

Цей винахід відноситься до таблеток антивірусного лікарняного засоба - валацикловіра. Сполука 9-[(2-гідроксіетокси)метил]гуанін, яка відома під назвою ацикловір, має вильну антивірусну активність і широко використовується при лікуванні та профілактиці вірусних інфекційних захворювань людини, особливо захворювань, що визвані вірусами групи герпес (дивись, наприклад, Shaefer et al, Nature, 272, 583-585, (1978), UK Patent № 1523865, US Patent № 4.199.574). Однак, ацикловір погано поглинається з шлунково-кишкового тракту при оральному прийомі, і його низька біологічна придатність обумовлює необхідність великих багаторазових доз ліків для орального вживання, особливо, при лікуванні захворювань, визваних менш чутливими вірусами, з тим, щоб досягти та підтримувати ефективний антивірусний рівень його у плазмі.

L-валіновий естер ацикловіра - L-валінат (2-[(2-аміно-1,6-дигідро-6-оксо-9H-пурін-9-іл)метоксі]етила (названий тут валацикловіром) виявляє значне зростання біологічної придатності при збереженні антивірусної активності ацикловіру. Бажаною формою цієї сполуки є гідрохлорид, який далі згадується як гідрохлорид валацикловіра. Валацикловір та його солі, включаючи гідрохлорид, розкриті у US Patent №4.957.924 (див., особливо приклад 1B), European Patent № 0308065 (див. особливо приклад 1B) та Beauchamp et al., Antiviral Chemistry and Chemotherapy. 3(3), 157-164, (1992) (див. особливо сторінку 162, ряд.1). Таблетки валацикловіра також загалом розкриті в US Patent № 4.957.924 та European Patent № 0308065.

В процесі розробки рецептури таблеток з високим вмістом валацикловіра ми часто стикалися з труднощами отримання таблеток потрібної твердості і крихкості при фармацевтичному застосуванні і для нанесення плівки.

Якщо таблетка занадто крихка, вона буде розколюватися або ламатися в процесі упаковки або транспортування. The US Pharmacopoeia (USP) no. 23, 1995, p1981 at monograf 121<S вимагає, щоб фармацевтичні таблетки мали крихкість менше 1%. Якщо ж для нанесення плівки. У довіднику "Problem Solver" (складеному FMC Corporation) на сторінках 8 та 9 серед іншого наведені засоби підвищення низької твердості таблеток, які полягають або у підвищенні зусилля пресування при формуванні таблетки, або зменшенні вмісту змащувача в рецептурі таблетки.

Ми спробували підвищити твердість та знизити крихкість таблеток валацикловіра підвищенням зусилля пресування, зменшенням вмісту змащувача та збільшенням вмісту зв'язувача, однак кожна спроба показала, що так практично неможливо одержати таблетки задовільної твердості і некрихкі.

Крім того, було виявлено, що в деяких таблетках тріщини утворювались саме в результаті зростання зусилля пресування. До того ж, Валацикловір має "адгезивні" властивості, які виявляються у тому, що він може налипати на штамп для виготовлення таблеток і тому його треба добре змащувати. Через це зменшити вміст змащувача без того, щоб таблетки не злипались, важко. Крім того, дезінтеграція таблетки валацикловіра також відбувається досить довго, а тому будь-які можливі рішення проблеми твердості та крихкості не повинні негативно впливати як на час дезінтеграції, так і на змащування (що визначають через зусилля виштовхування) рецептури таблеток. З публікації Zhonggus Yiyao Gongye Zazhi (1992), 23 (8), 350-1 (Yuan et al) відомо, що кварцову пудру додають до таблеток ібупрофену як засіб, що відвертає прилипання матеріалу таблетки до поверхні штамп (специфічна проблема з ібупрофеном у дуже вологому кліматі, подібному клімату Китаю). Показано, що твердість і час дезінтеграції таблетки стали більш прийнятними, але нічого не відомо про вплив на силу виштовхування. Повідомлено, що мікроцелюлозу також використовували. Публікація Pharmazie (1981), 36 (i), 32-4 (Ionchev et al) повідомляє про оптимізацію у виготовленні таблеток норамідопірину, для чого вживають різні наповнювачі, серед яких згадують мікрокристалічну целюлозу та колоїдний діоксид силіцію (Aerosil - товарний знак). Додавання аеросилу суттєво підвищує крихкість таблетки (порівняй Приклади 6 та 7).

Журнал Farmatsiya vol. 35, No.4, 1986, p25-8 (Strel'tsova et al) повідомляє, що крихкість і плинність таблеток целаніду підвищились у 1,8 раза після додавання 0,2% аеросилу.

Журнал J. Pharm. Pharmacol. 1985, 37:193-195 (Esezebo) повідомляє, що до таблетки парацетамолу вагою 500мг додавали різні наповнювачі, включно з аеросилом (тобто колоїдним діоксидом силіцію). Таблетка все ж не мала целюлозного наповнювача зовні гранул.

Жодний з цитованих вище документів не повідомляє про таблетку валацикловіру з високим вмістом медикаменту, яка мала б у своєму складі сукупність целюлозного наповнювача зовні гранул і колоїдного діоксиду силіцію для запобігання розтріскуванню таблетки внаслідок напруження та сприяння отриманню міцної комерційно життєздатної таблетки, яку можна покривати плівкою.

Ціль винаходу полягає у створенні рецептури валацикловіру та його солей для отримання міцної таблетки, які допускають покривання їх плівкою і незмінно забезпечують отримання таблеток, крихкість яких не перевищує 1%, твердість не нижча від 9кПа та які не потребують силу виштовхування більше 1000Н(1кН).

Твердість таблетки повинна бути не тільки такою, щоб таблетка задовільно протистояла роздавлюванню (силу вимірюють у кПа), але й не руйнувалася під час галтування.

Ще однією переважною метою винаходу є створення рецептури з такими фізичними характеристиками, які дозволяють постійно виготовляти таблетки, що істотно вільні від тріщин.

Ми знайшли ефективний спосіб розв'язання обох вищезгаданих проблем крихкості та твердості, який полягає у використанні таблеток колоїдного діоксиду силіцію зовні гранул.

