120	1,36
49,80	24,90	1,83096	160	1,82

5. Кристалічний склад за п. 3, який **відрізняється** тим, що лактоза має наступну кристалічну структуру

Таблетоза				
2θ	θ	d, Å	I	Io=I/I _{max} *100
11,90	5,95	7,43292		1,18
12,50	6,25	7,07746	3520	14,47
14,40	7,20	6,14762	80	0,33
16,40	8,20	5,40213	3168	13,03
17,10	8,55	5,18254	4960	20,39
19,10	9,55	4,64414	8800	36,18
20,10	10,05	4,41529	24320	100,00

21,20	10,60	4,18861	6880	28,29
22,80	11,40	3,89816	2400	9,87
23,80	11,90	3,73659	3840	15,79
25,60	12,80	3,47780	2064	8,49
26,20	13,10	3,39950	848	3,49
27,50	13,75	3,24168	1248	5,13
28,40	14,20	3,14096	960	3,95
29,00	14,50	3,07732	288	1,18
31,10	15,55	2,87415	896	3,68
31,80	15,90	2,81246	800	3,29
33,10	16,55	2,70492	720	2,96
34,90	17,45	2,56942	1120	4,61
36,20	18,10	2,48007	704	2,89
36,90	18,45	2,43462	1248	5,13
37,70	18,85	2,38477	2848	11,71
38,20	19,10	2,35470	1856	7,63
39,90	19,25	2,33704	960	3,95
40,70	20,35	2,21565	432	1,78

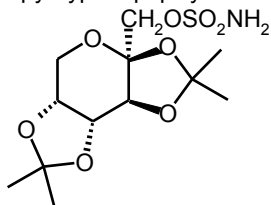
6. Кристалічний склад за п. 3, який **відрізняється** тим, що дифрактограма целюлози мікрокристалічної має гало при наступних кутах

Кут 2θ°	Кут θ°	d, Å	I ім/с	Відносна інтенсивність, %
14,9	7,451	5,945	2120	28,8
16,4	8,2	5,405	2120	28,8
22,50	11,25	3,95	7360	100
34,50	17,25	2,60	720	9,78

7. Кристалічний склад за п. 3, який **відрізняється** тим, що в кристалічному складі таблеток топірамат визначено незалежно від компонентів при наступних значеннях 2θ°: 9,4°, 12,2°, 13°, 22,3°, 24,4°, 29,5°, причому дифрактограма передає незалежне відтворення лактози, при 2θ: 12,5°, 20°, 22,8°, 26°, 28,7°.

Винахід належить до медицини, а саме до твердої дозованої форми - покритих оболонкою таблеток топірамату, що може використовуватися як протисудомний засіб.

Структурна формула топірамату



Емпірична формула: C₁₂H₂₁ і NO₈S.

Молекулярна маса (м.м.): 339,38.

Хімічна назва: 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози сульфамат.

Субстанція являє собою білий або майже білий кристалічний порошок, який легко розчинний в метиловому спирті, етиловому спирті та метиленхлориді, мало розчинний в толуолі, дуже мало розчинний в н-гексані, помірно розчинний у воді, розчинний у водних розчинах лужних гідроксидів.

Субстанція має дуже гіркий смак і при виготовленні лікарських форм потребує ретельних умов переробки внаслідок дуже малої стабільності під впливом температури та вологості.

Відомі численні ефіри хлорсульфату та сульфамату 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетиліден)-β-D-фруктопіранози та їх протисудомна дія у свавців і відповідно їх використання при лікуванні таких хвороб, як епілепсія та глаукома [США № 4, 513, 006, April 23, 1985, C07D 309/00(20060101); C07D 309/06 (20060101); C07H 9/04 (20060101); C07H 9/00 (20060101); A61K 031/35; C07D 311/78; C07D 311/94; C07D 309/06].

Відомо, що для підвищення стабільності, а саме в ін'єкційних формах, використовують топірамат у комплексі з циклодекстрином. (US 2008194519 (A1), A61K 31/357; A61K 31/724 A61K 31/724; A61P 25/08; A61P 25/16; 2008-08-14).

