



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41346 (13) C2

(51) 7 A61K31/135, 9/20

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МІСТИТЬ ФЛУОКСЕТИН АБО ЙОГО СІЛЬ, ТАБЛЕТКА НА ЇЇ ОСНОВІ, СПОСІБ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТКИ, ЯКА ДИСПЕРГУЄТЬСЯ**

(21) 95073401

(22) 19.07.1995

(24) 17.09.2001

(31) 9401593

(32) 20.07.1994

(33) ES

(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.

(72) Архе Мендісаль Флавіа, ES

(73) ЛІЛЛІ С.А., ES

(56) EP, A3, 0449562, 02.10.1991.

EP, A1, 0273487, 06.07.1988.

JP, A, 06-056-659

(57) 1. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента флуоксетин или его соль, полученную добавлением кислоты, **отличающаяся** тем, что упомянутый активный ингредиент содержится в количестве от 4% до 7,5% (масс.) от общей массы композиции, и тем, что она содержит подходящие наполнители и соадъюванты, так что упомянутая композиция является подходящей для приготовления диспергируемых таблеток прямым прессованием.

2. Композиция по п. 1, **отличающаяся** тем, что упомянутые подходящие наполнители и соадъюванты включают в себя дезинтеграторы, разбавители, смазывающие вещества, подсластители, вещества, препятствующие слипанию, и отдушки.

3. Композиция по п. 2, **отличающаяся** тем, что дезинтегратором является крахмальный гликолят натрия, полимерные производные акриловой кислоты и предпочтительно кросповидон.

4. Композиция по п. 1, **отличающаяся** тем, что упомянутые подходящие наполнители и соадъюванты включают в себя дезинтегратор, разбавитель и вещество, препятствующее слипанию, причем дезинтегратор выбран из группы, включающей крахмальный гликолят натрия, полимерные производные акриловой кислоты и кросповидон, разбавитель выбран из группы, включающей микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, гидроксипропилцеллюлозу (HPC), желатинированный крахмал, сухой текучий крахмал, а также их комбинации и смеси.

5. Композиция по любому из пп. 1-4, **отличающаяся** тем, что она содержит крахмальный гликолят натрия в количестве от 9,5% до 17% (масс.), от общей массы композиции.

6. Композиция по любому из пп. 1-4, **отличающаяся** тем, что она содержит производные акри-

ловой кислоты в количестве от 10% до 21% (масс.) от общей массы композиции.

7. Композиция по любому из пп. 1-4, **отличающаяся** тем, что она содержит кросповидон в количестве от 9% до 13% (масс.) от общей массы композиции.

8. Композиция по п. 2, **отличающаяся** тем, что в качестве разбавителя она содержит микрокристаллическую целлюлозу, лактозу, гидроксипропилцеллюлозу (HPC), желатинированный крахмал, сухой текучий крахмал, а также их комбинации и смеси.

9. Композиция по любому из пп. 1-8, **отличающаяся** тем, что она содержит гидроксипропилцеллюлозу, предпочтительно L-HPC, в количестве от 5% до 25% (масс.) от общей массы композиции.

10. Композиция по любому из пп. 1-8, **отличающаяся** тем, что она содержит комбинацию желатинированного крахмала и гидроксипропилцеллюлозы, предпочтительно L-HPC, при этом количество желатинированного крахмала составляет от 60% до 70% (масс.) от общей массы композиции, и количество HPC составляет, приблизительно, 5% (масс.) от общей массы композиции.

11. Композиция по любому из пп. 1-8, **отличающаяся** тем, что она содержит микрокристаллическую целлюлозу в количестве от 62% до 76% (масс.) от общей массы композиции.

12. Композиция по п. 11, **отличающаяся** тем, что средний размер частиц микрокристаллической целлюлозы составляет от 50 до 90 микрон.

13. Композиция по любому из пп. 1-8, **отличающаяся** тем, что она содержит комбинацию микрокристаллической целлюлозы и сухого текучего крахмала, причем количество сухого текучего крахмала составляет от 15% до 27% (масс.) от общей массы композиции и количество микрокристаллической целлюлозы составляет от 46% до 58% (масс.) от общей массы композиции.

14. Композиция по любому из пп. 1-13, **отличающаяся** тем, что в качестве смазывающего вещества она содержит стеарил натрия фумарат в количестве от 1% до 2,5% (масс.) от общей массы композиции.

15. Композиция по любому из пп. 1-14, **отличающаяся** тем, что в качестве вещества, препятствующего слипанию, она содержит коллоидальный диоксид кремния в количестве от 1% до 2% (масс.) от общей массы композиции.

(19) UA (11) 41346 (13) C2

16. Композиция по любому из пп. 1-15, **отличающаяся** тем, что она содержит искусственные или натуральные подсластители или их смеси.

17. Композиция по п. 16, **отличающаяся** тем, что в качестве искусственного подсластителя она содержит сахарин натрия в количестве от 0,4% до 5% (масс.) от общей массы композиции или аспартам в количестве, приблизительно, 1,6% (масс.) от общей массы композиции.

18. Композиция по п. 16, **отличающаяся** тем, что в качестве натуральных подсластителей она содержит маннит, сорбит, глициррицинат аммония или их смеси.

19. Композиция по п. 18, **отличающаяся** тем, что она содержит маннит в количестве от 2,5% до 5% (масс.) от общей массы композиции.

20. Композиция по п. 18, **отличающаяся** тем, что она содержит сорбит в количестве от 1,5% до 4% (масс.) от общей массы композиции.

21. Композиция по п. 18, **отличающаяся** тем, что она содержит глициррицинат аммония в количестве от 0,5% до 1% (масс.) от общей массы композиции.