3

The Handbook of Pharmaceutical Excipients 1994, p.253-256 не згадує колоїдного діоксиду силіцію як агента, що забезпечує твердість таблетки. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (third edition) by Lachman, Lieberman and Kanig теж не вказує на використання колоїдного діоксиду силіцію для цієї мети. Згідно з першим аспектом винаходу забезпечується таблетка, що містить щонайменше 50% по масі валацикловіра або його солі, присутньої в середині гранул таблетки, целюлозний наповнювач, зв'язуючу речовину, змащувач, а також від 0,05 до 3% по масі колоїдного діоксиду силіцію, при цьому змащувач та колоїдний діоксид силіцію та щонайменше частина целюлозного наповнювача знаходяться зовні гранул, через що крихкість таблеток не перевищує 1%, твердість становить щонайменше 9кПа і сила виштовхування не перевищує 1000Н.

Таблетка цієї рецептури, що містить від 0,05 до 3% по масі колоїдного діоксиду силіцію є міцною і має

кращі показники крихкості та твердості. Більш того, таких поліпшених властивостей досягнуто, не змінюючи прийнятного часу дезінтегрування та змащувальних властивостей, навіть коли компоненти рецептури змішують за великих зсувних зусиль. Завдяки винаходу одержують чудову таблетку, яка є джерелом ацикловіра високої біологічної вартості. Бажано, щоб час дезінтеграції не перевищував 30хв., переважно 25хв., і найкраще 20хв.

Зусилля виштовхування для таблеток, спресованих під тиском 10-30кН, головню 10-20кН, не повинно перевищувати 1000Н, бажано не більше 800Н, найкраще 500Н.

Загалом валацикловір або його солі далі позначаються як "активна речовина" або "медикамент".

У Фармакопії США 1994 описано колоїдний діоксид силіція (у відповідному розділі) як субмікроскопічний високодисперсний діоксид силіція, отриманий гідролізом у газовій фазі сполук силіція.

Бажаний вміст діоксиду силіція складає від 0,05 до 1% від маси усієї композиції, краще від 0,1 до 1%, а найкраще від 0,1 до 0,5%. Саме Aerosil (товарний знак) та Cab-o-Sil (товарний знак) виявились дуже придатними.

Вміст лікуючої речовини у таблетці повинен бути щонайменше 50%, бажано -60%-90%, ще бажаніше - 65-85%, а найбажаніше - біля 80%. Бажана насипна густина (після струшування) повинна бути 0,1-0,9г/см<sup>3</sup>, бажаніше - 0,3-0,7г/см<sup>3</sup>, ще бажаніше 0,34-0,66г/см<sup>3</sup>, а найбажаніше - 0,4-0,6г/см<sup>3</sup>. Придатним лікуючим засобом є гідрохлорид валацикловіру, бажано у формі безводних кристалів, які в основному мають d-параметри кристалічної решітки (що визначено по дебаєграмі), наведені нижче:

d- параметри кристалічної решітки (в Ангстремах):

10,20±0,08, 8,10±0,06, 7,27±0,06, 6,08±0,05, 5,83±0,03, 5,37±0,02, 5,23±0,02, 4,89±0,02, 4,42±0,02, 4,06±0,02, 3,71 ±0,02, 3,39±0,02, 3,32±0,02, 2,91±0,02, 2,77±0,02.

Далі згідно з винаходом під "безводною кристалічною формою" ми маємо на увазі кристалічну форму, яка має практично таку ж дебаєграму, як показана на фіг. 1 -3, або має такі ж d- параметри, як вищенаведені.

Бажаною чистотою кристалічної форми в будь-якій партії безводного кристалічного гідрохлориду валацикловіра, який використовується в таблетках, є щонайменше 70%, бажаніше не менше 80%, ще бажаніше 90%, а найбажаніше - 95% безводного кристалічного гідрохлориду валацикловіра (охарактеризованого вище).

При альтернативному способі визначення чистоти кристалічної форми гідрохлориду валацикловіра при умові, що він практично не містить гідратної води, рівень інших гідратованих форм гідрохлориду валацикловіра з будь-якої партії лікарняного засоба може бути визначеним по вмісту гідратної води. Бажано, щоб будь-яка партія безводного кристалічного гідрохлориду валацикловіра містила не більше 3% по масі к гідратної води, бажаніше - 2%, ще бажаніше - 1% і найбажаніше - 0,5%.

Цей вміст гідратної води можна виміряти способом Фішера, добре відомим спеціалістам, який описаний в 1990 US Pharmacopoeia, p. 1619-1621 та European PharmacopoeiaK), second edition (1992), part 2, 16th fascicule at v.3,5,6-1.

Придатним наповнювачем є целюлозний, при чому щонайменше частина його знаходиться поза гранулами, що пом'якшує напруження розтріскування таблетки.

Рецептура таблетки, що згідно з винаходом включає колоїдний діоксид силіцію та наповнювач для нанесення на гранули (такий, як мікрокристалічна целюлоза), виявляє синергетичний ефект і є особливо гарною та міцною, завдяки чому можна виготовити таблетки валацикловіра необхідної твердості без появи розтріскування за рахунок напруження навіть при високих зусиллях пресування.

Згідно з бажаним аспектом винаходу забезпечується таблетка, що містить щонайменше 50% по масі валацикловіра або його солі, зв'язуючу речовину, змащувач, від 0,05 до 3% колоїдного діоксиду силіція та від 3 до 30% целюлозного наповнювача; в якій валацикловір або його сіль знаходиться всередині гранул таблетки, змащувач, колоїдний діоксид силіція та щонайменше частина целюлозного наповнювача знаходяться поза гранулами; при цьому крихкість таблетки не перевищує 1%, твердість щонайменше 9кПа, а сила виштовхування не перевищує 1000Н.

Бажаним целюлозним наповнювачем є мікрокристалічна целюлоза (наприклад, Avicel), бажаний її вміст - від 5 до 15% по масі, найбажаніше - близько 10%. Розмір часток целюлозного наповнювача, бажано, від 20 до 300мкм, бажаніше - від 30 до 200мкм, найбажаніше - від 50 до 100мкм.

Згідно з подальшим аспектом винаходу забезпечується таблетка, що містить щонайменше 50% по масі валацикловіра або його солі, зв'язуючу речовину, змащувач, від приблизно 3 до 30% целюлозного наповнювача; та від 0,05 до 3% по масі колоїдного діоксиду силіція; валацикловір або його сіль знаходиться всередині гранул таблетки, а змащувач, колоїдний діоксид силіція та целюлозний наповнювач знаходяться поза гранулами.

