



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83094 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/343

A61K 9/20

A61K 47/26

A61K 47/38

A61P 25/24 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТАБЛЕТКА ЦИТАЛОПРАМУ ГІДРОБРОМІДУ

1

2

(21) а200607053

(22) 24.11.2004

(86) РСТ/HU2004/000110, 24.11.2004

(31) Р 0303790

(32) 25.11.2003

(33) HU

(46) 10.06.2008, Бюл.№ 11, 2008 р.

(72) ФЕКЕТЕ ПАЛЬ, ФЕЙКУС СІЛЬВІЯ, СЛАВІНЕ
СЕЛЛЬ ЖУЖА

(73) ЕГІШ ДЬЙОДЬСЕРДЬЯР РТ.

(56) WO 01/80619 A2, 01.11.2001

(57) 1. Таблетка, виготовлена шляхом прямого пресування, що містить як активний інгредієнт циталопрам гідробромід, а саме 1-[3-(диметиламіно)-пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідроксизуранкарбонітрилу гідробромід, що має середній розмір частинок в інтервалі 5-40мкм, у суміші з мікрокристалічною целюлозою, що має середній розмір частинок в інтервалі 90-250мкм, цукор, придатний для прямого пресування, та інші ексципієнти, що застосовуються для виготовлення таблеток.

2. Таблетка, що містить як активний інгредієнт циталопрам, за п.1, що містить у собі 5-50% мас./мас. циталопраму гідроброміду, що має середній розмір частинок в інтервалі 5-40мкм, 5-85% мас./мас. мікрокристалічної целюлози, що має середній розмір частинок в інтервалі 90-250мкм, як ексципієнт 5-85% мас./мас. цукру, придатного для прямого пресування, 0,3-3,0% мас./мас. стеарату магнію і, необов'язково, 0,1-2,0% мас./мас. колоїдного або, необов'язково, мікронізованого діоксиду кремнію.

3. Таблетка, що містить як активний інгредієнт циталопрам, за п.1, що містить у собі 10-30% мас./мас. циталопраму гідроброміду, що має середній розмір частинок в інтервалі 5-40мкм, 50-80% мас./мас. мікрокристалічної целюлози, що має середній розмір частинок в інтервалі 90-250мкм, як ексципієнт 5-20% мас./мас. цукру, придатного для прямого пресування, 0,5-2,5% мас./мас. стеарату магнію і, необов'язково, 0,5-

1,5% мас./мас. колоїдного або, необов'язково, мікронізованого діоксиду кремнію.

4. Таблетка, що містить як активний інгредієнт циталопрам, за п.3, що містить у собі, на додаток до активного інгредієнта, 70-80% мас./мас. мікрокристалічної целюлози, що має середній розмір частинок в інтервалі 90-250мкм, як ексципієнт 5-10% мас./мас. цукру, придатного для прямого пресування, 1,0-2,0% мас./мас. стеарату магнію і, необов'язково, 0,5-1,0% мас./мас. колоїдного або, необов'язково, мікронізованого діоксиду кремнію.

5. Таблетка, що містить як активний інгредієнт циталопрам гідробромід, за будь-яким із пп.1-4, де на поверхні серцевини таблетки знаходиться покриття, виготовлене із речовин і способами, що застосовуються у фармацевтичній промисловості.

6. Таблетка, що містить як активний інгредієнт циталопрам гідробромід, за будь-яким із пп.1-5, де циталопрам гідробромід має середній розмір частинок в інтервалі 5-20мкм.

7. Таблетка, що містить як активний інгредієнт циталопрам гідробромід, за будь-яким із пп.1-5, де мікрокристалічна целюлоза має середній розмір частинок в інтервалі 150-250мкм.

8. Таблетка, що містить як активний інгредієнт циталопрам гідробромід, за будь-яким із пп.1-5, де цукор, що застосовується для прямого пресування, являє собою лактозу, отриману за допомогою розпорошуючого сушіння.

9. Спосіб виготовлення таблеток, що містять як активний інгредієнт циталопрам гідробромід, за п.1, при якому змішують у твердій формі до одержання однорідної суміші циталопрам гідробромід, що має середній розмір частинок в інтервалі 5-40мкм, мікрокристалічну целюлозу, що має середній розмір частинок в інтервалі 90-250мкм, цукор, придатний для прямого пресування, і один або більше ніж один інший ексципієнт, що застосовується для виготовлення таблеток, і пресують отриману однорідну суміш у таблетки, що містять циталопрам гідробромід у кількості, яка відповідає 10-40мг основи циталопраму.

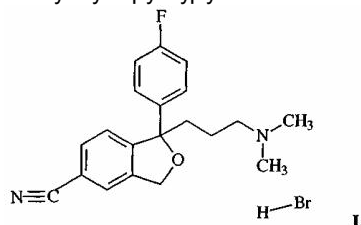
C2
(13)

83094
(11)

UA
(19)

Винахід відноситься до таблеток, що містять як активний інгредієнт циталопрам гідробромід, і до способу їхнього виготовлення.

Циталопрам, а саме 1-[3-(диметиламіно)-пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрилу гідробромід, є добре відомими антидепресантними ліками, що мають наступну структуру:



Ця речовина являє собою білий чи майже білий дрібний кристалічний порошок, що звичайно має середній розмір часток менше ніж 20мкм.

Коли циталопрам гідробромід застосовують як фармацевтичний агент, його препарат готують у вигляді таблеток в оболонці, а саме таблеток із плівковим покриттям. Як відомо, на додаток до активного інгредієнта таблетки також містять ексципієнти (наповнювачі, що зв'язують агенти, розпушувачі, ковзаючі речовини, антифрикційні агенти). З метою підтримки в процесі виробництва високого рівня однорідності таблеток по масі і вмісту, на сучасних таблеткових апаратах можна таблетувати тільки суміші активного інгредієнта і ексципієнтів, що володіють гарною сипучістю і не схильні до розшарування. Тому перед таблетуванням активні інгредієнти і допоміжні речовини варто перетворювати в агрегати у вигляді гранул, придатні для таблетування, у ході різних операцій. Докладний опис цих операцій можна знайти в технічній літературі, наприклад, [Racz L, Selmeczi B.: Gyogyszer - technologia 3., Selmeczi B.: Gyogyszer - formatan, Medicina, Budapest, 2001].

