



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 60335

(13) C2

(51) 7 A61K9/20,31/445

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

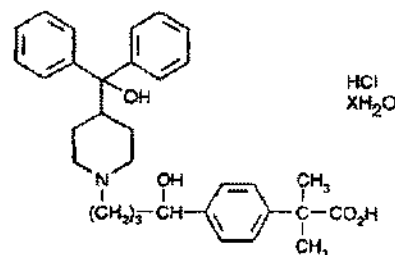
(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА ОБ'ЄДНУЄ ПІПЕРИДИНОАЛКАНОЛ З ПРОТИНАБРЯКОВИМ АГЕНТОМ

1

(21) 99126576  
(22) 21 07 1998  
(24) 15 10 2003  
(86) PCT/US98/15237, 21 07 1998  
(31) 08/920,158  
(32) 26 08 1997  
(33) US  
(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р  
(72) Макларен Девід Д., US, Лефлер Джон Р., US, Мінш Шарон К., US  
(73) ХЕХСТ МАРІОН РАССЕЛ, ІНК., US  
(56) EP 0 310 999 A  
EP 0 348 683 A  
EP 0 311 067 A  
WO 96/26726 A  
CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 129, no. 3, 20 July 1998 Columbus, Ohio, US, abstract no 32342, XP 002081560  
(57) 1 Фармацевтична композиція в формі двошарової таблетки, що містить  
(а) першу дискретну зону, що складається з композиції (А), яка містить терапевтично ефективну протинабрякову кількість симпатоміметичного лікарського засобу або його фармацевтично прийнятної солі, в кількості від 18% до 39% від ваги композиції (А), і основний матеріал першого носія, причому основний матеріал першого носія містить суміш  
(І) карнаубського воску в кількості від 59% до 81% від ваги композиції (А) і  
(ІІ) придатного, перешкоджаючого склеюванню, агента в кількості від 0,25% до 2,00% від ваги композиції (А),  
де вказаний основний матеріал першого носія забезпечує безперервне виділення симпатоміметичних ліків і  
(б) другу дискретну зону, що складається з композиції (В), яка містить терапевтично ефективну антигістамінну кількість піперидиноалканолу або його фармацевтично прийнятної солі, в кількості від 15% до 30% від ваги композиції (В), і основний матеріал другого носія, причому основний матеріал другого носія містить суміш  
(І) целюлозного розріджувача в кількості від 27% до 73% від ваги композиції (В),  
(ІІ) заздалегідь желатинізованого крохмалю в кількості від 15% до 30% від ваги композиції (В),

2

(ІІІ) придатного дезінтегруючого агента в кількості від 0,25% до 6,00% від ваги композиції (В) і  
(ІV) придатної змащувальної речовини в кількості від 0,25% до 2,00% від ваги композиції (В), причому вказаний основний матеріал другого носія забезпечує негайне виділення піперидиноалканолу або його фармацевтично прийнятної солі  
2 Фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що містить піперидиноалканол, який має формулу

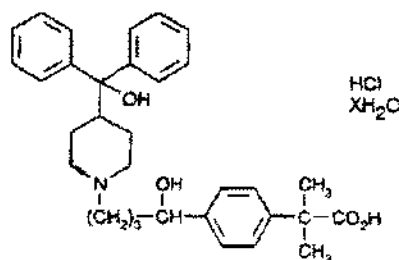


де Х являє собою число від 0 до 5, і його індивідуальні оптичні ізомери  
3 Фармацевтична композиція в формі двошарової таблетки, що містить  
(а) першу дискретну зону, що складається з композиції (А), яка містить терапевтично ефективну протинабрякову кількість симпатоміметичного лікарського засобу або його фармацевтично прийнятної солі, в кількості від 25% до 33% від ваги композиції (А) і основний матеріал першого носія, причому основний матеріал першого носія містить суміш  
(І) карнаубського воску в кількості від 66% до 74% від ваги композиції (А) і  
(ІІ) придатного, перешкоджаючого склеюванню, агента в кількості від 0,50% до 1,50% від ваги композиції (А),  
де вказаний основний матеріал першого носія забезпечує пролонговане виділення симпатоміметичного лікарського засобу,  
(б) другу дискретну зону, що складається з композиції (В), яка містить терапевтично ефективну антигістамінну кількість піперидиноалканолу формули