22. Композиция по п. 16, **отличающаяся** тем, что она содержит смесь сахарина натрия и маннита, причем количество сахарина натрия составляет от 0,5% до 4,5% (масс.) от общей массы композиции, и количество маннита составляет от 2,5% до 5% (масс.) от общей массы композиции.

23. Композиция по п. 16, **отличающаяся** тем, что в качестве отдушек она содержит мятный аромат,

аромат перечной мяты, апельсиновый аромат, персиковый аромат, абрикосовый аромат, малиновый аромат, лимонный аромат, кокосовый аромат и ананасовый аромат или их смеси в количестве от 1,4% до 12,5% (масс.) от общей массы композиции.

24. Композиция по п. 16, **отличающаяся** тем, что она содержит маннит и сорбит в качестве подсластителя и отдушку с клубничным ароматом в количестве от 10% до 12% (масс.) от общей массы композиции или анис в количестве от 0,6% до 0,7% (масс.) от общей массы композиции, или перечную мяту в количестве, приблизительно, 0,3% (масс.) от общей массы композиции, или комбинации последних двух.

25. Композиция по любому из пп. 1-24, **отличающаяся** тем, что упомянутая соль флуоксетина, полученная добавлением кислоты, является гидрохлоридом.

26. Таблетка, содержащая флуоксетин или его соль, полученную добавлением кислоты, **отличающаяся** тем, что она является диспергируемой таблеткой, полученной прямым прессованием фармацевтической композиции по любому из пп. 1-25.

27. Способ производства диспергируемой таблетки, **отличающийся** тем, что он включает прямое прессование фармацевтической композиции по любому из пп. 1-25 для получения диспергируемой таблетки, содержащей флуоксетин или его соль, полученную добавлением кислоты.

Изобретение относится к фармацевтическим средствам, содержащим флуоксетин гидрохлорид, предназначенным для приготовления твердых фармацевтических форм орального применения. В частности, изобретение относится к фармацевтическим средствам и диспергируемым таблеткам, содержащим флуоксетин гидрохлорид, и способам их производства.

Флуоксетин или N-метил-3-п-трифторметилфенокси-/3-фенилпропиламин представляет собой анти-депрессант, описанный, например, в патенте Германии DE 2500110 и патенте США US 4314081 (Эли Лилли и Ко.). Антидепрессивное действие флуоксетина основано на его способности селективно тормозить усвоение серотонина нейронами центральной нервной системы. Флуоксетин особенно показан для лечения депрессии и связанного с ней беспокойства, для лечения bulimia nervosa и навязчиво-компульсивных расстройств. Имеющиеся сейчас фармацевтические формы для назначения флуоксетин гидрохлорида состоят из капсул и сравнительно недавно появился раствор.

Использование капсул представляет собой ряд ограничений и недостатков, состоящих в следующем:

- в приеме больными, поскольку некоторым больным, особенно детям и пожилым людям, трудно глотать капсулы;
- в дозировке, поскольку доза однократная.

Назначение флуоксетин гидрохлорида в растворе обладает и другими недостатками:

- дозировка активного ингредиента требует использования измерительных средств, которые не всегда точны;

- ограничено применение для диабетиков, которым следует принимать меры предосторожности, учитывая содержание сахара в сиропе (приблизительно 60% вес/об.);

- существует риск передозировки при неконтролируемом применении, особенно детьми; и

- ограниченная свобода в обращении и транспортировке из-за объема, что связано с определенным риском, что лечение не будет завершено с последующей потерей его эффективности.

Кроме того, лечение депрессии требует продолжительного и непрерывного приема (между 2 и 6 месяцами в среднем) эффективных доз анти-депрессантов, таких, как флуоксетин. Флуоксетин гидрохлорид обладает горьким и неприятным привкусом, так что его назначение в растворе вызывает проблемы у пациентов, поскольку его приходится пить в течение длительных периодов времени. Как уже говорилось, эти проблемы могут привести к тому, что лечение будет не закончено, что значительно снизит его эффективность. Поэтому существующие формы назначения флуоксетин гидрохлорида не удовлетворяют полностью некоторым условиям, которые считаются желательными для лечения депрессии и других, связанных с ней состояний, такие, как комфортность для больных, и органолептические свойства, которые бы не вызывали неприятных ощущений.

Поэтому существует необходимость получения новых фармацевтических форм назначения

флуоксетин гидрохлорида, которые избавлены от таких проблем, облегчают их прием больным, могут приниматься диабетиками без особых трудностей, и которые улучшают эффективность лечения. Изобретение решает задачу предложением новых фармацевтических средств, содержащих флуоксетин или его соль кислотного присоединения, в частности, гидрохлорид с приемлемыми органолептическими свойствами, которые приемлемы для приготовления диспергируемых таблеток.

Диспергируемые таблетки представляют собой твердые фармацевтические формы орального применения, которые должны растворяться в воде при 19-21°C менее, чем за три минуты и равномерно в ней диспергироваться. Тест на однородность дисперсии включает помещение 2 таблеток в 100 мл воды и встряхивание их до полного диспергирования. Эта дисперсия должна пропускаться через экран с сетчатой структурой в 710 микрон (Pharmacopoea Britanica, т. 11, 1988).

Известны диспергируемые таблетки, которые содержат антибиотики (амоксциллин) и противовоспалительные препараты (пироксикам), но нет таблеток, содержащих анти-депрессант.

Поэтому объектом изобретения являются фармацевтические средства, содержащие флуоксетин или его соли кислотного присоединения, в частности, гидрохлорид, и которые пригодны для приготовления диспергируемых таблеток. Дополнительная цель изобретения - это диспергируемые таблетки, содержащие флуоксетин гидрохлорид и способ их производства.