Зв'язуючий агент слугує, наприклад, для зв'язування між собою первинних та вторинних часток та надання таблетці твердості. Бажаним вмістом зв'язуючого агента є від 1 до 5% по масі, бажаніше - від 2 до 4%, придатними є зв'язувачі не на основі крохмалю, а такі, як метілцелюлоза, або найбажаніше повідон. Маркою повідона переважно є K30, а найбажаніше - K90.

Вищенаведений вміст придатний і для стеаратів, а в ідеалі вони повинні бути присутніми у кількості від 0,3 до 0,6% по масі.

Хоча валацикловір є дуже розчинним, особливо у формі солі, бажано, щоб у складі таблетки був присутній розпушувач, придатним вмістом якого є від 0,5 до20% по масі, бажаніше - від 0,5 до 7,0%.

Розпушувач переважно знаходиться всередині гранул, додавати його можна як перед, так і після зв'язуючого агента. Такі глини, як каолін, бентоніт або Veegum (торгова марка), а також такі целюлози, як мікрокристалічна целюлоза або натрійова сіль поперечно зшитої кармелози, наприклад, Ac-Di-Sol (торгова марка), можуть бути використаними як розпушувачі. Бажано використовувати такий неіоногенний розпушувач, як поперечно зшитий повідон (кросповідон). Бажаний вміст кросповідона - від 0, до 7% по масі, бажаніше - від 2 до 5%, при цьому бажано, щоб уся порція знаходилася всередині гранул.

Подальший аспект винаходу забезпечує спосіб виготовлення таблетки, що містить щонайменше 50% по

масі валацикловіра або його солі, зв'язуючу речовину, целюлозний наповнювач, змащувач, а також від 0,05 до 3% колоїдного діоксиду силіція; при цьому крихкість таблетки не перевищує 1%, твердість щонайменше 9кПа, а сила виштовхування не перевищує 1000Н; вказаний спосіб включає утворення гранул, в склад яких входить валацикловір або його сіль, а потім змішування вказаних гранул зі змащувачем колоїдним діоксидом силіцію і щонайменше частиною целюлозного наповнювача. Бажано, щоб вказаний процес включав утворення гранул змішуванням вказаного валацикловіра або його солі, зв'язуючого агента або його частини, а також по вибору наповнювача або його частини; грануляцією з гранулюючим розчинником до утворення гранул або розчиненням зв'язуючого агента чи його порції в гранулюючому розчиннику перед додаванням до валацикловіру; сушкою гранул; перемішуванням гранул зі змащувачем, колоїдним діоксидом силіцію та по вибору, наповнювачем або його частиною; а під кінець - пресуванням одержаної суміші з одержанням таблетки.

Згідно з представленим аспектом винаходу пропонується спосіб виготовлення таблетки, яка містить щонайменше 50% по масі валацикловіра або його солі, зв'язуючу речовину, змащувач, від 0,05 до 3% колоїдного діоксиду силіція та від 3 до 30% целюлозного наповнювача; при цьому крихкість таблетки не перевищує 1%, твердість щонайменше 9кПа, а сила виштовхування не перевищує 1000Н; ; вказаний спосіб включає утворення гранул, в склад яких входить валацикловір або його сіль, вибраний зв'язуючий агент або його частина, а також по вибору частина целюлозного наповнювача; грануляцією з гранулюючим розчинником до утворення гранул або розчиненням зв'язуючого агента чи його порції в гранулюючому розчиннику перед додаванням до валацикловіру; сушкою гранул; перемішуванням гранул зі змащувачем, колоїдним діоксидом силіцію та щонайменше частиною целюлозного наповнювача; а під кінець - пресуванням одержаної суміші з одержанням таблетки.

Колоїдний діоксид силіція можна попередньо до перемішування з гранулами змішати зі змащувачем, бажано стеаратним похідним (наприклад, стеаратом магнію), а можна додавати його окремо від змащувача. Якщо змащувач - стеаратне похідне, бажане співвідношення стеарату з колоїдним діоксидом силіцію - від 1:1 до 10:1, бажаніше - від 1:1 до 3:1.

Пропонуємий винахід також забезпечує таблетку (як описано вище) для використання при терапевтичному лікуванні, наприклад, при лікуванні вірусних захворювань тварин, наприклад, таких ссавців, як людина. Сполука особливо придатна при лікуванні захворювань, обумовлених такими різноманітними ДНК-вірусами, як збудниками герпеса, наприклад, простого герпеса 1 та 2, вітряної віспи зостера, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна-Барра або вірусом-6 герпеса людини (ВГЛ-6), а також збудниками гепатита Б. Активна речовина може також бути використана для лікування папілом або бородавок вірусного походження, і може бути крім того запропонована у комбінації з іншими терапевтичними агентами, наприклад, зидовудином, для лікування захворювань, обумовлених ретровірусами, в т.ч. ВІЛ.

На додаток до цього використання при терапевтичному лікуванні людини, активна сполука може бути запропонована для лікування вірусних захворювань інших тварин, наприклад, інших ссавців.

Дана таблетка також забезпечує спосіб лікування вірусних інфекцій тварин, особливо обумовлених вірусом герпеса, наприклад, таких ссавців, як людина, який включає прийом однієї або більше таблеток згідно з винаходом, забезпечуючих ефективну кількість активної сполуки.

Запропонований винахід також забезпечує використання активної речовини при виготовленні таблетки згідно з винаходом для лікування вірусних інфекцій.

Таблетка згідно з винаходом може бути використана будь-яким шляхом, необхідним в умовах лікування, проте бажано застосовувати її орально. Хоч таблетки включені в рамки винаходу взагалі, наприклад, розчинні таблетки або таблетки для жування, бажаними є таблетки для ковтання, найбажанішими ж - покриті плівкою таблетки для ковтання. Однак, слід розуміти, що придатний шлях може бути різним в залежності від, наприклад, стану реципієнта.