(13) C2

(11) 60335

(19) UA



де X являє собою число в інтервалі від 0 до 5, і його індивідуальні оптичні ізомери в кількості від 15% до 24% від ваги композиції (B), і основний матеріал другого носія, причому основний матеріал другого носія містить суміш (I) целюлозного розріджувача в кількості від 43% до 67% від ваги композиції (B), (II) заздалегідь желатинізованого крохмалю в кількості від 15% до 24% від ваги композиції (B), (III) придатного дезінтегруючого агента в кількості від 3,20% до 4,80% від ваги композиції (B) і (IV) придатної змащувальної речовини в кількості від 0,50% до 1,00% від ваги композиції (B), причому вказаний основний матеріал другого носія забезпечує негайне виділення піперидиноалканолу або його фармацевтично прийнятної солі

4. Фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що основний матеріал першого носія композиції (A) може містити придатний, забезпечуючий ковзання, агент в кількості до 3,00% від ваги композиції (A)

5. Фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що основний матеріал першого носія композиції (A) може містити придатний, забезпечуючий ковзання, агент в кількості до 0,75% від ваги композиції (A)

6. Фармацевтична композиція за п 1, яка відрізняється тим, що придатний, забезпечуючий ковзання, агент являє собою колоїдний двоокис кремнію

7. Фармацевтична композиція за п 3 або п 6, яка відрізняється тим, що симпатоміметичними лікарями є гідрохлорид псевдоефедрину

8. Фармацевтична композиція за п 7, яка відрізняється тим, що придатним, перешкоджаючим склеюванню, агентом композиції (A) є стеаринова кислота, а в композиції (B) відповідним дезінтегруючим агентом є натрієвкроскармеллоза, і придатною змащувальною речовиною є стеарат магнію

9. Фармацевтична композиція за п 8, яка відрізняється тим, що містить гідрохлорид псевдоефедрину, карнаубський віск, стеаринову кислоту і колоїдний двоокис кремнію в композиції (A) міститься в кількостях 28,7%, 70,42%, 1,15% і 0,25%, відповідно, від ваги композиції (A), а піперидиноалканол, целюлозний розріджувач, заздалегідь желатинізований крохмаль, натрієвкроскармеллозу і стеарат магнію композиції (B) - в кількостях 17,09%, 61,67%, 17,09%, 3,42% і 0,75%, відповідно, від ваги композиції (B)

10. Фармацевтична композиція за п 9, яка відрізняється тим, що піперидиноалканолом є гідрохлорид 4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ ,  $\alpha$ -диметилбензолпропаної кислоти

11. Фармацевтична композиція за п 10, яка відрізняється тим, що целюлозний розріджувач містить комбінацію Avicel PH101 і Avicel PH102

12. Фармацевтична композиція за п 11, яка відрізняється тим, що комбінація Avicel PH101 і Avicel PH102 містить 12% Avicel PH101 і 88% Avicel PH102

13. Фармацевтична композиція за п 12, яка відрізняється тим, що містить гідрохлорид 4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ ,  $\alpha$ -диметилбензолпропаної кислоти присутній в кількості 80мг, а гідрохлорид псевдоефедрину присутній в кількості 120 мг

14. Фармацевтична композиція за п 13, яка відрізняється тим, що двошарова таблетка покрита придатним агентом для покриття

15. Фармацевтична композиція за п 14, яка відрізняється тим, що двошарова таблетка покрита OPADRY<sup>®</sup>YS-7006

16. Фармацевтична композиція за п 15, яка відрізняється тим, що OPADRY<sup>®</sup>YS-1-7006 присутній в кількості 2,9% від ваги композиції

17. Фармацевтична композиція за п 13, яка відрізняється тим, що твердість двошарової таблетки складає величину від 15кр до 25кр