Подготовка подходящих препаратов для приготовления диспергируемых таблеток требует изучения как физико-химических несовместимостей активного ингредиента, так и поиска подходящих наполнителей, позволяющих выполнить требования Фармакопеи. Следует также принимать во внимание используемый способ получения диспергируемых таблеток, поскольку выбор наполнителей и со-адьювантов препарата в большей степени будет зависеть от способа, выбранного для производства диспергируемых таблеток. По изложенным ниже причинам следует выбрать способ производства таблеток прямым прессованием.

Параметры, определяющие диспергируемые таблетки, являются следующими:

- i) их высокая скорость распада в воде, и
- ii) однородность дисперсии частиц, в которой они распадаются. Скорость распада и однородность дисперсии также оба зависят от со-адьювантов и активного ингредиента. Так, распад как - критерий высвобождения активного ингредиента пресованных фармацевтических препаратов является критическим параметром в получении диспергируемых форм, так что выбор со-адьювантов в производстве диспергируемых таблеток представляет собой наиболее важную фазу галенового исследования. Свойства и качество конечной таблетки в большой степени зависят от со-адьювантов, которые она включает, делая выбор таких со-адьювантов очень важным, как и процесс производства, поскольку выбор со-адьювантов зависит от используемой технологии. Новые фармацевтические средства флуоксетин гидрохлорида, приемлемые для приготовления диспергируемых

таблеток по изобретению, принимают в расчет вышеуказанные соображения и содержат, в дополнение к активному ингредиенту нужные количества дезинтеграторов, разбавителей, подсластителей, смазывающих, ароматизирующих и возможно красящих веществ, а также веществ, препятствующих слипанию.

Активным ингредиентом в этом изобретении является флуоксетин гидрохлорид, который может присутствовать в препарате в количестве между 4% и 7,5% по весу от общего веса препарата. Флуоксетин можно получить, как описано в примере в патенте Испании № ES 433720 (Эли Лилли и Ко). Поскольку критическим параметром диспергируемой таблетки является его скорость распада в воде, выбор соответствующего дезинтегратора является одной из наиболее важных фаз. В смысле, используемом в этом описании, термин "дезинтегратор" применяется к агенту, который создает увеличение поверхности, так что активный ингредиент таблетки высвобождается очень быстро. Крахмальный гликолят натрия, полимерные производные акриловой кислоты и, предпочтительно, кросповидон являются приемлемыми дезинтеграторами для препаратов этого изобретения. Крахмальный гликолят натрия может использоваться в концентрациях, превышающих 50% по весу от общего веса препарата, предпочтительно в концентрациях между 9,5 и 17%, так как при менее 5% увеличение объема, вызванное набуханием крахмального гликолята натрия, относительно высокое и вызывает быстрый, но недостаточный распад. Полимерные производные акриловой кислоты можно использовать в пропорциях между 10 и 21% от общего веса препарата.

Предпочтительным дезинтегратором, как уже говорилось, является кросповидон (нерастворимый поливинилпирролидон (PVP), полученный полимеризацией винилпирролидона). Этот способ надуваться полимер можно использовать в препарат в пропорции между 9% и 13% по весу от общего веса препарата. Считается, что высокое действие распада сетчатого и нерастворимого PVP обязано его способности гидратации (водной абсорбции), что означает, что достигается очень высокая скорость распада таблетки с последующим усилением растворения флуоксетин гидрохлорида в воде.

С другой стороны, выбор технологии прямого прессования в производстве диспергируемых таблеток влечет и другое преимущество в выборе наполнителей. Возможность использования дезинтегратора в экстрагранулярной форме усиливает его действие набухания, поскольку действие распада не меняется при увлажнении или высушивании. В смысле, используемом в этом описании, термин "разбавители" включает наполнители, которые облегчают прессование порошковых материалов и придают таблеткам прочность. Макрокристаллическая целлюлоза, лактоза, гидроксипропилцеллюлоза (HPC), желатинированный крахмал, сухой текучий крахмал и их смеси являются подходящими разбавителями. Далее представлены примеры подходящих разбавителей для препаратов этого изобретения:

1) Смеси лактозы и гидроксипропилцеллюлозы. Лактоза представляет собой дисахарид, пригодный для прямого прессования, поскольку она дает таблетки с высокой твердостью; НРС не только облегчает прессование, но также ускоряет распад таблетки и действует также как вещество, способствующее отслоению. Из существующих НРС предпочитается L-НРС (низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза), особенно L-НРС-21, которая отличается от классических НРС своей низкой скоростью замещения и слабой растворимостью в воде. В этих смесях лактозы и НРС лактозу можно использовать в объеме приблизительно 40 вес.% от общего веса препарата, а НРС используется в количестве между 5% и 20% от общего веса препарата.

2) Комбинации желатинированного крахмала и L-НРС. Желатинированный крахмал представляет собой быстро распадающийся модифицированный крахмал со способностью разбавителя и агглютинанта в прямом прессовании. Желатинированный крахмал можно добавлять в количестве между 60 и 70 вес.% от общего веса препарата. Количество L-НРС может быть приблизительно 5 вес.% от общего веса препарата. Благодаря характеристикам текучести желатинированного крахмала, к препаратам, содержащим их, не надо добавлять смазывающих веществ.