Кожний з вищевказаних способів вживання, а також визначення необхідної кількості активного інгредієнта (як вказано вище) залежить від ряду факторів, що включають небезпечність стану хворого та індивідуальність реципієнта і вимагають від лікаря або ветеринара обережності. Однак, взагалі в усіх випадках цього вживання або визначення придатна ефективна доза знаходиться в межах від 1 до 150мг/кг маси тіла реципієнта за добу, бажано - від 5 до 120мг/кг (поки не визначено інше, усі маси активного інгредієнта розраховуються відносно чистого валацикловіра). Вибрану дозу бажано розділяти на одну, дві, три, чотири або більше піддоз, які приймають через підходящі інтервали впродовж доби. Ці підدوزи можуть бути застосованими у формі одиничних доз, які містять, наприклад, від 50 до 2000мг, бажано - 250, 500, 1000 або 2000мг активного інгредієнта на одне дозування. Нижченаведені режими дозування надані для керування:

лікуванням захворювань, обумовлених простими вірусами герпеса типу 1 чи 2: загальна добова доза прийому 1 або 2г, приймати двічі на добу по 500мг або 1г

впродовж 5 - 10 діб; стримування захворювань, обумовлених простими вірусами герпеса типу 1 чи 2: загальна добова доза - 250мг - 1г протягом від одного до десяти років (залежно від пацієнта);

лікування захворювань, обумовлених вірусом герпеса вітряної віспи (наприклад, оперізувальний лишай): добова доза біля 3г, розподілена на три прийоми на добу по 1г протягом семи діб; стримування захворювань, обумовлених цитомегаловірусом: загальна добова доза біля 8г, розподілена на 4 прийоми по 2г. Для трансплантованих пацієнтів цю добову дозу застосовують протягом від трьох до шости місяців періода ризику; а для ВІЛ-інфікованих вказану добову дозу застосовують як звичайно визначену для поліпшення якості життя, наприклад протягом двох років.

Раніше отримані результати зараз свідчать, що валацикловір можна використовувати для ефективного стримування повторного генітального герпеса одиничною добовою дозою від 200 до 1000мг впродовж періода ефективного лікування. Найприйнятнішими добовими дозами є 250, 500 або 1000мг.

Гідрохлорид валацикловіра був отриманий як нижче вказано:

Приклад 1

A. 2-[(2-аміно-1,6-дигідро-6-оксо-9H-пурін-9-іл)-метоксі]етіл-N-[(бензілокси)-

карбоніл]-L-валінат

CBZ-L-валін (170г) розчинили у 750мл диметилформаміда (ДМФ) і охолодили. Додали холодний розчин N,N-дициклогексил-карбодііміда (ДЦК) (156,7г) в 266мл ДМФ і перемішували при охолодженні. Однією порцією було додано ацикловір (10,1г), а потім, підтримуючи охолодження, додали 4-(диметиламіно)піридин (9,4г). Суміш на холоді перемішували впродовж ночі. Був отриманий білий осад побічного продукта, який видалили фільтруванням. Фільтрат випарювали під вакуумом до зменшення об'єму, концентрат обробили водою (663мл), а потім нагріли до 70°C. Суспензію охолодили до 20°C, відфільтрували і тверду речовину промили водою.

Вогкий сирий матеріал потім чистили перекристалізацією з денатурованого спирту (1,2л) з отриманням названої сполуки у вигляді вогких білих кристалів (281,5г).

Б. Гідрохлорид 2-[(2-аміно-1,6-дигідро-6-оксо-9H-пурін-9-іл)-метоксі]етил]-L-валіната

175г 2-[(2-аміно-1,6-дигідро-6-оксо-9H-пурін-9-іл)-метоксі]етил -N-[(бензілокси)-карбоніл]-L-валіната були внесені у водний денатурований спирт (335мл/795мл) і нагріті до кипіння. Потім розчин охолодили до 40°C. Суспензію обробили 5%-ним паладієво-карбоновим каталізатором (35г зі вмістом води 50%), потім впродовж години додавали мурашину кислоту (36мл 90% по масі). Після перемішування реакційної суміші на протязі години знов додали другу порцію мурашиної кислоти (19,5мл), після чого суміш відфільтрували для видалення каталізатора. Відфільтровану масу промили денатурованим спиртом і комбінований фільтрат обробили 33,7мл концентрованої соляної кислоти, після чого отриманий розчин концентрували вакуумною відгонкою.

Потім впродовж 15 хвилин додавали 1295мл ацетону, отриману суспензію перед фільтруванням продукта перемішували на протязі 1 години. Отриманий твердий продукт потім було суспендовано в приблизно 530мл ацетону, знов відфільтровано і висушено при 60°C у вакуумі, в результаті отримано титульний продукт (1123г, 81,6%).

15г зразка цього матеріалу змочили денатурованим спиртом (приблизно 7мл), та гріли з перемішуванням при 60°C протягом ночі у закритій колбі для запобігання втратам спирту і підтримання зволоженості суміші. Після цього суміш висушили у вакуумі при 60°C і отримали продукт потрібної морфологічної форми.

Фізичні випробування:

Вміст води, визначений способом Фішера - 0,9% по масі.

Дебаєграма продукта з прикладу 1Б показана на фіг.1 на відповідному малюнку.

d-відстані та подальші рентгенографічні дані наведені у таблиці 1

Таблиця1

Пік №	Кут (градуси)	Пік (число імпульсів)	Міжплощинна відстань d (А)	Розбіжність у d(±А)	I/I <sub>макс</sub> %
1	3.56	680	24.8	0.5	24
2	8.62	1151	10.25	0.08	39
3	9.42	87	9.38	0.07	3
4	10.86	1438	8.14	0.06	49
5	12.10	835	7.31	0.06	28
6	13.22	198	6.69	0.05	6
7	14.49	2172	6.11	0.05	75
8	15.12	455	5.85	0.03	15
9	15.90	352	5.57	0.02	12
10	16.45	1969	5.38	0.02	68
11	16.90	744	5.24	0.02	25
12	17.33	119	5.11	0.02	4
13	18.12	1013	4.89	0.02	35
14	22.71	1429	4.43	0.02	49
15	20.55	256	4.32	0.02	8
16	21.21	370	4.19	0.02	12
17	21.83	753	4.07	0.02	26
18	22.71	95	3.91	0.02	3
19	23.93	2893	3.71	0.02	100
20	25.10	171	3.54	0.02	5
21	26.21	1784	3.40	0.02	61
22	26.89	428	3.31	0.02	14
23	27.08	373	3.29	0.02	12
24	28.02	158	3.18	0.02	5
25	28.27	161	3.15	0.02	5
26	28.91	391	3.09	0.02	13
27	29.68	191	3.01	0.02	6
28	30.55	502	2.92	0.02	17
29	31.34	110	2.85	0.02	3
30	31.58	98	2.83	0.02	3
31	32.13	597	2.78	0.02	20
32	32.96	260	2.72	0.02	8
33	33.99	344	2.64	0.02	11
34	34.38	374	2.61	0.02	12

35	35.12	141	2.55	0.02	4
36	36.78	408	2.44	0.02	14
37	33.71	101	2.32	0.02	3

$I / I_{\text{макс}} = (\text{висота піку} / \text{висота макс, піку}) \times 100$

Зразок порошка, використаний для отримання вищенаведених рентгенографічних даних, було виготовлено аналогічно зразку порошка, використаного для отримання рентгенографічних даних таблиці 2 (описаних нижче) за винятком того, що для вищенаведених даних була використана нижченаведена процедура приготування зразка порошка.