Було встановлено, що різні сполучення піперидиноалканолу корисні в якості антигістамінів, антиалергічних агентів і бронхолітичних засобів, як розкрито в патентах США №3878217, 4254174 і 4785957. Далі описуються деякі приклади композицій, що містять такі різні сполучення піперидиноалканолу

J. Domet і D. Shah в патенті США №4929605 розкривають фармацевтичну композицію в твердій стандартній лікарській формі, що включає терапевтичне ефективну кількість сполучення піперидиноалканолу або його фармацевтично прийнятної солі, фармацевтично прийнятний неіонний або катіонний поверхово-активний агент в кількості від біля 0,1% до біля 6% від ваги композиції, і фарма-

цевтичне прийнятний карбонат в кількості від біля 2% до біля 50% від ваги композиції

N. Webb і G. Hammer в патенті США №4996061 розкривають фармацевтичну композицію в формі багатошарової спресованої таблетки, що включає дискретну зону, яка складається з композиції, що забезпечує пролонгування виділення терапевтичне ефективною протиалергічної кількості симпатоміметичного лікарського засобу і дискретну зону, що складається з іншої композиції, яка забезпечує негайне виділення терапевтичне ефективною антигістамінної кількості піперидиноалканолу, і, необов'язково, терапевтичне ефективною протиалергічної кількості симпатоміметичних піків

H Schock з сотр в патенті США №4999226 розкриває багатошарову таблетку, що містить шар ібупорфену, шар антипастамінного піперидиноалканолу і шар або шари, що містять звичайні фармацевтичні ексципієнти, які розташовані між шарами ібупорфену і піперидиноалканолу і служать для того, щоб фізично їх розділити. H Schock з сотр вказує, що спроби створити двошарову таблетку потерпіли невдачу внаслідок хімічного розкладання піперидиноалканолу в присутності ібупорфену. Крім того, спроби сповільнити цю швидкість розкладання за допомогою використання антиоксидантів, також потерпіли невдачу.

T Oryl з сотр в міжнародній заявці №WO 96/26726, опублікованій 6 вересня 1996р, розкриває фармацевтичну композицію у вигляді твердої стандартної лікарської форми, що включає сполучення піперидиноалканолу і, принаймні, один інертний інгредієнт.

У наш час доступний ряд продуктів для лікування симптомів, пов'язаних з такими нездужаннями, як звичайна простуда, сезонний риніт, головний біль, пов'язаний з синуситом, синусит і т.д., які містять безліч терапевтичних агентів. Багато які з цих продуктів містять антипастамін в поєднанні з симпатоміметичним протинабряклим агентом. Такі комбіновані продукти зручні для пацієнта, оскільки вони дозволяють пацієнту полегшити ряд симптомів, не приймаючи декількох лікарських препаратів.

Робилися спроби виготовити багатошарові пресовані таблетки, що містять симпатоміметичні ліки, псевдоефедрин гідрохлорид, в формі з пролонгованим виділенням в поєднанні з піперидиноалканолом, гідрохлоридом 4-[4-[4-(гідроксифеніл-метил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїлової кислоти, в формі з негайним виділенням, використовуючи композицію, аналогічну композиції, описаній N Webb і G Hammer в патенті США №4996061. Однак не вдалося отримати таку композицію, в зв'язку з несподіваним і неприйнятним розтріскуванням і непринятною фізичною міцністю таблеток після остаточного пресування.

Крім того, робилися спроби отримати окрему пресовану таблетку, в якій кульки з безперервним виділенням гідрохлориду псевдоефедрину і формою з негайним виділенням гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїлової кислоти були б об'єднані в одношаровій таблетці. Однак, ця композиція також не вийшла, оскільки деякі зразки, відібрані при пресуванні таблеток і протестовані відносно однорідності їх змісту, не відповідали вимогам Фармакопеї США (USP).