В основному підготовчі операції можуть бути засновані на трьох наступних принципах:

- Методика змішування порошків
- Методика сухої грануляції
- Методика вологої грануляції

За методикою змішування порошків активний інгредієнт перемішують до одержання однорідної суміші з легко таблетуємих ексципієнтами. Тому цю методику також називають прямим таблетуванням (пресуванням). Недолік цього способу полягає в тому, що його можна застосовувати тільки до невеликої частини активних інгредієнтів, тобто тільки у випадку тих активних інгредієнтів, що самі по собі є легко таблетуємих чи сипучими, або які можна застосовувати в низьких дозах.

У випадку методики сухої грануляції активний інгредієнт перемішують до одержання однорідної суміші з легко таблетуємих ексципієнтами, а потім пресують (ущільнюють, брикетують або попередньо таблетують), пресовану речовину подрібнюють, просівають, змішують з додатковими ексципієнтами і таблетують.

У випадку методики вологої грануляції активний інгредієнт або, можливо, суміш активного інг-

редієнта і таблетуємих ексципієнтів зволожують розчином так називаного гранулюючого агенту або тільки розчинником. У даному випадку утворюються гранули більшого розміру, які потім висушують, подрібнюють, просівають, змішують з додатковими ексципієнтами і пресують у таблетки.

Останнім часом волога грануляція є найбільш широко розповсюдженою методикою для операцій попереднього таблетування. Причиною цього факту є те, що, хоча цей спосіб є самим складним і самим дорогим серед трьох вищезгаданих, він є самим надійним в тому значенні, що в результаті його використання можна гарантовано виготовити таблетки у відповідній кількості. З іншого боку, пряме пресування є найпростішим і найдешевшим способом, але для нього складно, а в деяких випадках і неможливо вибрати придатні ексципієнти. Але, саме тому, що даний спосіб є простим і дешевим, у фармацевтичній промисловості існує велика потреба в заміні методик грануляції методами прямого пресування. Для заміни методу вологої грануляції методика сухої грануляції є альтернативою методу прямого пресування, з огляду на як гомогенний характер, так і вартість методу вологої грануляції.

Відповідно до літератури таблетки з плівковим покриттям, що є у продажу і що містять як активний інгредієнт циталопрам гідробромід, виробляють за допомогою вологої грануляції з гранулята, що виготовляється шляхом сушіння псевдооживленням [IT 99M1781, WO 01/80619, WO 02/053133]. Причина цього полягає в тому, що циталопрам гідробромід, отриманий загальноприйнятими способами, являє собою кристалічний порошок з часток дрібного розміру, що має середній розмір часток менше ніж 20мкм, обмірюваний за допомогою лазерної гранулометрії.

Виходячи з існуючого рівня техніки, при таблетуванні циталопрама гідроброміду, що має настільки малий розмір часток, шляхом прямого пресування можна припускати виникнення двох проблем. Перша полягає в тому, що внаслідок малого розміру часток активного інгредієнту сипучість однорідної суміші, що містить циталопрам гідробромід у суміші з ексципієнтами таблетування, є слабкою, і тому однорідність таблеток по масі не відповідає вимогам фармакопеї. Інша проблема полягає в тому, що, якщо з метою поліпшення відповідної сипучості використовують ексципієнти, що мають трохи більший розмір часток, порошокподібна суміш може розшаруватись під час пресування в таблетки, що приводить у результаті до мінливості по вмісту активного інгредієнта.

В основному, вимоги, що відносяться до якості таблеток, установлюються фармакопеями. Зазначені вимоги не є зовсім однаковими, але, як правило, вимоги Європейської й Американської фармакопей (Ph. Eur. I USP, відповідно) повинні враховуватися фармацевтичною промисловістю, що стає усе більш інтернаціональною. У відношенні однорідності таблеток по вмісту вимоги, що відносяться до критичних параметрів, приведені нижче:

Параметр	Вимоги Ph. Eur.	Вимоги USP ²
Однорідність таблеток по масі (вимірена на 20 таблетках) Менше 80мг Між 80 - 250мг Більше 250мг	Середнє +/- 10% Середнє +/- 7,5% Середнє +/- 5%	Немає
Однорідність таблеток по вмісту (вимірена на 10 таблетках)	Середнє +/- 15%	Номінальне значення +/- 15% BCB*: макс. 6%

*BCB: відносне стандартне відхилення

1) [Європейська фармакопея, видання 4, 2002, с.199 - 200. Council of Europe, Strasbourg]

2) [Фармакопея США, видання 26, 2003, с.2227 United States Pharmacopeial Convention, Inc, Rockville]

Відповідно до загального напрямку у виробництві таблеток розробка способу прямого пресування була також почата у випадку циталопрама гідроброміду. Відповідно до [Міжнародної патентної заявки №WO 01/80619] тверда фармацевтична лікарська форма, що містить циталопрам гідробромід, може бути отримана шляхом прямого пресування, якщо середній розмір часток циталопрама гідроброміду складає щонайменше 40мкм, переважно в інтервалі 40-200мкм, навіть більш переважно 45-150мкм і найбільш переважно 50-100мкм. Оскільки циталопрам гідробромід з таким розміром часток не може бути отриманий загальноприйнятими способами, у зазначеній патентній заявці також запропонований спосіб одержання циталопрама гідроброміду зі збільшеним розміром часток, необхідним для прямого пресування. Досить очевидно, що даний спосіб не є

прийнятним рішенням, оскільки на практиці зменшення вартості, досягнуто за рахунок використання способу прямого пресування, у кілька разів менше витрат на перекристалізацію активного інгредієнта.