3) Микрокристаллическая целлюлоза и ее смеси с сухим текучим крахмалом. Уже говорилось, что предпочтительные разбавители для препаратов в этом изобретении содержат микрокристаллическую целлюлозу, чьи характеристики текучести и способности прессоваться наиболее подходят к порошковой смеси. Микрокристаллическая целлюлоза позволяет готовить таблетки с высокой степенью чистоты, используя прямую технологию прессования. Она также действует как связующее вещество и дает прочные таблетки с достаточной твердостью, при этом ее способность набухания обеспечивает короткое время распада. Из разных типов микрокристаллической целлюлозы, имеющих в продаже, которые включают Avicel PH101 (средний размер частиц 50 микрон) и Avicel PH102 (средний размер частиц 90 микрон) предпочтение отдается Avicel PH102, поскольку, хотя обе имеют схожие характеристики относительно способности облегчать прямое прессование, Avicel PH102 облегчает прямое прессование тонкопорошковых смесей (как в препаратах этого изобретения), благодаря текучести, которую она придает смеси своим большим размером частиц.

Предпочтительная кристаллическая комбинация включает микрокристаллическую целлюлозу (Avicel PH102) и сухой текучий крахмал: сухой текучий крахмал может присутствовать в количествах между 15 и 27 вес.% от общего веса препарата, а микрокристаллическая целлюлоза в количестве между 46 и 58 вес.% от общего веса препарата. При очень высоком содержании целлюлозы, около 55-58 вес.%, таблетки получаются в весе между 315 и 340 мг, при более низком содержании, порядка 51-54 вес.%, окончательный вес таблеток составляет между 300 и 350 мг. И наконец, если процентное содержание Avicel PH102 между 46 и 48%, вес таблеток будет около 310-340 мг.

Термин "смазывающее вещество" включает наполнители, которые снижают трение между частицами внутри таблетки, снижая силы реакции, появляющиеся на стенках матрицы. В качестве смазывающего вещества, приемлемого для препаратов, согласно изобретению, можно использовать тальк, или предпочтительно стеарил натрия фумарат, гидрофильное смазывающее вещество. Этот со-адьювант можно добавлять к препаратам изобретения в количестве между 1 и 2,5 вес.% от общего веса препарата. Включение этого наполнителя усиливает скольжение. Он также обеспечивает равномерное заполнение пространства в матрице, так что вес таблетки практически постоянен. Стандартные соли стеариновой кислоты не приемлемы, поскольку, например, стеарат магния не адсорбирует воду, придает раствору неприятный внешний вид с образованием "гало" на поверхности, в отличие от стеарил натрия фумарата. Как уже говорилось, препараты, содержащие желатинированный крахмал в качестве разбавителя, не требуют добавления смазывающего вещества.

Термин "противодействующий слипанию" включает наполнители, которые препятствуют слипанию частиц, таким образом избегая или снижая сжатие и ограничение трения между ними. Коллоидальный диоксид кремния можно использовать в качестве подходящего вещества, препятствующего слипанию для препаратов этого изобретения: благодаря своей большой специфической поверхности этот материал является хорошим регулятором потока порошка и действует также как адсорбент, поглощая влажность, которую бы впитывал флуоксетин гидрохлорид, замедляя распад активного ингредиента гидролизом.

Этот со-адьювант можно включить в количестве между 1 и 2 вес.% от общего веса препарата.

Препараты согласно изобретению могут также содержать подсластители и отдушки, поскольку решение одной из основных проблем заключается в придании этим препаратам органолептических свойств (запах и вкуса), которые сделают их приемлемыми для больных. Активный ингредиент флуоксетин гидрохлорид имеет очень острый неприятный вкус, который следует заглушить при оральном назначении. Чтобы решить эту проблему, препараты включают подсластители и отдушки. Сахарин натрия можно использовать в качестве искусственного подсластителя в количестве между 0,4 и 5 вес.% от общего веса препарата. Отдушки и ароматики (в порошке) можно ввести в препараты в количествах 1,4-12,5 вес.% от общего веса. Это мятный аромат (54,234 TPO551 Firmenich), два различных аромата перечной мяты (957,685 PO551 и 57,720 TPO551 Firmenich), апельсиновую отдушку (55,604 Firmenich), аромат персика (52,490 APO551 Firmenich), аромат абрикоса (52,247 APO551 Firmenich), аромат малины (52,381 APO551), лимона 3 (502,336 TPO551 Firmenich), кокоса (54,385 APO551 Firmenich), аромат ананаса (502,434 APO551 Firmenich), клубники, аниса и их смесей.

Также можно использовать наполнители, которые маскируют горечь флуоксетин гидрохлорида способностью придавать свежесть пре-

парату. В этом смысле можно использовать комбинацию сахарина натрия в количестве между 0,5 и 4,5 вес.% от общего веса и маннита – 2,5-5 вес.% от общего веса.

Эти препараты могут также включать сорбит и аммоний глицирицинат в качестве подсластителей, первый, предпочтительный природный подсластитель в количестве 1,5-4,0 вес.%, и последний 0,5-1 вес.% от общего веса препарата.

Предпочтительными ароматами для добавления к препаратам с маннитом и сорбитом являются клубничный 10-12 вес.%, анисовый 0,6-0,7 вес.%, перечной мяты 0,3 вес.% от общего веса и комбинации последних двух, которые придают приятный запах и маскируют горечь активного ингредиента. Кроме того, и дополнительно препараты могут содержать краситель для однородного окрашивания. В качестве такового можно использовать диоксид титана (E-171). Однако в его добавлении нет необходимости, особенно, если в качестве разбавителя использовать сухой текучий крахмал, поскольку это соединение помогает дать гомогенный раствор с приятным внешним видом. Препараты флуоксетина по изобретению можно легко получить введением соответствующих количеств разных наполнителей и со-адьювантов, просеянных предварительно в подходящий смеситель. Затем добавляется активный ингредиент и смешивается до гомогенного порошка с хорошей текучестью.

Эти новые препараты можно использовать для приготовления диспергируемых таблеток, содержащих флуоксетин гидрохлорид в качестве активного ингредиента.