Метою даного винаходу є створення фармацевтичної композиції в лікарській формі для перорального введення у вигляді двошарової таблетки, яка забезпечує негайне виділення сполучення піперидиноалканолу і пролонгування виділення симпатоміметичних ліків, яка демонструє прийнятну біодоступність кожного із сполучень. Додатковою метою даного винаходу є створення фармацевтичної композиції в формі двошарової таблетки достатньої міцності, що містить негайно виділяемую форму сполучення піперидиноалканолу і форму з

пролонгованим виділенням симпатоміметичних ліків, причому таблетка не повинна зазнавати розтріскування при зберіганні, мати достатню фізичну міцність і забезпечувати таку однорідність вмісту, яка відповідала б вимогам USP. Іншою метою даного винаходу є створення двошарової таблетки, яка демонструє характеристику розчинності піперидиноалканолу, яка аналогічна характеристиці розчинності ALLEGRA® 60мг капсул, і таку характеристику розчинності симпатоміметичних ліків, яка повільніше за характеристику розчинності SUDAFED® 120мг таблеток.

Авторами створена нова фармацевтична композиція в формі двошарової таблетки, яка забезпечує ефективну і негайну абсорбцію і біодоступність піперидиноалканолу, такого, як гідрохлорид 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїлової кислоти, і ефективно пролонговане виділення і біодоступність симпатоміметичних ліків, таких як гідрохлорид псевдоефедрину, після її перорального прийому. Крім того, нова двошарова таблетка даного винаходу демонструє однорідність вмісту, яка відповідає вимогам USP, стійка до розтріскування при зберіганні і володіє прийнятною фізичною міцністю. Крім того, нова двошарова таблетка даного винаходу забезпечує характеристику розчинності гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїлової кислоти, яка аналогічна характеристиці розчинності ALLEGRA® 60мг капсул, і таку характеристику розчинності симпатоміметичних ліків, яка повільніше за характеристику розчинності SUDAFED 12 HOUR® 120мг таблеток.

Короткий зміст винаходу

У даному винаході запропонована фармацевтична композиція в формі двошарової таблетки, яка включає

(a) першу дискретну зону, що складається з Композиції (A), яка включає терапевтичне ефективну протинабряклу кількість симпатоміметичних ліків, або їх фармацевтичне прийнятної солі, в кількості від біля 18% до біля 39% від ваги Композиції (A) і основний матеріал першого носія, причому основний матеріал першого носія включає суміш

(i) карнаубського воску в кількості від біля 59% до біля 81% від ваги Композиції (A) і

(ii) придатного, перешкоджаючого склеюванню агента в кількості від біля 0,25% до біля 2,00% від ваги Композиції (A),

де вказаний основний матеріал першого носія забезпечує пролонговане виділення симпатоміметичних ліків і

(b) другу дискретну зону, що складається з Композиції (B), яка включає терапевтичне ефективну антипастамінну кількість піперидиноалканолу або його фармацевтичне прийнятної солі, в кількості від біля 15% до біля 30% від ваги Композиції (B) і основний матеріал другого носія, що включає суміш

(i) целюлозного розріджувача в кількості від біля 27% до біля 73% від ваги Композиції (B),

(ii) заздалегідь желатинізованого крохмалю в кількості від біля 15% до біля 30% від ваги Композиції (B),

(iii) додатного дезінтегруючого агента в кількості від біля 0,25% до біля 6,00% від ваги Композиції (B) і

(iv) додатної змащуючої речовини в кількості від біля 0,25% до біля 2,00% від ваги Композиції (B),

причому вказаний основний матеріал другого носія забезпечує негайне виділення піперидиноалканолу або його фармацевтичне прийнятної солі

Крім того, в даному винаході запропонована фармацевтична композиція в формі двошарової таблетки, яка включає

(a) першу дискретну зону, що складається з Композиції (A), яка включає терапевтичне ефективну протинабрякту кількість симпатоміметичного лікарського засобу, або його фармацевтичне прийнятної солі, в кількості від біля 18% до біля 39% від ваги Композиції (A) і основний матеріал першого носія, причому основний матеріал першого носія включає суміш

(i) карнаубського воску в кількості від біля 59% до біля 81% від ваги Композиції (A) і