Щоб перебороти вищевказану проблему, автори того ж винаходу запропонували інший спосіб у [WO 01/80619] збільшення розміру часток циталопрама гідроброміду шляхом використання сухої грануляції. Відповідно до цього способу циталопрам гідробромід, один або в суміші з одним або більше ніж одним ексципієнтом перетворюють за допомогою ролерного ущільнення в гранули, що мають середній розмір часток приблизно 40мкм, переважно в інтервалі 40-250мкм, більш переважно 45-200мкм і найбільш переважно 50-180мкм. Для способу грануляції, використовуюваного відповідно до опису зазначеного патенту, використовують циталопрам гідробромід, що має середній розмір часток менший ніж 20мкм, переважно менший ніж 15мкм. Отриманий у такий спосіб гранулят циталопрама гідроброміду потім перемішують до одержання однорідної суміші з додатковими ексципієнтами і пресують у таблетки.

Таким чином, при існуючому рівні техніки, з циталопрама гідроброміду, що має середній розмір часток менше ніж 40мкм, неможливо одержати таблетки, що відповідають вимогам фармакопеї шляхом прямого пресування.

Задачею даного винаходу була розробка такого способу прямого пресування, який би дозволив виготовити з часток циталопрама гідроброміду із середнім розміром часток менше ніж 40мкм, таблетки відповідно до вимог, висунутими фармакопеями.

Винахід заснований на виявленні того факту, що при використанні відповідним чином обраних ексципієнтів способом прямого пресування з циталопрама гідроброміду, що має середній розмір часток менший ніж 40мкм, чи навіть менший ніж 20мкм можна виготовити таблетки з якістю, що відповідає навіть найсуворішим вимогам. Також було встановлено, що за рахунок стабільності й інших поліпшених параметрів таблеток, запропонованих відповідно до винаходу, їх можна використовувати як серцевини таблеток, тобто вони є придатними для покриття різними речовинами способами, загальноприйнято використовуваними у фармацевтичній промисловості. Отримані в такий спосіб таблетки в оболонці можна застосовувати для поліпшення терапевтичного ефекту.

Зненацька було виявлено, що, незважаючи на той факт, що циталопрам гідробромід має погану сипучість за рахунок малого розміру його часток, шляхом відповідного добору ексципієнтів можливе одержання композиції, що володіє гарною властивістю сипучості. Композиція, виготовлена відповідно до винаходу, не розшаровується в умовах процесу виробництва, незважаючи на те, що є значна різниця між розміром часток активного інгредієнта і розміром часток ексципієнта. Отже, можливо виробляти таблетки циталопрама гідроброміду способом прямого пресування, і стабільність, однорідність по масі, однорідність по вмісту, час розпаду і розчинення отриманих у такий спосіб таблеток відповідає строгим вимогам фармакопеї.

Відомо, що суміші речовин, розміри часток яких значно розрізняються, розшаровуються в процесі їхньої обробки, тобто вони діляться за розміром часток. Цей поділ робить неможливим однорідний розподіл активного інгредієнта в індивідуальних таблетках, що є основною вимогою до виробництва таблеток.

Відповідно до одного з аспектів даного винаходу, запропоновані таблетки, виготовлені шляхом прямого пресування, що містять як активний інгредієнт циталопрам гідробромід, а саме 1-[3-(диметиламіно)-пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5 ізобензофуранкарбонітрилу гідробромід, що містять циталопрам гідробромід, у формі часток із середнім розміром в інтервалі 5-40мкм, у

суміші з мікрокристалічною целюлозою, що має середній розмір часток в інтервалі 90-250мкм, цукор, придатний для прямого пресування, й інші ексципієнти, загальноприйнято використовувані для виготовлення таблеток.

Більш конкретно, запропоновані таблетки, що містять як активний інгредієнт циталопрам гідробромід, що містять у собі утримуючі 5-50% мас/мас, переважно 10-30% мас/мас циталопрама гідроброміду, із середнім розміром часток в інтервалі 5-40мкм, можливо в інтервалі 5-20мкм, а також 5-85% мас/мас, переважно 50-80% мас/мас, більш переважно 70-80% мас/мас мікрокристалічної целюлози, із середнім розміром часток в інтервалі 90-250мкм, переважно 150-250мкм, у якості ексципієнта 5-85% мас/мас, переважно 5-20% мас/мас, більш переважно 5-10% мас/мас цукру, придатного для прямого пресування, 0,3-3,0% мас/мас, переважно 0,5-2,5% мас/мас, більш переважно 1,0-2,0% мас/мас стеарата магнію і, можливо, 0,1-2,0% мас/мас, переважно 0,5-1,5% мас/мас, більш переважно 0,5-1,0% мас/мас колоїдного або мікронізованого діоксиду кремнію.

Відповідно до іншого аспекту даного винаходу запропоновані таблетки, що містять як активний інгредієнт циталопрам гідробромід, що містять у собі 5-50% мас/мас, переважно 10-30% мас/мас циталопрама гідроброміду, із середнім розміром часток в інтервалі 5-40мкм, можливо 5-20мкм, 5-85% мас/мас, переважно 50-80% мас/мас, більш переважно 70-80% мас/мас мікрокристалічної целюлози, у формі часток із середнім розміром в інтервалі 90 - 250мкм, переважно 150-250мкм, у якості ексципієнта 5-85% мас/мас, переважно 5-20% мас/мас, більш переважно 5-10% мас/мас цукру, придатного для прямого пресування, 0,3-3,0% мас/мас, переважно 0,5-2,5% мас/мас, більш переважно 1,0-2,0% мас/мас стеарата магнію і, можливо, 0,1-2,0% мас/мас, переважно 0,5-1,5% мас/мас, більш переважно 0,5-1,0% мас/мас колоїдного чи мікронізованого діоксида кремнію і таблетки, що мають на поверхні серцевини, покриття, виготовлене з речовин і способами, звичайно використовуваними у фармацевтичній промисловості.