Как уже указывалось, способ производства таблеток играет очень важную роль в форме фармацевтического средства. Таблетку можно получать на основе гранулята (агломерированный материал из порошковых частиц, к которому добавляется агглютинант), или порошковой смеси, предварительно обработанной (прямое прессование). Со-адьюванты выбираются в соответствии с выбранной технологией.

Поскольку диспергируемые таблетки очень чувствительны к влаге и их стабильность уравнивается гранулированием, прямое прессование является предпочтительной технологией с преимуществами, обеспечивающими быстрое производство, не зависящее ни от гранулирования, ни от сушки, и избавление от распада (из-за гидролиза) активного ингредиента при гранулировании. Риск примесей также снижен. Однако, наиболее значительным преимуществом является то, что таблетки с прямым прессованием распадаются обычно быстрее, чем таблетки, сделанные влажным гранулированием, что требует добавления агглютинантов, которые замедляют скорость распада.

Хотя прямое прессование может обладать некоторыми недостатками, такими, как проблемы однородности смеси и дозировки, текучесть и способность прессоваться, эти проблемы, что удивительно, не возникают с препаратами согласно изобретению. Практически, по весу и содержанию активного ингредиента таблетки одинаковы. Прессование приемлемое и твердость таблеток в пределах требуемых границ. Диспергируемые таб-

летки, содержащие флуоксетин гидрохлорид, можно получить стандартными способами, например, в традиционной ротационной или эксцентрической прессующей машине, которая прессует подготовленное и просеянное фармацевтическое средство, подающееся в машину. Диспергируемые таблетки, содержащие флуоксетин гидрохлорид, полученные по изобретению, предназначены для орального приема, однородны, тверды, обладают достаточной механической прочностью в хранении и транспортировке. Активный ингредиент распределен в форме равномерно и скорость распада в воде достаточно высока (в пределах трех минут в воде при 19-21°C). Степень распада (или тонкость частиц, на которые распадается продукт) также приемлема и отвечает требованиям различных Фармакопей.

Использование диспергируемых таблеток, содержащих флуоксетин гидрохлорид, представляет серию преимуществ над известными формами назначения флуоксетин гидрохлорида (капсулы и раствор), включающие следующие:

Они приемлемы для лечения больных с трудностями в приеме твердых форм.

Они могут использоваться диабетиками, поскольку не содержат сахарозы в качестве подсластителя.

Дозировка их достаточно гибкая и точная при растворении в объеме воды, нужном для больного.

Их растворы обладают хорошими органолептическими характеристиками, приемлемыми для больного.

Их форма, размер, уменьшенный объем позволяют производить их в виде шариков, которые удобны для больного, легки в обращении и обеспечивают полный курс терапии и эффективность лечения.

Снижен риск случайной передозировки, что делает их менее опасными, особенно для детей.

Следующие примеры иллюстрируют конкретные варианты изобретения, но не ограничивающие его. Данные примеры используют крахмальный гликолят натрия Kirsh Farma сухой текучий крахмал Gormaso, L-HPC 21 и желатинированный крахмал (SEPISTAB) ISISA кросповидон BASF (KOLLIDON CL), микрокристаллическую целлюлозу FMC Foret (AVICEL PH 101 и AVICEL PH 102) и акриловое производное с высокой вязкостью Rohm Farma, состоящее из сополимера метакриловой кислоты и метил метакрилата в соотношении приблизительно 7:3.

Пример 1

Диспергируемые таблетки готовились по следующей фармацевтической формуле:

Компоненты	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорид	20	6,7
Крахмальный гликолят натрия	50	16,66
Лактоза	123	40,97
L-HPC 21	75	25,00
Сахарин натрия	2	0,67
Мятный аромат	30	10,00

Способ начинается со взвешивания всех исходных материалов отдельно, затем просеиванием их через экран в 1,19 мм меш. После просеи-

вания наполнители загружаются в смеситель, затем добавляется активный ингредиент и смешивание продолжается до получения гомогенной смеси. Смешанные порошки пропускаются несколько раз через экран в 0,5 мм меш. Затем они подвергаются прессованию с периодическим контролем процесса и фиксированием результатов, полученных на контрольных карточках. Порошок течет удовлетворительно и прессуется без труда. В конце способа берутся образцы на анализ (вначале, середине и конце загрузки) в соответствии со стандартной процедурой забора образцов. Характеристики диспергируемых таблеток были следующими:

Вес отдельной таблетки: 300 мг \pm 5%.

Вес 10 таблеток: 3 г \pm 3%.

Твердость: 3-6 Кгс.

Высота: приблизительно 2,4 мм.

Диаметр: 12,25 мм.

Распад в воде при 19-21°C: <3 мин.

Пример 2

Диспергируемые таблетки готовились по следующей фармацевтической формуле:

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорид	20	4,02
Крахмальный гликолят натрия	50	10,00
Желатинированный крахмал	337	67,38
L-НПС 21	25	5,00
Сахарин натрия	3	0,60
Мятный аромат	50	10,00
Диоксид титана	15	3,00

Использовалась процедура примера 1, за исключением того, что смешанный порошок просеивался через экран в 0,8 мм меш (в отличие от 0,5 мм). Текучесть порошка удовлетворительная и прессование проводилось без труда.

Были получены диспергируемые таблетки со следующими характеристиками:

Вес отдельной таблетки: 500 мг \pm 5%.

Вес 10 таблеток: 5 г \pm 3%.

Твердость: 5,5 Кгс.

Высота: приблизительно 3,6 мм.

Диаметр: 12,25 мм.

Распад в воде при 19-21°C: <3 мин.