Відомо, що в твердих лікарських формах запропонована корегована форма у вигляді пелет з посипкою, гранулами якої є активна речовина, смак якої приховується другим шаром для зменшення надзвичайної гіркоти топірамату. Гранули можуть містити тільки топірамат у гранульованій

або кристалічній формі або топірамат з одним чи більше наповнювачами, які потім формують у гранули або кульки. За даним винаходом бажаною твердою дозованою формою є мікросфери, які посипають на м'яку їжу або потім фасують у желатинові капсули (№ UA 65607 15.04.2004 МПК (2006). А61К 9/14).

Відомо також, що для підвищення стабільності створено двофазну таблетку, що містить топірамат, ксантанову камедь та активну речовину (WO 2004054547 (A1) - 2004-07-01 А61К 9/20; А61К 9/20)

Найближчою до винаходу, що заявляється, є фармацевтична композиція на основі манітолу, висушеного розпилювальним сушінням, в кількості від 25 до 70 % від маси таблетки. Таблетки з дозами 100 мг та 25 мг мають такий склад

		25 мг	100 мг
1	Топірамат	25,0	100,00
2	Гранульований та висушений розпилювальним сушінням манітол	38,1	152,40
3	Крохмаль прежелатинізований Starch 1500	8,55	34,20
4	Целюлоза мікрокристалічна	19,0	76,00
5	Натрію кроскармелоза	2,85	11,40
6	Кремнію діоксид колоїдний безводний	0,36	1,44
7	Магнію стеарат	1,14	4,56
	Загальна маса таблетки	95,0	380,00

[WO 2006/097946 A1, А61К 9/16, 2006].

Недоліком цієї фармацевтичної композиції є недостатня стиранисть. Такі таблетки повинні мати стиранисть не більше 1 %. Цей показник є фармацевтичною вимогою взагалі для таблеток для національних та міжнародних Фармакопей. Вимога стиранисті таблеток-ядер для всіх препаратів не може бути однаковою. Вона залежить від технологічних властивості суміші, що пресують, але у будь-якому випадку повинна бути не більше 1 %.

Другий недолік полягає в тому, що таблетка з середньою вагою 100 мг має недостатні геометричні характеристики: круглі таблетки з дозою 100 мг мають малу висоту для діаметра 11 мм і дуже товсті для діаметра 10 мм.

Відомі кристалічні структури натрієвих солей топірамату та його похідних, які мають антиконвульсивну дію [UA № 78211, А61К 31/7024, 2007].

Найближчими до винаходу, що заявляється, є кристалічні структури калієвої, магнієвої, амонійних та інших солей топірамату та його похідних, які мають антиконвульсивну дію. Солі можуть мати по декілька кристалічних форм і аморфні структури [UA №82214, А61К 31/35, А61К 31/70, C07H 9/00, C07H 11/00, 25.03.2008].

Недоліком прототипу, як і попереднього аналога, є те, що в ньому не наведені кристалічні структури субстанції топірамату.

В основу винаходу поставлено задачу створення таблетки-ядра з покриттям плівковою оболонкою, яка мала би стиранисть не більше 0,2 %.

Друга задача, яку поставлено в основу винаходу, - це визначення кристалічного складу субстанції топірамату.

Першу поставлену задачу вирішують тим, що лікарський препарат протисудомної дії топірамату у формі таблеток, який містить топірамат у терапевтично прийнятих дозах, целюлозу мікрокристалічну, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, натрію крохмалю гліколят, магнію стеарат, згідно з винаходом, додатково містить лактозу, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк при наступних співвідношеннях в таблетці-ядра, мас. %:

топірамат	25-34,5
целюлоза мікрокристалічна	36,9-30,9
лактоза	16,5-20,11
крохмаль кукурудзяний прежелатинізований	8,9-10,0
натрію крохмалю гліколят	3,40-4,14
коповідон	2,7-3,20
тальк	2,10-2,83
кремнію діоксид колоїдний безводний	0,5-0,69
магнію стеарат	0,4-0,55,

причому на таблетку-ядро нанесене плівкове покриття. У лікарському препараті використовується мікрокристалічна целюлоза марки 101.