Згідно ще одного аспекту даного винаходу, запропонований спосіб виготовлення таблеток, що містять як активний інгредієнт циталопрам гідробромід, при якому змішують частки циталопрама гідроброміду, що мають середній розмір в інтервалі 5-40мкм, часток мікрокристалічної целюлози, що мають середній розмір в інтервалі 90-250мкм, а також одного або декількох інших ексципієнтів, придатних для виготовлення таблеток, і пресування отриманої в такий спосіб однорідної суміші в таблетки, що містять циталопрам гідробромід у кількості, що відповідає 10-40мг основи циталопрама.

Більш конкретно, запропонований спосіб виготовлення таблеток, що містять як активний інгредієнт циталопрам гідробромід, при якому змішуються, у твердій формі 5-50% мас/мас, переважно 10-30% мас/мас циталопрама гідроброміду, що має середній розмір часток в інтервалі 5-40мкм, можливо 5-20мкм, 5-85% мас/мас, переважно 50-

80% мас/мас, більш переважно 70-80% мас/мас мікрокристалічної целюлози, що має середній розмір часток в інтервалі 90-250мкм, 5-85% мас/мас, переважно 5-20% мас/мас, більш переважно 5-10% мас/мас цукру, придатного для прямого пресування, 0,3-3,0% мас/мас, переважно 0,5-2,5% мас/мас, більш переважно 1,0-2,0% мас/мас стеарата магнію і, можливо, 0,1-2,0% мас/мас, переважно 0,5-1,5% мас/мас, більш переважно 0,5-1,0% мас/мас колоїдного або мікронізованого діоксиду кремнію, пресують отриману в такий спосіб однорідну суміш у таблетки, що містять циталопрам гідробромід у кількості, що відповідає 10-40мг основи циталопрама, і наносять на отриману серцевину таблетки один або більше ніж один шар, що містить речовини, які загальноприйнято застосовуються для цієї мети способами, відомими у фармацевтичній промисловості.

Термін «способи таблетування прямим пресуванням» означає, що активний інгредієнт змішують до одержання однорідної суміші при кімнатній температурі без додавання рідини в суміш і без зміни розміру часток компонентів, і пресують цю однорідну суміш у таблетки.

Термін «середній розмір часток» відноситься до розміру часток, що поділяє частоту розподілу навпіл. 50% часток мають більший розмір часток, й інші 50% мають менший розмір. Цю величину позначають як d_{50} .

Як мікрокристалічну целюлозу, яку використовують в таблетках циталопрама гідроброміду відповідно до винаходу, можна використовувати мікрокристалічну целюлозу, що застосовується для прямого пресування, що має середній розмір часток більше ніж 90мкм. Ці мікрокристалічні целюлози розрізняють по номерах: 102, 200, 90 або 12, зазначених у торговій назві. Такими речовинами є, наприклад, Avicel PH 102, Avicel 102 SCG, Avicel 200, Vivapur 102, Vivapur 200, Vivapur 12, Microcel 102, Emcocel 90M, Emcocel 90 HD, Emcocel LP 200 і т.д. Серед цих речовин мікрокристалічна целюлоза, позначена номером 200, що має найбільший розмір часток, має найбільш сприятливу сипучість. Середній розмір часток мікрокристалічних целюлоз, позначених 102 і 90, знаходиться в інтервалі 90 - 110мкм, середній розмір часток мікрокристалічної целюлози, позначеної 12, знаходиться в інтервалі 140 - 180мкм, тоді як середній розмір часток мікрокристалічних целюлоз, позначених 200, складає приблизно 180мкм. Як мікрокристалічну целюлозу можна також використовувати так називані силікатовані мікрокристалічні целюлози, що мають середній розмір часток більший ніж 90мкм, що містять 2-3% мас/мас діоксиду кремнію. У цьому випадку немає необхідності додавати діоксид кремнію в однорідну суміш. Такими продуктами є, наприклад, Prosolv SM CC 90 або Prosolv HD 90 (торгові назви).

Як цукор, придатний для прямого пресування, можна використовувати будь-який продукт на основі цукру, виготовлений для цілей прямого пресування. Такими продуктами є, наприклад, висушені розпорошувачим сушінням або спеціальним способом кристалізовані лактоза, мальтоза або сахароза. Середній розмір часток цих продуктів на

основі цукру, виготовлених для цілей прямого пресування, звичайно знаходиться в інтервалі між 100мкм і 200мкм.

У якості стеарата магнію можна використовувати будь-яку форму стеарата магнію, що відповідає фармакопейним вимогам. Середній розмір часток таких форм звичайно складає менше ніж 10мкм.

У якості колоїдного або мікронізованого діоксиду кремнію можна використовувати будь-яку форму колоїдного або мікронізованого діоксиду кремнію, що відповідає фармакопейним вимогам. Середній розмір часток форм колоїдного мікронізованого діоксиду кремнію складає декілька мкм, тоді як середній розмір часток форм мікронізованого діоксиду кремнію звичайно знаходиться в інтервалі між 4-20мкм. Форми діоксиду кремнію можна також використовувати в сумішах, утворених з мікрокристалічною целюлозою, у вигляді так названої силікатованої мікрокристалічної целюлози.