Пример 3

Диспергируемые таблетки готовились из следующего фармацевтического состава:

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорид	20,1	4,47
Крахмальный гликолят натрия	45,0	10,00
СМС*, Avicel PH 101	162,7	36,155
Сухой текучий крахмал	162,7	36,155
L-НПС 21	22,5	5,00
Сахарин натрия	3,0	0,67
Аромат перечной мяты	10,0	2,22
Диоксид титана	15,0	3,33
Стеарил натрий фумарат	4,5	1,00
Коллоидальный диоксид кремния	4,5	1,00

* СМС Микрокристаллическая целлюлоза.

Использовалась процедура примера 2. Текучесть порошка была удовлетворительной и прессование проводилось без труда. Характеристики полученных диспергируемых таблеток были следующими:

Вес отдельной таблетки: 450 мг \pm 5 %.

Вес 10 таблеток: 7 Кгс.

Высота: приблизительно 3,3 мм.

Диаметр: 12,25 мм.

Распад в воде при 19-21°C: <3 мин.

Пример 4

Диспергируемые таблетки готовились из следующего фармацевтического состава:

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорид	20	4,46
Крахмальный гликолят натрия	45	10,00
Сухой текучий крахмал	121	26,89
СМС*, Avicel PH 101	242	53,76
Сахарин натрия	3	0,67
Аромат перечной мяты	10	2,22
Стеарил натрий фумарат	4,5	1,00
Коллоидальный диоксид кремния	4,5	1,00

* СМС Микрокристаллическая целлюлоза.

Была повторена процедура примера 2. Текучесть порошка была удовлетворительной и прессование проводилось без труда. Характеристики полученных диспергируемых таблеток были следующими:

Вес отдельной таблетки: 450 мг \pm 5%.

Вес 10 таблеток: 4,5 г \pm 3%.

Твердость: 5,2 Кгс.

Высота: приблизительно 3,7 мм.

Диаметр: 12,25 мм.

Распад в воде при 19-21°C: <2 мин.

Пример 5

Диспергируемые таблетки готовились по следующей фармацевтической формуле:

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорид	20,1	5,74
Крахмальный гликолят натрия	35	10,00
Сухой текучий крахмал	93,63	26,75
СМС*, Avicel PH102	187,27	53,51
Сахарин натрия	2	0,57
Аромат перечной мяты	5	1,43
Стеарил натрий фумарат	3,5	1,00
Коллоидальный диоксид кремния	3,5	1,00

* СМС Микрокристаллическая целлюлоза.

Повторялась процедура примера 2. Текучесть порошка была удовлетворительной и прессование проводилось без труда. Характеристики полученных диспергируемых таблеток были следующими:

Вес отдельной таблетки: 350 мг \pm 5%.

Вес 10 таблеток: 3,5 г \pm 3%.

Твердость: 5 Кгс.

Высота: приблизительно 2,3 мм.

Диаметр: 12,25 мм.

Распад в воде при 19-21°C: <2 мин.

Пример 6

Диспергируемые таблетки готовились по следующей фармацевтической формуле:

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорид	20,1	5,60
Крахмальный гликолят натрия	35	9,75
Сухой текучий крахмал	79,4	22,12
СМС*, Avicel PH 102	200	55,71
Сахарин натрия	4	1,11
Аромат перечной мяты	10	2,79
Стеарил натрий фумарат	5,25	1,46
Коллоидальный диоксид кремния	5,25	1,46

* СМС Микрокристаллическая целлюлоза.

Использовалась процедура примера 2. Текучесть порошка была удовлетворительной и прессование проводилось без труда. Характеристики полученных диспергируемых таблеток были следующими:

Вес отдельной таблетки: 359 мг ± 5 %.

Вес 10 таблеток: 3,59 г ± 3%.

Твердость: 5,5 Кгс.

Высота: приблизительно 2,8 мм.

Диаметр: 12,25 мм.

Распад в воде при 19-21°C: <2 мин.

Крошковатость: <0,5%.

Пример 7

Диспергируемые таблетки готовились из следующей фармацевтической смеси:

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорид	20,1	5,74
Акриловое производное (высокая вязкость)	10,00	35
СМС*, Avicel PH 102	265,5	75,86
Диоксид титана	5,25	1,50
Сахарин натрия	1,4	0,40
Аромат перечной мяты	10,5	3,00
Стеарил натрий фумарат	7	2,00
Коллоидальный диоксид кремния	5,25	1,50

* СМС Микрокристаллическая целлюлоза.

Использовалась процедура примера 2. Текучесть порошка была удовлетворительной и прессование проводилось без труда. Характеристики полученных диспергируемых таблеток были следующими:

Вес отдельной таблетки: 359 мг ± 5%.

Вес 10 таблеток: 3,5 г ± 3%.

Твердость: 9,0 Килопондов (Кп).

Распад в воде при 19-21°C: <3 мин.

Крошковатость: <0,5%.

Пример 8

Диспергируемые таблетки готовились по следующей фармацевтической формуле:

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорид	20,1	6,18
Акриловое производное (высокой вязкости)	20,60	67
СМС*, Avicel PH 102	201	61,79
Диоксид титана	10,72	3,30
Сахарин натрия	1,34	0,41
Аромат перечной мяты	10,05	3,08
Стеарил натрий фумарат	8,38	2,58
Коллоидальный диоксид кремния	6,7	2,06

* СМС Микрокристаллическая целлюлоза.

Использовалась процедура примера 2. Текучесть порошка была удовлетворительной и прессование проводилось без труда. Были получены диспергируемые таблетки со следующими характеристиками:

Вес отдельной таблетки: 325,29 мг ± 5%.

Вес 10 таблеток: 3,25 г ± 3%.

Твердость: 9,0-11,0 Кп.

Распад в воде при 19-21°C: <3 мин.

Крошковатость: <0,5%.