Другу поставлену задачу вирішують тим, що лікарський препарат протисудомної дії топірамату у формі таблеток має наступний кристалічний склад

Таблетки топірамату

2θ	θ	d, Å	I	Io=I/Imax*100	
9,40	4,70	9,40340	1360	30,91	топ
12,20	6,10	7,25081	608	13,82	топ
12,50	6,25	7,07746	592	13,45	лактоза
13,00	6,50	6,80635	592	13,45	топ
14,50	7,25	6,10544	640	14,55	топ
15,40	7,70	5,75060	3840	87,27	топ
16,20	8,10	5,46837	640	14,55	топ+лактоза
17,30	8,65	5,12307	1680	38,18	топ+лактоза
19,10	9,55	4,64414	1120	25,45	топ+лактоза
20,00	10,00	4,43714	4400	100,00	лактоза
20,90	0,45	4,24805	3360	76,36	топ+лактоза
21,20	0,60	4,18861	1140	25,91	лактоза
22,30	11,15	3,98442	720	16,36	топ
22,80	11,40	3,89816	1160	26,36	лактоза
23,80	11,90	3,73659	520	11,82	топ+лактоза
24,40	12,20	3,64605	720	16,36	топ
26,00	13,00	3,42519	720	16,36	лактоза
27,50	13,75	3,24168	272	6,18	топ+лактоза
28,70	14,35	3,10881	784	17,82	лактоза
29,50	14,75	3,02630	720	16,36	топ
33,00	16,50	2,71288	464	10,55	топ
37,00	18,50	2,42827	224	5,09	лактоза
37,70	18,85	2,38477	400	9,09	лактоза
38,50	19,25	2,33704	352	8,00	лактоза

причому кристалічний склад визначений при використанні випромінювання 1,5405 Å.

Субстанція топірамату має наступну кристалічну структуру

Топірамат, субстанція

2 θ	θ	d, Å	I	$I_0=I/I_{max} \cdot 100$
9,20	4,60	9,61236	4420	50,23
12,10	6,05	7,31430	1960	22,27
13,00	6,50	6,80988	3120	35,45
14,60	7,30	6,06700	640	7,27
15,20	7,60	5,82883	7760	88,18
16,10	8,05	5,50497	1800	20,45
17,20	8,60	5,15531	3080	35,00
18,40	9,20	4,82171	440	5,00
20,00	10,00	4,43944	3280	37,27
20,90	10,45	4,25026	8800	100,00
22,20	11,10	4,00422	480	5,45
23,30	11,65	3,81761	240	2,73
24,60	12,30	3,61874	2700	30,68
25,90	12,95	3,43997	1400	15,91
27,20	13,60	3,27845	360	4,09
27,60	13,80	3,23183	280	3,18
27,90	13,95	3,19776	260	2,95
28,80	14,40	3,09985	80	0,91
29,40	14,70	3,03794	920	10,45
29,90	14,95	2,98826	160	1,82
30,70	15,35	2,91219	400	4,55
32,00	16,00	2,79679	40	0,45
32,90	16,45	2,72231	680	7,73
33,60	16,80	2,66718	320	3,64
33,90	16,95	2,64426	360	4,09
35,20	17,60	2,54953	40	0,45
35,90	17,95	2,50141	480	5,45
36,90	18,45	2,43588	80	0,91
38,50	19,25	2,33825	3120	35,45
39,70	19,85	2,27030	200	2,27
40,80	20,40	2,21160	120	1,36
41,10	20,55	2,19614	160	1,82
42,10	21,05	2,14626	400	4,55
43,40	21,70	2,08494	600	6,82
44,80	22,40	2,02299	4400	50,00
47,30	23,65	1,92173	120	1,36
48,00	24,00	1,89533	40	0,45
49,20	24,60	1,85188	120	1,36
49,80	24,90	1,83096	160	1,82

Лактоза має наступну кристалічну структуру

Таблетоза

2 θ	θ	d, Å	I	$I_0=I/I_{max} \cdot 100$
11,90	5,95	7,43292		1,18
12,50	6,25	7,07746	3520	14,47
14,40	7,20	6,14762	80	0,33
16,40	8,20	5,40213	3168	13,03
17,10	8,55	5,18254	4960	20,39
19,10	9,55	4,64414	8800	36,18
20,10	10,05	4,41529	24320	100,00
21,20	10,60	4,18861	6880	28,29
22,80	11,40	3,89816	2400	9,87
23,80	11,90	3,73659	3840	15,79
25,60	12,80	3,47780	2064	8,49
26,20	13,10	3,39950	848	3,49
27,50	13,75	3,24168	1248	5,13