Зразок готували перемелюванням 1 г зразка у пластмасовій посудині, використовуючи дві акрилові кульки, впродовж 5 хвилин на Chemplex Spectromill. Після цього зразок було перенесено знов на предметне скло шаром товщиною 2 мм.

Рентгенодифракційна розгортка була отримана з використанням Scintag PADY diffractometr з кроком розгортки  $0,02^\circ$  на інтервал та часом підрахунку 10с на крок. Держак зразка оберталося зі швидкістю 1 оберт за секунду протягом сканування. Додаткові установки наведені нижче.

Рентгеновипромінювач	45кВ, 40мА
Випромінювання	Мідь, К-альфа випромінювання
Фіксована дивергентна щілина	1мм
Побічна розсіююча щілина	2мм
Дифракційна розсіююча щілина	0,5мм
Сприймаюча щілина	0,3мм
Гоніометричний радіус	235мм
Детектор	Сцинтиляційний з графітовим монохроматором

Інтенсивності піків наведені в абсолютних числах імпульсів в максимумі піка. Одиницею інтенсивності дифракційної картини є число імпульсів/сек (ч/с). Абсолютне число імпульсів  $= \text{ч/с} \times \text{час підрахунку} = \text{ч/с} \times 10\text{с}$ . Інтенсивності піків в таблиці скоректовані з урахуванням внеска зворотнього та мідь-К-альфа II випромінювання.

Приклад 2

А. 2-[(2-аміно-1,6-дигідро-6-оксо-9Н-пурін-9-іл)метокси]етил-N-[(бензілокси)карбоніл]-і-валінат

СВЗ-І-валін (167г) розчинили у 750мл диметилформаміда (ДМФ) і охолодили до  $0,5^\circ\text{C}$ . Додали холодний розчин N,N-дициклогексил-карбодііміда (ДЦК) (153,5г) в 266мл ДМФ і перемішували при охолодженні. Однією порцією було додано ацикловір (111,7г), а потім додали 4-(диметиламіно)піридин (9,4г). Суміш на холод перемішували впродовж ночі. Був отриманий білий осад побічного продукту, який видалили фільтруванням. Розчинник частково випарили під вакуумом, концентрат обробили водою (663мл), а потім нагріли до  $70^\circ\text{C}$ . Суспензію охолодили до  $20^\circ\text{C}$ , відфільтрували і тверду речовину промили водою. Вогкий сирий матеріал потім чистили перекристалізацією з денатурованого спирту (1,2л) з отриманням названої сполуки у вигляді вогких білих кристалів (215,3г).

Б. Б. Гідрохлорид 2-[(2-аміно-1,6-дигідро-6-оксо-9Н-пурін-9-іл)-метоксі]етил-N-[(бензілокси)карбоніл]-L-валінат 200г 2-[(2-аміно-1,6-дигідро-6-оксо-9Н-пурін-9-іл)-метоксі]етил-N-[(бензілокси)карбоніл]-L-валінат були внесені у водний денатурований спирт (382мл/908мл) і нагріті до кипіння для розчинення твердої фази. Потім розчин охолодили до  $40^\circ\text{C}$ . Суспензію обробили 50% по масі пастою 5%-ного паладієво-карбонового каталізатора та води (40г), потім впродовж години додавали мурашину кислоту (32,8мл 90% по масі). Після перемішування реакційної суміші протягом години знов додали другу порцію мурашиної кислоти (20,88мл), після чого суміш відфільтрували для видалення каталізатора. Фільтрат обробили 38,56мл концентрованої соляної кислоти, після чого отриманий розчин концентрували вакуумною відгонкою.

Потім впродовж 15хв. додавали 1480мл ацетона, отриману суспензію перед фільтруванням продукту перемішували протягом 1 години. Отриманий твердий продукт потім було суспендовано в приблизно 500мл ацетону, знов відфільтровано і висушено при  $60^\circ\text{C}$  у вакуумі, в результаті отримано титульний продукт (137,75г, 87,6%).

10г зразка цього матеріалу змочили денатурованим спиртом (3,5мл), та гріли з перемішуванням при  $60^\circ\text{C}$  кілька годин. Після цього розчинник видалили у вакуумі і отримали продукт потрібної морфологічної форми.

Чистота кристалічної форми: зразок з прикладу 2Б містив вище 90% безводної кристалічної форми валацикловіра

Дебаєграма продукту з прикладу 2Б наведена у фіг. 2 та 3 у відповідних вимірах, в яких

Фіг.2 є лінійною рентгенодифрактограмою;

Фіг.3. відображає квадратні корені даних рентгенограми.

d-параметри та інші рентгенодифракційні дані відображені у таблиці 2

Таблиця 2

Пік	Кут (градуси)	Пік (число імпульсів)	d Параметри кристалічної решітки (А)	1/1 макс (%)
1	3.62	2673	24.40	35
2	7.21	119	12.26	2
3	8.64	1910	10.22	25
4	9.43	180	9.37	2
5	10.86	2652	8.14	35

6	12.12	734	7.30	10
7	13.24	615	6.68	8
8	13.77	106	6.42	1
9	14.50	2333	6.11	31
10	15.14	635	5.85	8
11	15.89	511	5.57	7
12	16.44	2652	5.39	35
13	16.90	1267	5.24	17
14	17.33	475	5.11	6
15	18.13	1648	4.89	22
16	20.05	2172	4.43	28
17	20.56	640	4.32	8
18	21.20	1096	4.19	14
19	21.78	2034	4.08	27
20	21.90	1384	4.06	18
21	22.66	729	3.92	10
22	23.94	7621	3.71	100
23	24.39	1624	3.65	21
24	25.11	967	3.54	13
25	25.86	2460	3.44	32
26	26.21	5127	3.40	67
27	26.82	1892	3.32	25
28	26.89	1927	3.31	25
29	27.19	1429	3.28	19
30	27.99	1156	3.18	15
31	28.35	1076	3.15	14
32	28.87	1722	3.09	23
33	28.94	1529	3.08	20
34	29.62	1274	3.01	17
35	30.56	1673	2.92	22
36	31.30	999	2.86	13
37	32.25	2570	2.77	34
38	33.04	1376	2.71	18
39	34.00	1806	2.63	24
40	34.45	1225	2.60	16
41	35.13	1149	2.55	15
42	36.77	1600	2.44	21
43	38.01	576	2.37	8
44	38.76	729	2.32	10
45	39.52	524	2.28	7
46	40.70	751	2.22	10
47	41.28	870	2.19	11
48	41.88	686	2.16	9
49	42.47	718	2.13	9
50	43.40	548	2.08	7
51	44.53	729	2.03	10