Вміст активного інгредієнта таблеток циталопрама гідроброміду відповідно до винаходу знаходиться в інтервалі між 10-30% мас/мас. З урахуванням того, що найменша однакратна доза циталопрама гідроброміду складає 10мг основи циталопрама, що відповідають 12,495мг циталопрама гідроброміду, і приймаючи до уваги, що для зручності маніпуляції маса таблетки повинна бути щонайменше 50 мг, вміст активного інгредієнта в інтервалі 10 - 30% мас/мас вважають оптимальним. Таблетки з більш високим вмістом активного інгредієнта, але з такою ж композицією, щоб гарантувати біологічну еквівалентність, звичайно готують шляхом множення маси таблетки (пропорційні композиції). Частку мікрокристалічної целюлози і цукру, придатного для прямого пресування, можна змінювати в широкому інтервалі 5-85% мас/мас. На підставі сипучості порошкової суміші і фізичних параметрів таблеток краща кількість мікрокристалічної целюлози знаходиться в інтервалі 50-80% мас/мас, тоді як кількість цукру, придатного для прямого пресування, знаходиться в інтервалі 5-20% мас/мас. Особливо переважна кількість мікрокристалічної целюлози знаходиться в інтервалі 70-80% мас/мас, тоді як особливо переважна кількість цукру, придатного для прямого пресування, знаходиться в інтервалі 5-10% мас/мас. Кількість стеарата магнію і колоїдного або мікронізованого діоксиду кремнію відповідає кількості, загальноприйнято використовуваному для виробництва

таблеток. У випадку стеарата магнію ця кількість знаходиться в інтервалі 0,3-3,0% мас/мас, переважно 0,5-2,5% мас/мас, більш переважно 1,0-2,0% мас/мас, тоді як у випадку колоїдного або мікронізованого діоксиду кремнію вона знаходиться в інтервалі 0,1-2,0% мас/мас, переважно 0,5-1,5% мас/мас, навіть більш переважно 0,5-1,0% мас/мас.

Таблетки, що містять циталопрам гідробромід, відповідно до винаходу володіють придатною механічною міцністю й особливо придатні для операцій нанесення плівкового покриття, що роблять на таблетку сильні механічні впливи. Нанесення плівкового покриття можна здійснювати способами, відомим з літератури. Як плівкоутворювальну речовину можна використовувати, наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу разом з поліетиленгліколем як пластифікатор і, можливо, діоксид титану як пігментну речовину. Можна також використовувати готові системи покриття, такі як Opadry (торгова назва). Ці речовини містять як плівкоутворювальний полімер гідроксипропілметилцелюлозу (Opadry I і Opadry II) або полівініловий спирт (Opadry II HP).

Композиція і спосіб відповідно до винаходу проілюстровані приведеними нижче Прикладами без обмеження обсягу захисту зазначеними Прикладами.

Приклад 1

Дія наповнювачів, що мають різні розміри часток, на сипучість і таблетуємість

У якості наповнювачів використовують наступні речовини, придатні для прямого пресування:

- висушений розпорошуючим сушінням моноідрат лактози (Lactose DCL 11),
- мікрокристалічну целюлозу (Emcocel 90M, Avicel 102, Vivapur 200),
- силікатовану мікрокристалічну целюлозу (Prosolv SM CC 90, Prosol HD 90).

Як змащуючий агент використовують стеарат магнію, як ковзну речовину використовують діоксид кремнію (Aerosil 200).

Інгредієнти, використовувані в кількості, приведеній у наступній таблиці, змішують у змішувачі Turbula. Сипучість однорідних сумішей визначають способами, приведеним [у Європейській фармакопеї, видання 4, 2002, с.208-209, Council of Europe, Strasbourg].

Сполука однорідних сумішей циталопрама та їхня сипучість представлені в наступній таблиці:

Таблиця

Експериментальні компоненти (г)	CI11	CI61	CI63	CI64	CI65	CI66
Циталопрам HBr*	24,99	24,99	24,99	24,99	24,99	24,99
Лактоза DCL 11	14,4	14,4	14,4	14,4	14,4	14,4
Vivapur 200	136,8	-	-	-	-	-
Avicel 102	-	136,8	-	-	-	-
Emcocel 90 M	-	-	136,8	-	-	-
Vivapur102	-	-	-	136,8	-	-
Prosolv SM CC	-	-	-	-	138,06	-
Prosolv HD 90	-	-	-	-	-	138,06

Продовження таблиці

Aerosil 200	1,26	1,26	1,26	1,26	-	-
Стеарат магнію	2,55	2,55	2,55	2,55	2,55	2,55
Усього:	180,0	180,0	180,0	180,0	180,0	180,0
Сипучість (с/50г)	6,2	33,9	30	17	29,3	14,2

*d₅₀:13,8мкм

Як видно, краща сипучість однорідних сумішей може бути досягнута шляхом використання Vivapur 200, тобто мікрокристалічної целюлози, що має найбільший розмір часток.

Однорідні суміші пресують у таблетки масою 180мг на таблетковому апараті типу Fette EXI, використовуючи увігнуті прес-інструменти 8мм у діаметрі. У ході процедури таблетування адгезія не

спостерігається ні на прес-формі, ні на поверхні таблеток. При розламуванні таблеток на дві частини внутрішня поверхня є однорідною, без розшарування.

Середню масу й однорідність по масі таблеток, виготовлених відповідно до винаходу, також визначали на 20 таблетках.

Параметр експерименту	CI11	CI61	CI63	CI64	CI65	CI66
Середня маса (мг)	181,4	183,1	180,1	179,0	180,0	179,9
Мінімальна маса окремої таблетки	178,7	182,5	179,3	178,5	178,8	179,4
Максимальна маса окремої таблетки	183,3	183,8	181,0	179,7	181,3	180,4
Відхилення маси(%)	<1,5%	<0,4%	<0,5%	<0,4%	<0,8%	<0,3%

З приведеної вище таблиці видно, що однорідність таблеток по масі відповідає фармакопейним вимогам (+/-7,5% у випадку середньої маси 180мг).