Пример 9

Диспергируемые таблетки готовились из следующих фармацевтических компонентов:

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорид	20,1	6,22
Сухой текучий крахмал	69,68	21,56
Кросповидон	31,5	9,75
СМС*, Avicel PH 102	175,49	54,29
Сахарин натрия	3,15	0,97
Апельсиновый аромат	13,86	4,29
Стеарил натрий фумарат	4,73	1,46
Коллоидальный диоксид кремния	4,73	1,46

* СМС Микрокристаллическая целлюлоза.

Использовалась процедура примера 2. Текучесть порошка была удовлетворительной и прессование проводилось без труда. Были получены диспергируемые таблетки со следующими характеристиками:

Вес отдельной таблетки: 323,24 мг ± 5%.

Вес 10 таблеток: 3,23 г ± 3%.

Твердость: 9,0-11,0 Кп.

Распад в воде при 19-21°C: <3 мин.

Крошковатость: <0,5%.

Пример 10

Диспергируемые таблетки готовились из следующих фармацевтических компонентов:

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорид	20,1	6,23
Сухой текучий крахмал	69,68	21,60
Кросповидон	31,5	9,76
СМС*, Avicel PH 102	175,49	54,39
Аспартам	5,36	1,66
Апельсиновый аромат	11,03	3,42
Стеарил натрий фумарат	4,73	1,47
Коллоидальный диоксид кремния	4,73	1,47

* СМС Микрокристаллическая целлюлоза.

Была использована процедура примера 2. Текучесть порошка была удовлетворительной и пресование проводилось без труда. Полученные диспергируемые таблетки имели следующие характеристики:

Вес отдельной таблетки: 322,62 мг \pm 5%.

Вес 10 таблеток: 3,22 г \pm 3%.

Твердость: 9,0-11 Кп.

Распад в воде при 19-21°C: <3 мин.

Крошковатость: <0,5%.

Пример 11

Диспергируемые таблетки готовились из следующих фармацевтических компонентов:

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорид	20	5,93
Сухой текучий крахмал	67	19,90
Кросповидон	33,5	9,95
СМС* Avicel PH 102	174,2	51,73
Сахарин	15	4,45
Стеарил натрий фумарат	5,03	1,50
Коллоидальный диоксид кремния	5,03	1,50
Маннит	9	2,67
Лимонный аромат	8	2,37

* СМС Микрокристаллическая целлюлоза.

Использовалась процедура примера 2. Текучесть порошка была удовлетворительной и пресование проводилось без труда. Были получены диспергируемые таблетки со следующими характеристиками:

Вес отдельной таблетки: 336,76 мг \pm 5%.

Вес 10 таблеток: 3,36 г \pm 3%.

Твердость: 9,0-11,0 Кп.

Распад в воде при 19-21°C: <3 мин.

Крошковатость: <0,5%.

Пример 12

Диспергируемые таблетки были получены из следующих фармацевтических компонентов:

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорид	20	5,65
Сухой текучий крахмал	63,54	17,95
Кросповидон	35,3	9,97
СМС* Avicel PH 102	176,5	49,87
Сахарин	8	2,26
Стеарил натрий фумарат	5,3	1,50
Коллоидальный диоксид кремния	5,3	1,50
Абрикосовый аромат	40	11,30

* СМС Микрокристаллическая целлюлоза.

Использовалась процедура примера 2. Текучесть порошка была удовлетворительной и пресование проводилось без труда. Характеристики полученных диспергируемых таблеток были следующими:

Вес отдельной таблетки: 353,94 мг \pm 5%.

Вес 10 таблеток: 3,53 г \pm 3%.

Твердость: 9,0-11 % Кп.

Распад в воде при 10-21°C: <3 мин.

Крошковатость: <0,5%.

Пример 13

Диспергируемые таблетки были получены из следующих фармацевтических компонентов:

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорид	20	5,65
Сухой текучий крахмал	63,54	17,95
Кросповидон	35,3	9,97
СМС* Avicel PH 102	176,3	49,87
Сахарин	8	2,26
Стеарил натрий фумарат	5,3	1,50
Коллоидальный диоксид кремния	5,3	1,50
Клубничный аромат	40	11,30

* СМС Микрокристаллическая целлюлоза.

Использовалась процедура примера 2. Текучесть порошка была удовлетворительной и пресование проводилось без труда. Были получены диспергируемые таблетки со следующими характеристиками:

Вес отдельной таблетки: 353,94 мг \pm 5%.

Вес 10 таблеток: 3,53г \pm 3%.

Твердость: 9,0-11,0 Кп.

Распад в воде при 19-21°C: < 3 мин.

Крошковатость: <0,5%.

Пример 14

Диспергируемые таблетки готовились из следующих фармацевтических компонентов:

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорид	20	5,65
Сухой текучий крахмал	63,54	17,95
Кросповидон	35,3	9,97
СМС* PH 102	176,5	49,87
Сахарин	8,0	2,26
Стеарил натрий фумарат	5,3	1,50
Коллоидальный диоксид кремния	5,3	1,50
Персиковый аромат	40,0	11,30

* СМС микрокристаллическая целлюлоза.

Использовалась процедура примера 2. Текучесть порошка была удовлетворительной и пресование проводилось без труда. Характеристики диспергируемых таблеток были следующими:

Вес отдельной таблетки: 353,94 \pm 5%.

Вес 10 таблеток: 3,53г \pm 3%.

Твердость: 9,0-11,0 Кп.

Распад в воде при 19-21°C: <3 мин.

Крошковатость: <0,5%.