Дифракційні діаграми продукту з прикладу 2Б отримали на Phillips PW1800 Automatic X-Ray Powder Diffractometr з використанням розгортки від 2 до 45 2θ з кроком 0,02° та інтегральним часом 4с/крок.

Характеристики рентгеновипромінювача: 40кВ, 45мА, довжини хвиль Си-альфа 1,21,54060, 1,54439; розмір крока -0,02град., час визначення -4с, 0,005град./с; використано монохроматор, автоматичне регулювання розсіюючої щільності (довжина опромінюваного зразка: 10,0мм), граничні кути піків: 2,000-45,000град; граничні структурні відстані: 44,1372-2,01289 ангстрем, критерій розташування піка: висота по відношенню до гладкої лінії; ширини піків кристалів в межах 0,00-2,00град.; мінімальна величина піка: 0,75 максимальної інтенсивності: 7621 імпульсів, 1905,3імп./с.

1грам порції гідрохлориду валацикловіра перенесли до Retsch 10мл полістирольного контейнера 31-762, що містить дві акрилових кульки 26-253, потім розмелювали до дуже тонкого порошку, використовуючи Retsch MM2 шаровий млин з 100% потужністю протягом 5хв. Розмелений порошок знов був перенесений до держака зразка Phillips PW 1811,10, який був оборотно розташований на бездоганно гладкій поверхні, яка наприклад, забезпечується скляною пластинкою або гарно відшліфованим листом металу. Після цього порошок вміщують в держак, аж поки останній не заповниться. Донна пластинка Phillips PW 1811 00 далі закріплювалася в держаку і все це разом далі перевертали догори дном, після чого видаляли скляну/металічну пластинку уверх до відкриття гладенької поверхні зразка, що заповнює держак врівень з його поверхнею.

Винахід нижче ілюструється прикладами, властивості таблеток показані в таб.3 далі.

Приклад	3		4		5		6		7	
Інгредієнт	мг/табл.	% по	мг/табл.	% по	мг/табл.	% по	мг/	% по	мг/ табл	% по

		масі		масі		масі	табл	масі		масі
Серцевина <sup>1</sup> (у гранулі):										
Гідрохлорид валацикловіру * <sup>2</sup>	576,5	82,0	576,5	82,8	576,5	82,3	576,5	82,3	576,5	82,0
Мікрокристалічна целюлоза (Avisel PH101)	70,0	10,0	70,0	10,0	70,0	10,0	-	-	-	-
Кросповідон	28,0	4,0	28,0	4,0	28,0	4,0	14,0	2,0	14,0	2,0
Повідон K30										
Повідон K90	22,0	3,1	22,0	3,2	22,0	3,1	22,0	3,1	22,0	3,1
Зовні гранул:										
Мікро <sup>3</sup> кристалічна целюлоза (Avisel PH101)							70,0	10,0	70,0	10,0
Кросповідон	-	-	-	-	-	-	14,0	2,0	14,0	2,0
колоїдний діоксид силіція (CAB-O-SIL M-5®)	2,0	0,3					-	-	2,0	0,3
стеарат магнія	4,0	0,6	-	-	4,0	0,6	4,0	0,6	4,0	0,6
ЗАГАЛЬНА МАСА	702,5	100,0	696,5	100,0	700,5	100,0	700,5	100,0	702,5	100,0

\* Об'ємна щільність 0,6г/см<sup>3</sup> після 50 постукувань (безводна кристалічна форма): вміст води по Фішеру =0,4

<sup>1</sup> Маса серцевинних інгредієнтів на партію::0,5572кг у прикладах 3, 4 і 5; 0,4900кг у прикладах 6 і 7.

<sup>2</sup> Коефіцієнт 1,153=100

<sup>3</sup> Середній розмір часток приблизно 50мкм

Приклад	8		9	
Інгредієнти	мг/табл	% по масі	мг/табл	% по масі
гідрохлорид валацикловіру *	615	65,80	615	65,74
лактоза	205	21,93	205	21,91
мікрокристалічна целюлоза (Avisel PH101) (у гранулах)	75	8,02	75	8,02
повідон K30	18	19,3	18	1,92
кросповідон (у гранулах)	18	1,93	18	1,92
колоїдний діоксид силіцію (Aerosil 200)	0,0	0,0	0,69	0,10
стеарат магнія	3,6	0,39	3,6	0,38
ЗАГАЛЬНА МАСА	934,6	100,0	935,5	100

\* об'ємна щільність 0,45г/см<sup>3</sup> після 50 постукувань (безводна кристалічна форма)

<sup>1</sup> Середній розмір часток біля 50мкм

Приклад	10		11	
Інгредієнти	мг/табл	% по масі	мг/табл	% по масі
Гідрохлорид валацикловіру*	580	81,01	580	82,60
лактоза	-	-	-	-
мікрокристалічна <sup>2</sup> целюлоза (Avisel PH101) (у гранулах)	70	9,78	-	-
мікрокристалічна целюлоза (зовні гранул)	-	-	70,4	10,03
повідон K30	35	4,89	-	-
повідон K90	-	-	21,7	3,09
кросповідон (у гранулах)	28	3,91	12	1,71

кросповідон (зовні гранул)	-	-	14,1	2,01
стеарат магнія	3,0	0,42	4,0	0,57
ЗАГАЛЬНА МАСА	716	100,0	702,2	100,0

\*об'ємна щільність 0,38г/см після 50  
постукувань (безводна кристалічна форма) 2  
Середній розмір часток приблизно 50мкм

Таблетки у прикладах були виготовлені, як описано нижче.