Приклад 2

Вплив співвідношення цукру і мікрокристалічної целюлози на таблетуємість і властивості таблеток

Інгредієнти, використовувані в кількості, приведеній у наступній таблиці, перемішують до одержання однорідної суміші в змішувачі Turbula. Сипучість однорідних сумішей визначають у відповідності зі способом, приведеним [в Європейській фармакопеї, видання 4, 2002, с.208-209, Council of Europe, Strasbourg].

Експериментальні компоненти (г)	CI11	CI59	CI60
Циталограм HBr, d ₅₀ : 13,8мкм	24,99	24,99	24,99
Vivapur 200	136,8	75,6	14,4
Лактоза DCL 11	14,4	75,6	136,8
Aerosil 200	1,26	1,26	1,26
Стеарат магнію	2,55	2,55	2,55
Усього:	180,0	180,0	180,0
Сипучість (с/50 г)	6,2	10,1	14,0

Як видно з приведеної вище таблиці, краща сипучість однорідних сумішей може бути досягнута при використанні мікрокристалічної целюлози Vivapur 200 у найбільшій кількості.

Однорідні суміші пресують у таблетки масою 180мг на таблет-пресі типу Fette EXI, використовуючи двоввігнуті прес-інструменти 8мм у діаметрі. У ході процедури таблетування адгезія не спостерігається ні на прес-інструменті, ні на поверхні

таблеток. При розламі таблеток на дві частини внутрішня поверхня є однорідною, без розшарування.

Середню масу й однорідність по масі таблеток, виготовлених відповідно до винаходу, також визначали на 20 таблетках.

Інші фізичні параметри таблеток і швидкість розчинення активного інгредієнта визначали на основі відповідних фармакопейних процедур.

Параметр експерименту	CI11	CI59	CI60
Середня маса таблетки (мг)	181,4	179,2	183,6
Діапазон мас окремих таблеток (мг)	178,7-183,3	178,8-179,7	182,8-184,8
Відхилення маси (%)	<1,5%	<0,3%	<0,7%
Міцність на розрив' (Н)	83 (77-90)	73 (68-75)	67 (53 - 80)
Час розпаду таблетки ² (хвилини)	2'53" - 4'47"	3'58" - 5'39"	7'37" - 8'21"

Розчинення ³ (%)			
5 хвилин	81,19	65,66	27,34
10 хвилин	96,63	96,97	51,62
20 хвилин	100,21	97,83	99,97
30 хвилин	-	97,95	101,67

1,2,3:1/[Європейська фармакопея, видання 4,2002, с.208 - 209, Council of Europe, Strasbourg]

Однорідність таблеток по масі відповідає фармакопейним вимогам (+/-7,5% у випадку середньої маси 180мг).

Всі інші параметри таблеток відповідають строгим фармакопейним вимогам. Найбільш сприятливий результат, може бути, досягнутий у випадку однорідної суміші, що містить найбільшу кількість мікрокристалічної целюлози. У даному випадку міцність на розрив таблетки є найвищою, розчинення активного інгредієнта є найшвидшим, а час розпушення таблетки найменшим.

Приклад 3 (порівняльний експеримент)

Виготовлення таблеток без цукру

Інгредієнти, перераховані в приведеній нижче таблиці, змішують до одержання однорідної суміші в змішувачі Turbula. Однорідні суміші пресують у таблетки по 180мг на таблетковому апараті типу Fette EXI, використовуючи увігнуті прес-інструменти 8мм у діаметрі. У ході процедури таб-

летування проблеми зі змазуванням зустрічаються у випадку однорідних сумішей, що містять висушений розпорошуючим сушінням маніт (Perlitol SD 200), «тертя» може спостерігатися на внутрішній поверхні прес-інструментів, і міцність на розрив таблеток є недостатньою (низька міцність на розрив при високому відхиленні). Проблеми зі змазуванням можна звести до мінімуму, поступово зменшуючи кількість Perlitol SD 200 (маніту) і поступово збільшуючи кількість мікрокристалічної целюлози Embocel 90M, але таблетки стають усе більш шаруватими. У випадку композицій, що містять тільки мікрокристалічну целюлозу (Vivapur 200), проблем зі змазуванням не може бути, але структура таблетки є шаруватою.

При використанні композицій, приведених у наступній таблиці, неможливо одержати прийнятну якість таблетки, що містять як активний інгредієнт циталограм гідробромід.

Експериментальні компоненти (г)	CI010401	CI130401	CI580103
Циталограм HBr, c ₁₅₀ :3,8мкм (мг)	24,99	24,99	24,99
Vivapur 200 (мг)	-	-	151,2
Embocel 90 M (мг)	132,55	7,5	-
Маніт (Perlitol SD 200) (мг)	17,885	142,96	-
Aerosil 200 (мг)	0,625	0,625	1,26
Стеарат магнію (мг)	3,95	3,925	2,55
Усього:	180,0	180,0	180,0

Приклад 4

Таблетка, що містить 40мг циталограма

Інгредієнти, приведені в наступній таблиці, перемішують до одержання однорідної суміші в барабанно-машині типу Pharmatech 400.

Речовина	Кількість
Циталограм гідро бромід Розмір часток: d ₅₀ : 15,5мкм	5,00кг
Мікрокристалічна целюлоза Розмір часток: d ₅₀ : приблизно 180мкм	27,40кг
Лактоза (висушена розпилюючим сушінням)	2,88кг
Стеарат магнію	510,0г
Колоїдний діоксид кремнію	252,0г

Таблетування однорідних сумішей проводять на стаціонарному роторному пресі Manesty Betapress 16 при швидкості 750 штук таблеток/хвилина. Пресують 100000 штук двоопуклих таблеток 10мм у діаметрі масою 360мг і утримуючих 40мг основи циталограма на кожну таблетку. У процесі виробництва кожної партії через рівні проміжки часу, відбирали 8 зразків на партію і визначали однорідність таблеток по масі і вмісту.