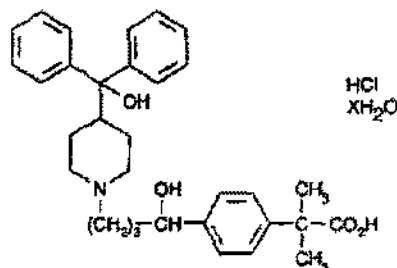
(ii) і додатного перешкоджаючого склеюванню агента в кількості від біля 0,25% до біля 2,00% від ваги Композиції (A),

де вказаний основний матеріал першого носія забезпечує

пролонговане виділення симпатоміметичних ліків і

(b) другу дискретну зону, що складається з Композиції

(B), яка включає терапевтичне ефективну антигістамінну кількість піперидиноалканолу формули



де X являє число в інтервалі від біля 0 до біля 5, і його індивідуальний оптичний ізомер в кількості від біля 15% до біля 30% від ваги Композиції (B), причому основний матеріал другого носія включає суміш

(i) целюлозного розріджувача в кількості від біля 27% до біля 73% від ваги Композиції (B),

(ii) заздалегідь желатинізованого крохмалю в кількості від біля 15% до біля 30% від ваги Композиції (B),

(iii) додатного дезінтегруючого агента в кількості від біля 0,25% до біля 6,00% від ваги Композиції (B) і

(iv) додатної змащуючої речовини в кількості від біля 0,25% до біля 2,00% від ваги Композиції (B),

причому вказаний основний матеріал другого носія забезпечує негайне виділення піперидиноалканолу або його фармацевтичне прийнятної солі

Крім того, в даному винаході запропонована фармацевтична композиція в формі двошарової таблетки, що включає

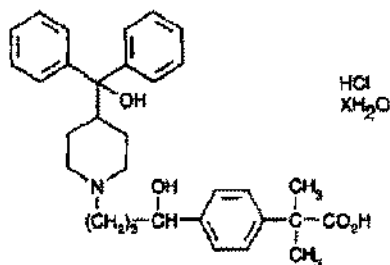
(a) першу дискретну зону, що складається з Композиції (A), яка включає терапевтичне ефективну протинабрякту кількість симпатоміметичних ліків, або їх фармацевтичне прийнятної солі, в кількості від біля 25% до біля 33% від ваги Композиції (A) і основний матеріал першого носія/ причому основний матеріал першого носія включає суміш

(i) карнаубського воску в кількості від біля 68% до біля 74% від ваги Композиції (A) і

(ii) і додатного, перешкоджаючого склеюванню агента в кількості від біля 0,50% до біля 1,50% від ваги Композиції (A),

де вказаний основний матеріал першого носія забезпечує пролонговане виділення симпатоміметичних ліків і

(b) другу дискретну зону, що складається з Композиції (B), яка включає терапевтичне ефективну антигістамінну кількість піперидиноалканолу формули



де X являє число в інтервалі від біля 0 до біля 5, і його індивідуальний оптичний ізомер, в кількості від біля 15% до біля 24% від ваги Композиції (B) і основний матеріал другого носія, причому основний матеріал другого носія включає суміш

(i) целюлозного розріджувача в кількості від біля 43% до біля 67% від ваги Композиції (B),

(ii) заздалегідь желатинізованого крохмалю в кількості від біля 15% до біля 24% від ваги Композиції (B),

(iii) додатного дезінтегруючого агента в кількості від біля 3,20% до біля 4,80% від ваги Композиції (B) і

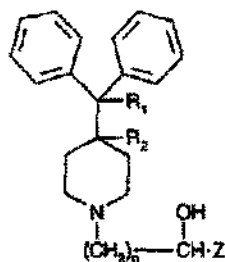
(iv) додатної змащуючої речовини в кількості від біля 0,50% до біля 1,00% від ваги Композиції (B),

причому вказаний основний матеріал другого носія забезпечує негайне виділення піперидиноалканолу або його фармацевтичне прийнятної солі

Докладний опис винаходу

У тому значенні, як тут використані, терміни "сполучення піперидиноалканолу" і "сполучення піперидиноалканолу та їх фармацевтичне прийнятні солі" відносяться до тих сполучень, які описуються формулами (I), (II) і (III) в патентах США №3878217, 4254129 і 4285957, кожний з яких включений сюди у вигляді посилання