Приклади 3-7

Операція (О) 1. Серцевинні інгредієнти просіювали крізь ручне сито 20меш (840мкм), а далі змішували у V-подібному змішувачі підходящого розміру протягом 10хв. О.2. Змішаний порошок після О.1 гранулювали в 10-літровому міксері з високим зусиллям зсуву (модель SP1), додаючи чисту воду в процесі змішування. Далі додавали приблизно 11-14% води від маси серцевинних інгредієнтів і протягом 3-4,5 в. з суміші утворювали суцільну масу.

О.3 Гранулу після О.2 сушили на піддоні (приклади 5,6 та 7) або у вакуумному сушильнику SP1 (приклади 3 та 4) при температурі близько 50°C до прийнятної вмісту вологи, приблизно 1,0-2,0%.

О.4. Інгредієнти, що залишилися, просіювали крізь ручне сито 20 меш (840мкм) і додавали до серцевинних інгредієнтів з О.3, після цього суміш просіювали, використовуючи Comil Model 197 AS, оснащений 0,062" (1,57мм) сіткою.

О.5. Далі суміш перемішували у V-подібному змішувачі придатного розміру протягом 5хв.

О.6. Змішані гранули після О.5 пресували на пресі Manesty Beta, оснащеному капсуло-подібною пресформою, 18,25мм x 7,14мм, маса для пресування приблизно 700мг, зусилля пресування від 14,5 до 18кН.

О.7, Далі за бажанням таблетки можна покривати плівкою з використанням стандартних методів, наприклад, застосовуючи білий концентрат, метилгідроксипропилцелюлозу, діоксид титан, поліетиленгліколь та полісорбат.

Твердість (силу роздавлювання по довгій осі), визначали на Кей твердомірі, модель НТ-300. Крихкість (втрати маси у процентах після 100 падінь з висоти 6 футів (15,25см) була визначена згідно з USP №23, 1995, р1981 у розділі 1216 з використанням приладу для визначення крихкості Erweka, модель ТА-3. Фізичні властивості визначали під припустимим тиском. Час дезінтеграції визначали згідно з відповідним розділом в USP №23, (1995), р1790.

Приклади 8 та 9

О.1.Нижчезазначені інгредієнти просіювали на ручному ситі.

30 меш (600мкм)

гідрохлорид валацикловіра 5,289кг лактоза 1,763кг

мікрокристалічна целюлоза 0,6450кг повідон К30 0,1548кг

крос-повідон 0,1548кг

60 меш (250мкм)

стеарат магнія 0,03096кг

колоїдний діоксид силіція (КДС) 0,002598кг

О.2. Інгредієнти з О.1, просіяні через сито 30 меш (600мкм), змішували, за винятком повідону, в V-подібному змішувачі об'ємом один кубічний фут (0,028м<sup>3</sup>) протягом 10 хв. О.3. 1,540кг спирта SD3A (етанол, денатурований 5% метанола) змішали з 0,6600кг очищеної води, 0,1548кг просіяного повідона розчинили в 0,6192кг змішаного розчинника ручним помішуванням.

О.4. Суміш після О.2 далі гранулювали в змішувачі Littleford Lodige об'ємом 1куб.фут (0,028м<sup>3</sup>) з додаванням розчиненого повідона в процесі змішування. Було додано ще 1,315кг змішаного розчинника і з суміші утворювали суцільну масу впродовж загалом семи хвилин, як зазначено нижче.

Розпушування плужком 7хв. Подрібнення 6,5хв.

О.5. Гранули з О.4 далі сушили у сушарці з киплячим шаром Fluid Bed Dryer (Giatt GPCG5) при температурі 50°C вхідного повітря до досягнення прийнятної вологості приблизно 1,0-3,0% .

О.6. Гранули з О.5 просіювали з помірною швидкістю на ножовому подрібнювачі Fitz Mill Model M, оснащеному ситом 30 меш (600мкм), з увімкненими ножами.

О.7. Просіяний стеарат магнія з О.1 додали до гранул з О.6 і змішували протягом 5хв., використовуючи змішувач з О.2. Це відповідає прикладу 10 (2,650кг).

О.8. Частину змішаних гранул з О.7 пресували на пресі Manesty Beta Press, оснащеному капсулоподібною пресформою, 19,1 x 10,2мм, силою стискання пресформи приблизно 934,6мг.

О.9. Гранули зі змащувачем, що залишилися від 2,650кг (з О.7), зважили і до них додали просіяний КДС з О.1, потім диспергували вручну і цю суміш далі змішували протягом 5хв. в змішувачі з О.3. Ця частина відповідає прикладу 11. Суміш пресували у таблетки. Приклади 10 та 11 по суті аналогічні прикладам 9 та 10 за винятком наступного.

1. Усі інгредієнти сіяли через сито 20 меш (840мкм).

2. Медикамент та внутрішньогранулярні інгредієнти змішували протягом 10хв.

3. Кількість води та спирта SD3A брали в залежності від порції.

4. Висушені гранули розмелювали на млині Comil Model 197AS з ситом 0,062" (1,57мм).

5. У прикладі 11 сушку проводили у поличковій сушарці.

6. Стеарат магнія змішували протягом 10хв. після 10-хвилинного попереднього змішування змолотих гранул та інших інгредієнтів.



Таблиця 3

№ прикладу	Сила пресування (кН)	Твердість (кПа)	Крихкість (%)	Час дезінтеграції (хв.)	Сила виштовхування	Розтріскування внаслідок напруження (після нагрівання <sup>1</sup> )
3а	15,256	10,0	0,035	15,36	395	Так
3б	17,896	13,3	0,041	16,60	452	Так
4	14,746	8,2 <sup>3</sup>	0,107	13,94	305	Так <sup>2</sup>
5а	15,343	9,9	0,15	17,95	300	Так
5б	17,956	12,5	0,10	19,96	329	Так
6а	15,658	11,9	0,15	18,04	306	Так/незначне
6б	17,771	14,7	0,14	17,68	324	Так
7а	15,495	12,6	0,13	18,89	366	Ні
7б	17,896	15,3	0,14	20,11	411	Ні
8а	14,3	5,9	1,78	не визначено	410	
8б	31,4	9,7	1,70	не визначено	450	
9а	14,7	13,6	0,04	10,3	332	
9б	30,7	22,8	0,03	12,6	330	
10	Умови 6	14,4		не визначено	не визначено	Так
11	Умови 7	15,5		не визначено	не визначено	Ні