Дані, що відносяться до таблеток, виготовлених відповідно до Прикладу, підсумовані в приведених нижче таблицях.

Однорідність по масі

Дані однорідності по масі обчислюють на підставі індивідуальних мас 20 таблеток на партію. таблетка зі вмістом циталограма 40мг

Зразок	1	2	3	4	5	6	7	8
Середня (мг)	363,5	362,0	359,7	360,9	361,1	362,6	364,4	363,9
Мін (мг)	357,9	357,9	353,7	355,9	355,9	355,1	360,1	357,7
Макс (мг)	368,7	369,2	367,3	366,1	365,8	369,6	368,8	371,3
BCV (%)	0,75	0,79	0,87	0,88	0,75	1,13	0,60	1,04

На підставі приведених вище даних однорідність таблеток по масі цілком відповідає фармакопейним вимогам.

Однорідність по вмісту

Дані, що відносяться до однорідності по вмісту, обчислюють на підставі індивідуальних мас 10 таблеток на партію.

Таблетка зі вмістом циталопрама 40мг

Зразок	1	2	3	4	5	6	7	8
Середня (мг)	98,72	99,70	98,51	98,76	100,11	99,55	98,42	99,56
Мін (мг)	96,55	98,26	96,84	95,14	97,09	96,56	95,10	97,80
Макс (мг)	101,45	101,83	101,39	102,39	103,32	101,00	100,93	102,28
BCV	1,46%	1,05%	1,45%	2,21%	2,14%	1,45%	1,98%	1,43%

На підставі приведених вище даних однорідність таблеток по вмісту цілком відповідає фармакопейним вимогам. Відносно відхилення вмісту активного інгредієнта складає приблизно 1-2% у ході процедури таблетування, тобто розшарування не відбувається в процесі виробництва.

Приклад 5

Виготовлення таблеток із плівковим покриттям, що містять 40мг циталопрама

Суспензію покриття для 50000 штук таблеток, що містять 40мг активного інгредієнта, отриманих відповідно до Прикладу 4, готували в такий спосіб:

2,8кг очищеної води відміряють у ємкість з нержавіючої сталі, до неї додають 262,8г гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), що має в'язкість 5-6 сантипуаз, при постійному перемішуванні, і суміш перемішують до повного розчинення. 150г очищеної води відміряють у ємкості з нержавіючої сталі, до неї додають 63,6г Macrogol 6000 при постійному перемішуванні, і суміш перемішують до повного розчинення.

Приблизно до 1 літра розчину ГПМЦ додають 105,6г діоксида титану при перемішуванні. Суспензію пропускають через колоїдний млин типу Fruma, і колоїдний млин промивають 0,4кг очищеної води. Суспензію, пропущену через млин, і розчин Macrogol 6000 додають до іншого розчину ГПМЦ, суміш перемішують протягом 1 години, використо-

вуючи мішалку ІКА, при середніх об/хв, нарешті, фільтрують через сито, що має розмір меш 0,36мм, у просмоленій кислотостійкій ємкості. Під час процедури нанесення покриття суспензію постійно перемішують.

Таблетки покривають плівкою в апараті для нанесення покриття типу Driacoater 500/600 Varío.

Таблетки завантажують в апарат і попередньо нагрівають їх доти, поки температура вихідного повітря не досягне 42°C (~10 хвилин). Коли попереднє нагрівання завершено, суспензію покриття розпорошують. Параметри нанесення і висушування встановлюють таким чином, щоб температура вихідного повітря залишалася в інтервалі 38-45°C.

Під час розпилення сумарну масу 50 штук таблеток визначають через кожні 10 хвилин з точністю до мг. Розпилення продовжують доти, поки не буде досягнуте збільшення маси 360мг/50 штук таблеток. Потім розпилення закінчують, і таблетки з плівковим покриттям висушують додатково протягом 5хв. повітрям 30°C при переривчастому обертанні.

Приклад 6

Таблетки, що містять 10 і 20мг циталопрама

Інгредієнти, приведені в наступній таблиці, перемішують у барабанному змішувачі Pharmatech 400.

Речовина	Кількість
Циталопрам гідробромід Розмір часток: dso: 10,8мкм	5,00кг
Мікрокристалічна целюлоза Розмір часток: dso: приблизно 180мкм	27,40кг
Лактоза (висушена розпорошуючим сушінням)	2,88кг
Стеарат магнію	510,0г
Колоїдний діоксид кремнію	252,0г

Однорідну суміш поділяють на дві частини. З однієї частини пресують до 100000 штук двоопуклих таблеток 8мм у діаметрі масою 180мг, що містять 20мг основи циталопрама, іншу частину використовують для виготовлення 200000 штук двоопуклих таблеток 6мм у діаметрі масою 90мг, що містять 10мг основи циталопрама. Таблетування проводять на стаціонарному роторному пресі Manesty Betapress 16 при швидкості 750 штук таблеток/хвилина. У процесі виробництва кожної

партії через рівні проміжки часу відбирали по 8 зразків на кожну партію таблеток, що містять 20мг основи циталопрама, і 16 зразків на партію таблеток, що містять 10мг основи циталопрама. Визначали однорідність таблеток по масі і вмісту. Результати підсумовані в приведеній нижче таблиці

Однорідність по масі

Однорідність по масі обчислюють шляхом виміру індивідуальних мас 20 таблеток на партію для кожного зразка.