Пример 15

Диспергируемые таблетки были получены из следующих фармацевтических компонентов:

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорид	20	5,65
Сухой текучий крахмал	63,54	17,95
Кросповидон	35,3	9,97
СМС* Avicel PH 102	176,5	49,87
Сахарин	8	2,26

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Стеарил натрий фумарат	5,3	1,50
Коллоидальный диоксид кремния	5,3	1,50
Ананасовый аромат	20	5,65
Кокосовый аромат	20	5,65

* СМС Микрокристаллическая целлюлоза.

Использовалась процедура примера 2. Текучесть порошка была удовлетворительной и прессование проводилось без труда. Характеристики полученных диспергируемых таблеток были следующими:

Вес отдельной таблетки: 353,94 мг \pm 5%.

Вес 10 таблеток: 3,53 г \pm 3%.

Твердость: 9,0-11,0 Кп.

Распад в воде при 19-21°C: <3 мин.

Крошковатость: <0,5%.

Пример 16

Диспергируемые таблетки были получены из следующих фармацевтических компонентов:

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорид	20	5,65
Сухой текучий крахмал	63,54	17,95
Кросповидон	35,3	9,97
СМС* Avicel PH 102	176,5	49,87
Сахарин	8	2,26
Стеарил натрий фумарат	5,3	1,50
Коллоидальный диоксид кремния	5,3	1,50
Лимонный аромат	40	11,300

* СМС Микрокристаллическая целлюлоза.

Была использована процедура примера 2. Текучесть порошка была удовлетворительной и прессование проводилось без труда. Полученные диспергируемые таблетки имели следующие характеристики:

Вес отдельной таблетки: 353,94 мг \pm 5%.

Вес 10 таблеток: 3,53 г \pm 3%.

Твердость: 9,0-11,0 Кп.

Распад в воде при 19-21°C: <3 мин.

Крошковатость: <0,5%.

Пример 17

Диспергируемые таблетки были получены из следующих фармацевтических компонентов:

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорид	20	5,48
Сухой текучий крахмал	58	15,9
Кросповидон	35,3	9,7
СМС* Avicel PH 102	175	47,9
Сахарин	5	1,4
Маннит	13	3,6
Сорбит	8	2,2
Стеарил натрий фумарат	5,3	1,4
Коллоидальный диоксид кремния	5,3	1,4
Клубничный аромат	40	10,96

* СМС Микрокристаллическая целлюлоза.

Была использована процедура примера 2. Текучесть порошка была удовлетворительной и прессование проводилось без труда. Были получены диспергируемые таблетки со следующими характеристиками:

Вес отдельной таблетки: 364,9 мг \pm 5%.

Вес 10 таблеток: 3,64 г \pm 3%.

Твердость: 9,0-11,0 Кп.

Распад в воде при 19-21°C: <3 мин.

Крошковатость: <0,5%.

Пример 18

Диспергируемые таблетки готовились из следующих фармацевтических компонентов:

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорид	20	5,9
Сухой текучий крахмал	50	14,8
Кросповидон	37	11
СМС* Avicel PH 102	155	46
Сахарин	5	1,5
Маннит	13	3,9
Сорбит	6	1,8
Стеарил натрий фумарат	5,3	1,6
Коллоидальный диоксид кремния	5,3	1,6
Клубничный аромат	40	11,9

* СМС Микрокристаллическая целлюлоза.

Повторялась процедура примера 2. Текучесть порошка была удовлетворительной и прессование порошка проводилось без труда. Были получены диспергируемые таблетки со следующими характеристиками:

Вес отдельной таблетки: 336,6 мг \pm 5%.

Вес 10 таблеток: 3,36 г \pm 3%.

Твердость: 9,0-11,0 Кп.

Распад в воде при 19-21°C: <3 мин.

Крошковатость: <0,5%.

Пример 19

Диспергируемые таблетки были получены из следующих фармацевтических компонентов:

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорид	20	5,92
Сухой текучий крахмал	50	14,8
Кросповидон	37	10,95
СМС* Avicel PH 102	155	45,91
Сахарин	3	0,88
Маннит	13	3,84
Сорбит	6	1,76
Глициррицинат аммония	3	0,88
Стеарил натрий фумарат	5,3	1,56
Коллоидальный диоксид кремния	5,3	1,56
Клубничный аромат	40	11,84

* СМС Микрокристаллическая целлюлоза.

Повторялась процедура примера 2. Текучесть порошка была удовлетворительной и прессование проводилось без труда. Полученные диспергируемые таблетки имели следующие характеристики:

Вес отдельной таблетки: 337,6 мг \pm 5%.

Вес 10 таблеток: 3,37 г \pm 3%.

Твердость: 9,0-11,0 Кп.

Распад в воде при 19-21°C: <3 мин.

Крошковатость: <0,5%.

Пример 20

Диспергируемые таблетки были получены из следующих фармацевтических компонентов:

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Флуоксетин гидрохлорида	22,37	7,22
Сухой текучий крахмал	55,93	18,05
Кросповидон	41,38	13,35
СМС* Avicel PH 102	142,66	46,02
Сахарин	11,19	3,61
Маннит	14,54	4,69
Сорбит	6,71	2,16
Стеарил натрий фумарат	5,93	1,91

Компонент	Вес (мг)	Вес. %
Коллоидальный диоксид кремния	5,93	1,91
Анисовый аромат	2,24	0,72
Аромат перечной мяты	1,12	0,36

* СМС Микрокристаллическая целлюлоза.

Использовалась процедура примера 2. Текучесть порошка была удовлетворительной и пресование проводилось без труда. Были получены диспергируемые таблетки со следующими характеристиками:

Вес отдельной таблетки: 310 мг \pm 5%.

Вес 10 таблеток: 3,10 г \pm 5%.

Твердость: 12,0-15,0 Кп.

Толщина: 42,7-47,2 мм.

Распад в воде при 19-21°C: <3 мин.

Крошковатость: <0,5%.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