28,40	14,20	3,14096	960	3,95
29,00	14,50	3,07732	288	1,18
31,10	15,55	2,87415	896	3,68
31,80	15,90	2,81246	800	3,29
33,10	16,55	2,70492	720	2,96
34,90	17,45	2,56942	1120	4,61
36,20	18,10	2,48007	704	2,89
36,90	18,45	2,43462	1248	5,13
37,70	18,85	2,38477	2848	11,71
38,20	19,10	2,35470	1856	7,63
39,90	19,25	2,33704	960	3,95
40,70	20,35	2,21565	432	1,78

Дифрактограма целюлози мікрокристалічної має гало при наступних кутах

Кут 2 θ°	Кут θ°	d, Å	I імп/с	Відносна інтенсивність, %
14,9	7,451	5,945	2120	28,8
16,4	8,2	5,405	2120	28,8
22,50	11,25	3,95	7360	100
34,50	17,25	2,60	720	9,78

У кристалічному складі таблеток топірамат визначено незалежно від компонентів при наступних значеннях 2 θ° : 9,4°, 12,2°, 13°, 22,3°, 24,4°, 29,5°, причому дифрактограма передає незалежне відтворення лактози, при 2 θ : 12,5°, 20°, 22,8°, 26°, 28,7°.

Особливість даного винаходу полягає в тому, що середня вага таблеток 25 мг і 100 мг виключає можливість пропорційного розподілу компонентів. Завдяки тому, що кількісний відсоток топірамату в таблетках 100 мг вище, ніж у таблетках 25 мг, пропорційність компонентів, які відповідають за міцність таблетки, її розпадання і розчинення, різна.

Середня маса таблетки-ядра для дози 100 мг становить 290-350 мг, що дозволяє отримати круглі таблетки з достатніми геометричними параметрами для діаметру 10 мм.

В даній технології застосовано метод прямого пресування, який забезпечується використанням трьох компонентів: целюлози мікрокристалічної марки 101, лактози моногідрату (таблетози 80) та крохмалю кукурудзного прежелатинізованого. Незважаючи на те, що ці допоміжні речовини класично використовують як наповнювачі та частково розпушувачі, кількісні співвідношення цих компонентів не можуть бути визначені без експериментальної роботи, тому що, як визначилось, кількість целюлози мікрокристалічної значно вища, ніж інших компонентів - лактози і крохмалю, причому кращі результати отримані при застосуванні целюлози мікрокристалічної марки 101, яка звичайно використовується в технології вологої грануляції. Використання для забезпечення розчинності коповідону в суміші з натрію крохмалю гліколятом дало можливість зміцнення таблетки при забезпеченні необхідних показників - розпадання і кінетики розчинення. Застосування цих аморфних речовин, крім того, дало можливість збільшити пластичність використаних кристалічних речовин: топірамату, целюлози мікрокристалічної, лактози, що, окрім

підвищення міцності, дозволило проводити процес таблетування на високих швидкостях.

Застосування коповідону в суміші з натрію крохмалю гліколятом у таких незначних кількостях - близько 7 % від маси кристалічних речовин - є новим, не впливає з рівня техніки. Нестандартний вибір наповнювачів визначив необхідність застосування тальку, причому з'явилися його додаткові функції в механізмі дії. Звичайно тальк використовується для забезпечення плинності порошків, у даному випадку, крім плинності порошків, відзначено збільшення питомої ваги порошків більше ніж на 5 %.

Встановлення кристалічної структури топірамату в таблетках вирішується проведенням рентгеноструктурних досліджень при наступних умовах: дифрактометр ДРОН 3, сцинтиляційний детектор; мідний антикатод $\lambda=1,5405 \text{ \AA}$, напруга 40 кВ, сила струму 40 мА; розміщення $\theta - \theta$; діапазон вимірювань $5-40^\circ$; безперервна реєстрація на папері з уточненням положення шляхом точкової реєстрації з часом вимірювання на етапі 10 с; приріст перед кожним вимірюванням $0,02^\circ$; графітовий монохроматор на відбитому промені.