1. Нагрівали в печі з примусовою подачею повітря з температурою 50 °С для імітації покривання плівкою
2. Розтріскування внаслідок напруження до та після нагрівання
3. Одна таблетка переломила на дві частини (неприйнятна твердість)

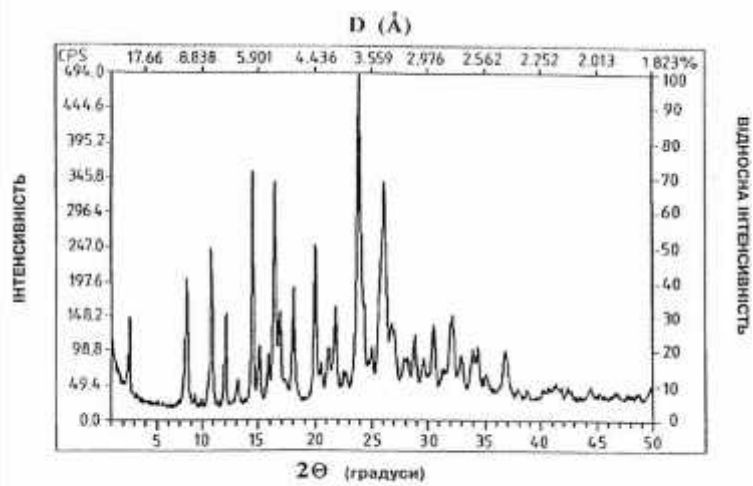
На таблиці 3 видно, що таблетка з прикладу 4 (в якій нема діоксиду силіцію, а мікрокристалічна целюлоза присутня назовні гранул) ламається навпіл при галтуванні, імітуючому умови утворення покриваючої плівки. Твердість таблетки тому загалом неприйнятна. І навпаки, коли додали колоїдний діоксид силіцію (приклад 3), таблетка, що несподівано, не ламалася, а крім того час дезінтеграції та сила виштовхування зростали суттєво слабше, ніж можна було чекати. В таблетках з прикладів 5 та 6, так же як з прикладу 3, при нагріванні розвиваються тріщини за рахунок внутрішніх напруг. В складі таблетки з прикладу 3 присутній колоїдний діоксид силіція та всередині гранул мікрокристалічна целюлоза; у прикладі 5 мікрокристалічна целюлоза також знаходиться всередині гранул, але діоксид силіція відсутній; а у прикладі 6 теж в складі таблетки відсутній діоксид силіція, але мікрокристалічна целюлоза знаходиться зовні гранул. Однак, що несподівано, коли в складі таблетки присутній колоїдний діоксид силіція, а мікрокристалічна целюлоза знаходиться зовні гранул, виявляється синергетичний ефект, що запобігає утворенню тріщин, і крім того, твердість та крихкість виявляються дуже гарними. Як видно з прикладу 3 таблиці, сили дезінтеграції та виштовхування зростають значно менше, ніж можна було чекати.

Як також можна бачити з взятого для порівняння прикладу 8, значення твердості дуже мале, а крихкість не досягає стандарту US Pharmacopoeia (USP) -1%. Навіть при дуже великій силі пресування, використаній у прикладі 8б, крихкість трохи не досягає стандарту USP.

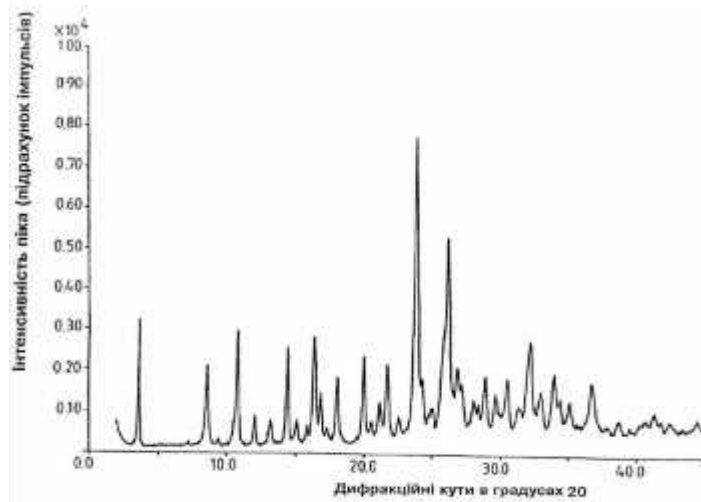
По контрасту з випадком, коли додано біля 0,1% по масі колоїдного діоксиду силіція (в прикладах 9а та 9б), твердість та крихкість різко поліпшуються. Крім того, сила виштовхування яка була гарною до додавання колоїдного діоксиду силіція стала ще краще, тобто дійсно поліпшилася завдяки його додаванню. Час дезінтеграції для таблеток з прикладу 9 теж дуже задовільний.

На додаток, коли рецептура з прикладу 11 повторюється з включенням в неї колоїдного діоксиду силіція у кількості від 0,05 до 3%, можна, відповідно, отримати чудові таблетки, що мають високу твердість та низьку крихкість і не розтріскуються внаслідок напруження.

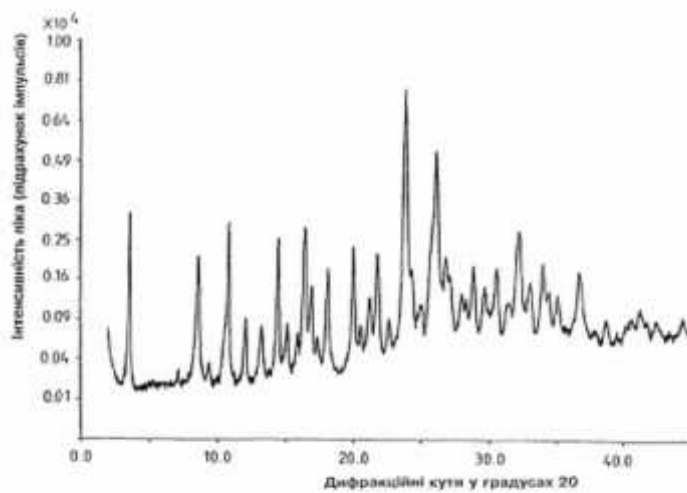
Таким чином, рецептура міцних таблеток згідно з винаходом може відповідно забезпечити отримання таблеток валацикловіра, що мають прекрасні характеристики при їх використанні і придатні для покриття плівкою, а також мають потрібні мастильні якості та час дезінтеграції.



ФІГ. 1



ФІГ. 2



ФІГ. 3