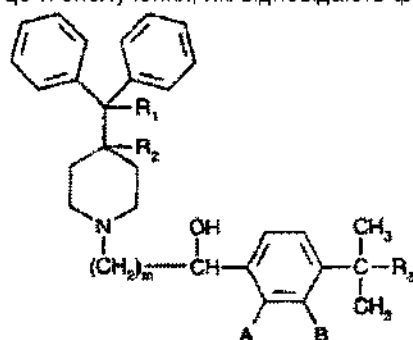
Сполучення піперидиноалканолу формули (I) це ті сполучення, які відповідають формулі



Формула (I)

де  $R_1$  являє водень або гідроксі,  $R_2$  являє водень, або  $R_1$  і  $R_2$ , взяті разом, утворюють другий зв'язок між атомами вуглецю, до яких приєднані  $R_1$  і  $R_2$ ,  $m$  являє ціле позитивне число від 1 до 3,  $Z$  являє тієніл, феніл або заміщений феніл, причому замісники у заміщеного фенілу можуть знаходитися в орто-, мета- або пара-положеннях незаміщеного фенільного кільця, і їх вибирають з групи, що складається з атома галогену, прямого або розгалуженого ланцюга нижчого алкілу, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, нижчої алкоксигрупи, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, ди(нижчої)алкіламіно групи або насиченого моноциклічного гетероциклічного кільця, вибраного з групи, що складається з піролідино, піперидино, морфоліно або N-(нижчий)-алкілпіперазіно, або їх фармацевтичне прийнятні солі приєднання кислоти

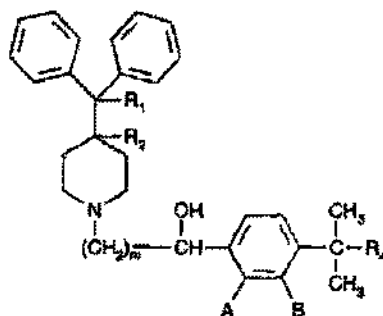
Сполучення піперидиноалканолу формули (II) це ті сполучення, які відповідають формулі



Формула (II)

де  $R_1$  являє водень або гідроксі,  $R_2$  являє водень, або  $R_1$  і  $R_2$ , взяті разом, утворюють другий зв'язок між атомами вуглецю, до яких приєднані  $R_1$  і  $R_2$ ,  $m$  являє ціле число від 1 до 5,  $R_3$  являє  $-CH_3$ , або  $-CH_2OH$ , кожний A або B являє водень або гідроксі, за умови, що, принаймні, один з A і B являє водень, і один з A і B відмінний від водню, якщо  $R_3$  являє  $-CH_3$ , і їх фармацевтичне прийнятні солі та індивідуальні оптичні ізомери

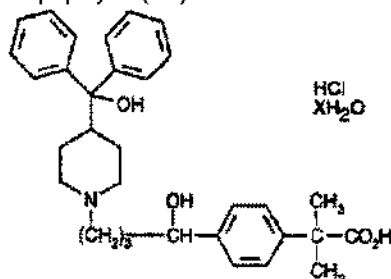
Сполучення піперидиноалканолу формули (III) це ті сполучення, які відповідають формулі



Формула (III)

де  $R_1$  являє водень або гідроксі,  $R_2$  являє водень, або  $R_1$  і  $R_2$ , взяті разом, утворюють другий зв'язок між атомами вуглецю, до яких приєднані  $R_1$  і  $R_2$ ,  $m$  являє ціле число від 1 до 5,  $R_4$  являє  $-CO_2H$  або  $-CO_2$ -алкіл, де алкільна частина містить від 1 до 6 атомів вуглецю і може бути розгалужений або нерозгалужений, кожний A і B являє водень або гідроксі, за умови, що, принаймні, один з A і B являє водень/ і їх фармацевтичне прийнятні солі та індивідуальні оптичні ізомери