Винахід пояснюється прикладами, наведеними в таблиці 1.

Склад таблетки визначено в мг і мас. %.

Таблиця 1

Склад таблетки	Приклад 1		Приклад 2	
	мг	мас. %	мг	мас. %
Топірамат	25,00	27,78	25,00	25,00
Целюлоза мікрісталічна	33,25	36,94	39,50	39,50
Лактоза моногідрат	15,10	16,80	16,50	16,50
Крохмаль прежелатинізований	8,00	8,90	9,50	9,50
Натрію крохмалю гліколят	3,25	3,61	3,40	3,40
Коповідон	2,40	2,70	3,10	3,10
Тальк	2,10	2,33	2,10	2,10
Кремнію діоксид колоїдний	0,50	0,50	0,50	0,50
Магнію стеарат	0,40	0,44	0,40	0,40
Маса таблетки-ядра	90,00	100,00	100,0	100,0
Покриття	4,00	-	4,00	-

Склад таблетки	Приклад 3		Приклад 4		Приклад 5	
	мг	мас. %	мг	мас. %	мг	мас. %
Топірамат	100,0	34,48	100,00	31,25	100,0	28,57
Целюлоза мікрісталічна	78,00	26,9	93,00	29,06	108,0	30,86
Лактоза моногідрат	50,40	17,38	60,40	18,87	70,4	20,11
Крохмаль прежелатинізований	29,00	10,00	32,00	10,00	35,0	10,00

Натрію крохмалю гліколят	11,50	3,97	13,00	4,06	14,5	4,14
Коповідон	9,30	3,20	9,60	3,00	9,9	2,83
Тальк	8,20	2,83	8,40	2,63	8,6	2,46
Кремнію діоксид колоїдний	2,00	0,69	2,00	0,63	2,0	0,57
Магнію стеарат	1,60	0,55	1,60	0,50	1,6	0,46
Маса таблетки-ядра	290	100,00	320,0	100,0	350,0	100,0
Покриття	10,00	-	10,00	-	10,00	-

В таблиці 2 наведені порівняльні показники якості таблеток, отриманих згідно з винаходом та прототипом.

Таблиця 2

Показники якості	Таблетки прототипу 25мг 100 мг		Таблетки запропонованого складу 25 мг 100 мг	
Стійкість до роздавлювання	50 Н	90 Н	74 Н	97 Н
Стіраність таблеток-ядер	Не більше 1 %	Не більше 1 %	Не більше 0,2 %	Не більше 0,2 %

Кінетику розчинення таблеток запропоновано-го складу і препарату-порівняння таблеток Топамакс JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA LDA наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Показники якості	Таблетки Топамаксу JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA LDA		Таблетки запропонованого складу	
	25 мг	100 мг	25 мг	100 мг
Розчинення 5 хв.	81,79	71,20	78,49	81,61
Розчинення 15 хв.	93,00	98,10	91,86	92,15
Розчинення 30 хв.	96,83	94,48	95,90	97,41

В таблиці 4 наведено дифрактограму таблеток Топамаксу фірми "Cilag AG" для "Janssen Pharmaceutica N.V.", Швейцарія/Бельгія.

Таблиця 4

Топамакс						
2 θ	θ	d, Å	I	Io=I/Imax*100		
9,20	4,60	9,60737	320	7,27	топ	
12,00	6,00	7,37120	400	9,09	топ	
12,50	6,25	7,07746	520	11,82	лактоза	
13,00	6,50	6,80635	560	12,73	топ	
14,50	7,25	6,10544	280	6,36	топ	
15,30	7,65	5,78796	1800	40,91	топ	
16,30	8,15	5,43505	400	9,09	топ+лактоза	
17,20	8,60	5,15263	1120	25,45	топ+лактоза	