А) Дані однорідності по масі таблеток циталопрама, отриманих відповідно до Приклада, що містять 20мг активного агента:

Зразок	1	2	3	4	5	6	7	8
Середня (мг)	179,6	180,3	180,4	181,2	180,4	181,9	180,1	180,7
Мін (мг)	177,0	178,2	176,8	179,0	177,2	179,0	175,9	178,5
Макс (мг)	183,5	184,2	183,0	184,0	182,7	185,0	182,5	183,5
BCV (%)	0,88	0,87	0,82	0,81	0,89	0,88	0,92	0,77

В) Дані однорідності по масі таблеток циталопрама, отриманих відповідно до Приклада, що містять 10мг активного агента:

Зразок	1	2	3	4	5	6	7	8
Середня (мг)	91,0	91,1	89,9	89,7	91,6	91,0	91,1	90,6
Мін (мг)	90,0	90,1	88,6	88,3	90,0	89,8	90,1	89,2
Макс (мг)	92,3	92,1	90,7	90,6	92,9	92,1	91,9	91,6
BCV (%)	0,74	0,70	0,71	0,68	0,80	0,60	0,60	0,81

Зразок	9	10	11	12	13	14	15	16
Середня (мг)	90,9	91,6	91,4	91,5	91,3	91,7	92,2	91,9
Мін (мг)	89,8	89,8	90,0	89,5	90,0	90,7	90,6	90,3
Макс (мг)	92,5	92,6	93,1	92,9	92,5	92,6	93,4	93,3
BCV (%)	0,94	0,81	0,73	0,90	0,76	0,65	0,88	0,91

На підставі приведених вище даних однорідність описаних таблеток по масі цілком відповідає фармакопейним вимогам.

Однорідність по вмісту

Однорідність по вмісту, обчислюють на підставі виміру індивідуальних мас 10 таблеток на партію для кожного зразка.

А) Однорідність по вмісту таблеток циталопрама, що містять 20мг активного інгредієнта, отриманих відповідно до Приклада:

Зразок	1	2	3	4	5	6	7	8
Середня (мг)	98,77	100,29	99,74	99,82	99,76	99,98	101,33	100,01
Мін (мг)	97,20	98,09	97,15	97,38	97,18	97,49	99,09	97,80
Макс (мг)	100,42	102,20	102,40	101,95	101,26	103,42	103,79	102,02
BCV	1,03%	1,48%	1,76%	1,34%	1,20%	1,63%	1,48%	1,32%

В) Однорідність по вмісту таблеток циталопрама, що містять 20мг активного інгредієнта, отриманих відповідно до Приклада:

Зразок	1	2	3	4	5	6	7	8
Середня (мг)	98,77	99,29	99,09	99,97	99,67	99,58	99,31	101,15
Мін (мг)	96,51	97,48	96,59	97,30	97,64	97,53	96,89	98,77
Макс (мг)	100,75	101,04	102,70	103,09	101,15	103,18	101,38	103,29
BCV	1,33%	1,08%	1,78%	2,03%	1,13%	1,67%	1,51%	1,55%

Зразок	9	10	11	12	13	14	15	16
Середня (мг)	99,67	101,25	100,83	101,88	101,28	100,53	100,98	101,29
Мін (мг)	95,91	98,36	97,76	100,09	99,85	98,36	98,66	97,90
Макс (мг)	102,40	103,20	103,87	103,47	103,12	102,68	103,18	103,96
BCV	1,95%	1,51%	1,89%	1,17%	0,86%	1,57%	1,37%	1,94%

На підставі приведених вище даних однорідність описаних таблеток по вмісту цілком відповідає фармакопейним вимогам. У ході процедури таблетування розшарування не спостерігається.

Приклад 7

Виготовлення таблеток із плівковим покриттям, що містять 20мг і 10мг активного інгредієнта

Суспензію покриття для 100000 штук таблеток, що містять 20мг активного інгредієнта, і для

200000 штук таблеток, що містять 10мг активного інгредієнта, готували в такий спосіб:

2,8кг очищеної води відміряють у ємкості з нержавіючої сталі, до неї додають 262,8г гідрокси-пропілметилцелюлози (ГПМЦ), що має в'язкість 5-6 сантипуаз, при постійному перемішуванні, і суміш перемішують до повного розчинення. 150г очищеної води відміряють у ємкості з нержавіючої сталі, до неї додають 63,6г Macrogol 6000 при по-

стійному перемішуванні, і суміш перемішують до повного розчинення.

Приблизно до 1 літра розчину ГПМЦ додають 105,6г діоксида титана при перемішуванні. Суспензію пропускають через колоїдний млин типу Fгута, і колоїдний млин промивають 0,4кг очищені води. Суспензію, пропущену через млин, і розчин Macrogol 6000 додають до іншого розчину ГПМЦ, суміш перемішують при середніх об/хв протягом 1 години, використовуючи мішалку ІКА, і фільтрують у просмолений кислотостійкій ємності через сито, що має розмір меш 0,36мм. Під час процедури покриття суспензію постійно перемішують.

Покриття таблеток плівкою здійснюють в апараті для нанесення покриття типу Driacoater 500/600 Vario. Таблетки завантажують в апарат і попередньо нагрівають їх доти, поки температура вихідного повітря не досягне 42°C (~10 хвилин). Коли попереднє нагрівання довершене, суспензію покриття розпорошують. Параметри нанесення і висушування встановлюють таким чином, щоб

температура вихідного повітря залишалася в інтервалі 38-45°C.

А) Таблетки, що містять 10мг активного інгредієнта

Під час розпилення сумарну масу 50 штук таблеток визначають через кожні 10 хвилин з точністю до мг. Розпилення продовжують доти, поки не буде досягнуте збільшення маси 90мг/50 штук таблеток. Потім розпилення закінчують, і таблетки з плівковим покриттям висушують додатково протягом 5хв. повітрям 30°C при переривчастому обертанні.

В) Таблетки, що містять 20мг активного інгредієнта

Під час розпилення сумарну масу 50 штук таблеток визначають через кожні 10 хвилин з точністю до мг. Розпилення продовжують доти, поки не буде досягнуте збільшення маси 180мг/50 штук таблеток. Потім розпилення закінчують, і таблетки з плівковим покриттям піддають додатковому сушінню повітрям з температурою 30°C протягом 5 хвилин при переривчастому обертанні.