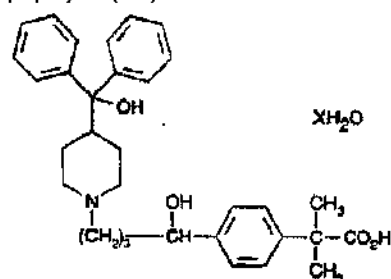
Більш конкретно, гідрохлорид 4-[4-(гідроксидифеніл-метил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ ,  $\alpha$ -диметилбензоїл-ої кислоти формули (IIIa)



Формула (IIIa)

де X являє число в інтервалі від біля 0 до біля 5, та його індивідуальні оптичні ізомери є переважними сполученнями піперидиноалканолу. Найбільш переважним сполученням піперидиноалканолу є сполучення гідрохлориду 4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ ,  $\alpha$ -диметилбензоїл-ої кислоти, де X = 0 або 1

Крім того, вільна основа 4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ ,  $\alpha$ -диметилбензоїл-ої кислоти формули (IIIb)



Формула (IIIb)

де X являє число в інтервалі від біля 0 до біля 5, та його індивідуальні оптичні ізомери також є переважними сполученнями піперидиноалканолу

У обсяг даного винаходу включені також псевдоморфи і поліморфи гідратованих і безводних вільних основ 4-[4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha, \alpha$ -диметилбензоїчної кислоти, які можна отримати, як розкрито в міжнародній патентній публікації №WO 95/31437, опублікованій 23 листопада 1995 Вільна основа 4-[4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha, \alpha$ -диметилбензоїчної кислоти легко отримати, використовуючи методики і процедури добре відомі фахівцям. Наприклад, гідрохлорид 4-[4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha, \alpha$ -диметилбензоїчної кислоти розчиняють в метанолі і обробляють одним еквівалентом водного бікарбонату натрію. Після перемішування протягом приблизно 5-30 хвилин, білу тверду речовину збирають фільтруванням, промивають водою і сушать повітрям, отримуючи дигідрат вільної основи 4-[4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha, \alpha$ -диметилбензоїчної кислоти.

Ілюстративними прикладами прямих або розгалужених алкільних груп, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, можуть служити метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил і трет-бутил. Ілюстративними прикладами прямих або розгалужених алкільних груп, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю, можуть служити метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, циклопентил, н-гексил і циклогексил. Ілюстративними прикладами нижчих алкоксигруп, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, можуть служити метоксі, етоксі, пропоксі, н-бутоксі, ізобутоксі, вторбутоксі і трет-бутоксі. Терміни "гало", "галоген" або "галід" відносяться до атомів фтору, хлору, бромово або йоду.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до тих солей формул (I), (II), (III) і (IIIa), які є практично нетоксичними в дозах, які приймають для досягнення потрібного ефекту, і не володіють незалежно фармакологічною активністю. Солі, включені в об'єм винаходу під таким терміном, являють собою фармацевтично прийнятні солі приєднання відповідних неорганічних або органічних кислот. Відповідними неорганічними кислотами є, наприклад, хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана і фосфорна кислоти. Відповідні органічні кислоти включають карбонові кислоти, такі як оцтова, пропіонова, гліколева, молочна, піровиноградна, малінова, янтарна, фумарова, яблучна, винна, лимонна, цикламова, аскорбінова, малеїнова, гідроксималеїнова, дигідроксималеїнова, бензойна, фенілоцтова, 4-амінобензойна, 4-гідроксibenзойна, антранілова, корична, саліцилова, 4-аміносаліцилова, 2-феноксibenзойна, 2-ацетоксibenзойна і мигдалева кислоти, сульфонові кислоти, такі як метан-сульфонова, етансульфонова і  $\beta$ -гідроксietансульфонова кислота. Крім того, фармацевтично прийнятні солі включають такі солі сполучень формул (I), (II), (III) і (IIIa), які утворені з неорганічними і органічними основами, такі як солі лужних металів, наприклад натрію, калію і літію, солі лужноземельних металів, наприклад кальцію і магнію, солі легких металів групи IIIA, наприклад алюмінію, солі органічних амінів,

наприклад первинних, вторинних або третинних амінів, таких як циклогексиламін, етиламін, піридин, метиламіноетанол і піперазин. Ці солі отримують звичайними способами, відомими фахівцям, наприклад, обробляючи сполучення формул (I), (II), (III) і (IIIa) відповідною кислотою або основою. Такі солі можуть існувати як в гідратованій, так і в практично безводній формі. Переважними солями приєднання кислот є солі хлористоводневої, сірчаної і винної кислот.