19,10	9,55	4,64414	1200	27,27	топ+лактоза
20,00	10,00	4,43714	4400	100,00	лактоза
20,70	10,35	4,28864	2480	56,36	топ+лактоза
21,20	10,60	4,18861	1840	41,82	лактоза
22,30	11,15	3,98442	520	11,82	топ
22,80	11,40	3,89816	760	17,27	лактоза
23,80	11,90	3,73659	360	8,18	топ+лактоза
24,40	12,20	3,64605	440	10,00	топ
25,30	12,65	3,51835	2120	48,18	лактоза
27,50	13,75	3,24168	280	6,36	топ+лактоза
29,40	14,70	3,03636	440	10,00	топ
32,80	16,40	2,72897	320	7,27	топ+лактоза
37,00	18,50	2,42827	280	6,36	лактоза
37,70	18,85	2,38477	600	13,64	лактоза
38,30	19,15	2,34878	360	8,18	лактоза

На кристалічний склад таблеток впливають кристалічна структура компонентів та їх кількісний склад у лікарській формі. Відомо, що значення імпульсу на дифрактограмі є адитивною величиною з суми внесків кожного з компонентів, який має відгук при цій довжині хвилі. Кристалічний склад зразка запропонованих таблеток (Топіромат-ксу 100 мг), що мають склад прикладу 4, наведений у таблиці 5.

Таблиця 5

Топіромат

2θ	θ	d, Å	I	Io=I/Imax*100	
9,40	4,70	9,40340	1360	30,91	топ
12,20	6,10	7,25081	608	13,82	топ
12,50	6,25	7,07746	592	13,45	лактоза
13,00	6,50	6,80635	592	13,45	топ
14,50	7,25	6,10544	640	14,55	топ
15,40	7,70	5,75060	3840	87,27	топ
16,20	8,10	5,46837	640	14,55	топ+лактоза
17,30	8,65	5,12307	1680	38,18	топ+лактоза
19,10	9,55	4,64414	1120	25,45	топ+лактоза
20,00	10,00	4,43714	4400	100,00	лактоза
20,90	10,45	4,24805	3360	76,36	топ+лактоза
21,20	10,60	4,18861	1140	25,91	лактоза
22,30	11,15	3,98442	720	16,36	топ
22,80	11,40	3,89816	1160	26,36	лактоза
23,80	11,90	3,73659	520	11,82	топ+лактоза
24,40	12,20	3,64605	720	16,36	топ
26,00	13,00	3,42519	720	16,36	лактоза
27,50	13,75	3,24168	272	6,18	топ+лактоза
28,70	14,35	3,10881	784	17,82	лактоза
29,50	14,75	3,02630	720	16,36	топ
33,00	16,50	2,71288	464	10,55	топ
37,00	18,50	2,42827	224	5,09	лактоза
37,70	18,85	2,38477	400	9,09	лактоза
38,50	19,25	2,33704	352	8,00	лактоза

Топіромат фірм "Alkaloida", Угорщина, та "CF Pharma", Угорщина, як показали дослідження, мають дифрактограми, які відрізняються незначно і мають наступний кристалічний склад

Таблиця 6

Топіромат, субстанція

2θ	θ	d, Å	I	Io=I/Imax*100
9,20	4,60	9,61236	4420	50,23
12,10	6,05	7,31430	1960	22,27
13,00	6,50	6,80988	3120	35,45
14,60	7,30	6,06700	640	7,27
15,20	7,60	5,82883	7760	88,18
16,10	8,05	5,50497	1800	20,45
17,20	8,60	5,15531	3080	35,00
18,40	9,20	4,82171	440	5,00
20,00	10,00	4,43944	3280	37,27
20,90	10,45	4,25026	8800	100,00
22,20	11,10	4,00422	480	5,45
23,30	11,65	3,81761	240	2,73
24,60	12,30	3,61874	2700	30,68
25,90	12,95	3,43997	1400	15,91
27,20	13,60	3,27845	360	4,09
27,60	13,80	3,23183	280	3,18
27,90	13,95	3,19776	260	2,95
28,80	14,40	3,09985	80	0,91
29,40	14,70	3,03794	920	10,45
29,90	14,95	2,98826	160	1,82
30,70	15,35	2,91219	400	4,55
32,00	16,00	2,79679	40	0,45
32,90	16,45	2,72231	680	7,73
33,60	16,80	2,66718	320	3,64
33,90	16,95	2,64426	360	4,09
35,20	17,60	2,54953	40	0,45
35,90	17,95	2,50141	480	5,45
36,90	18,45	2,43588	80	0,91
38,50	19,25	2,33825	3120	35,45
39,70	19,85	2,27030	200	2,27
40,80	20,40	2,21160	120	1,36
41,10	20,55	2,19614	160	1,82
42,10	21,05	2,14626	400	4,55
43,40	21,70	2,08494	600	6,82
44,80	22,40	2,02299	4400	50,00
47,30	23,65	1,92173	120	1,36
48,00	24,00	1,89533	40	0,45
49,20	24,60	1,85188	120	1,36
49,80	24,90	1,83096	160	1,82

Лактоза (таблетоза 80) має наступну дифрактограму

Таблиця 7

Таблетоза

2θ	θ	d, Å	I	Io=I/Imax*100
11,90	5,95	7,43292	288	1,18
12,50	6,25	7,07746	3520	14,47
14,40	7,20	6,14762	80	0,33
16,40	8,20	5,40213	3168	13,03
17,10	8,55	5,18254	4960	20,39
19,10	9,55	4,64414	8800	36,18
20,10	10,05	4,41529	24320	100,00
21,20	10,60	4,18861	6880	28,29
22,80	11,40	3,89816	2400	9,87
23,80	11,90	3,73659	3840	15,79

25,60	12,80	3,47780	2064	8,49
26,20	13,10	3,39950	848	3,49
27,50	13,75	3,24168	1248	5,13
28,40	14,20	3,14096	960	3,95
29,00	14,50	3,07732	288	1,18
31,10	15,55	2,87415	896	3,68
31,80	15,90	2,81246	800	3,29
33,10	16,55	2,70492	720	2,96
34,90	17,45	2,56942	1120	4,61
36,20	18,10	2,48007	704	2,89
36,90	18,45	2,43462	1248	5,13
37,70	18,85	2,38477	2848	11,71
38,20	19,10	2,35470	1856	7,63
39,90	19,25	2,33704	960	3,95
40,70	20,35	2,21565	432	1778

Дифрактограма целюлози мікрокристалічної має гало при наступних кутах $2\theta^\circ$

Таблиця 8

Кут $2\theta^\circ$	Кут θ°	d, Å	I імп/с	Відносна інтенсивність, %
14,9	7,451	5,945	2120	28,8
16,4	8,2	5,405	2120	28,8
22,50	11,25	3,95	7360	100
34,50	17,25	2,60	720	9,78

Порівняння дифрактограми таблеток з дифрактограмою субстанції і з дифрактограмами криста-

лічних допоміжних речовин показали, по-перше, належність двох гало, площа яких значно менше в таблетках Топамаксу. Ці гало характеризують наявність аморфної фази в складі таблеток, утворюються внаслідок вищої кількості мікрокристалічної целюлози, збільшення їх площі зумовлено використанням марки мікрокристалічної целюлози марки 101, а не 102, яка частіш використовується для прямого пресування.

Дифрактограма дає можливість визначити, що топірамат визначається незалежно від компонентів при наступних значеннях $2\theta^\circ$: $9,4^\circ$, $12,2^\circ$, 13° , $22,3^\circ$, $24,4^\circ$, $29,5^\circ$. В інтервалі 2θ 12° - 13° дифрактограми таблеток мають специфічну форму, яка значно відрізняється від форм субстанції і допоміжних речовин і може бути використана для експрес-ідентифікації при неруйнующому контролі. В інтервалі 2θ 19° - 21° збіг значень максимальної інтенсивності надає дифрактограмі таблеток характерного вигляду, який також може бути використаний для неруйнівного контролю. В інтервалі 2θ 32 - 40° дифрактограма передає незалежне відтворення лактози.

Для виготовлення таблеток топірамат, целюлозу мікрісталічну, лактозу моногідрат, крохмаль прежелатинізований, натрію крохмалю гліколят, коповідон, тальк, кремнію діоксид колоїдний зважують, змішують, калібрують, знову змішують з магнію стеаратом, таблетують та наносять плівкове покриття.