Термін "стереоізомери" є загальним терміном для всіх ізомерів індивідуальних молекул, які відрізняються тільки орієнтацією своїх атомів в просторі. Він включає геометричні (цис/транс) ізомери, та ізомери сполучень, що містять більше одного хірального центру, які не є дзеркальними зображеннями один одного (діастереоізомери). Термін "хіральный центр" відноситься до атома вуглецю, до якого приєднані чотири різні групи. Терміни "енантіомер", "енантіомерний" або "оптичний ізомер" відносяться до молекули, яка несумісна зі своїм дзеркальним зображенням і, отже, є оптично активною, де оптичний ізомер або енантіомер обертає площину поляризованого світла в одному напрямі, а його дзеркальне зображення обертає площину поляризованого світла в протилежному напрямі. Термін "рацемічна суміш" або "рацемічна модифікація" відноситься до суміші рівних частин енантіомерів, яка є оптично неактивною. У тому значенні, як використані в описі, приставки "(+)" і "(-)" використовують для позначення знаку обертання площини поляризованого світла сполученням, причому (+) відноситься до правообертаючого сполучення, а (-) відноситься до лівообертаючого.

Термін "енантіомерне збагачення" відноситься до збільшення кількості енантіомера в порівнянні зі змістом відповідного йому протилежного енантіомера. Звичайний спосіб вираження досягнутого енантіомерного збагачення являє концепцію "енантіомерного надлишку" або "ee", що виражають наступним рівнянням

$$ee = \frac{E_1 - E_2}{E_1 + E_2} \times 100$$

де  $E_1$  представляє кількість першого енантіомера, а  $E_2$  представляє кількість другого придатного енантіомера. Наприклад, якщо вихідне відношення двох енантіомерів в реакції становить 50/50 (рацемічна суміш), і в реакції досягають енантіомерного збагачення з кінцевим відношенням 90/10, тоді ee у відношенні першого енантіомера становить 80%.

Різні симпатоміметичні ліки, такі як псевдо-ефедрин, фенілефрин і фенілпропаноламін, розглядаються фахівцями як терапевтичні агенти, ефективні для полегшення застійних явищ в носу, і звичайно їх приймають разом з антигістамінами для полегшення застійних явищ в носі, пов'язаних з алергічними ринітами. Ці симпатоміметичні ліки звичайно ефективні при пероральному прийомі в стандартній лікарській формі при схемі прийому стандартної лікарської форми чотири рази в день, причому ця стандартна лікарська форма забезпечує негайне виділення активних ліків. Наприклад, рекомендована доза гідрохлориду псевдо-ефедрину для дорослих становить 60мг кожні 6 годин.

(q i d.) Крім того, стандартну лікарську форму, що містить симпатоміметичні ліки, можна приготувати таким чином, щоб забезпечити виділення активного лікарського засобу таким чином, щоб забезпечити введення ефективної денної дози при менш частому прийомі. Наприклад, рекомендована доза для підрохлориду псевдофедрину в формі для безперервного виділення може становити 120мг двічі в день (b i d.)

У тому значенні, як використаний в описі, термін "симпатоміметичні ліки" відноситься до таких симпатоміметичних агентів, які є терапевтично ефективними для забезпечення полегшення застійних явищ в носі у потребуючого цього пацієнта. Ці агенти включають (але ними не обмежуються) псевдофедрин, фенілефрин і фенілпропаноламін. Як добре відомо і визнано фахівцями, ці симпатоміметичні ліки можна використати відповідно до даного винаходу у вигляді вільних амінів або їх фармацевтично прийнятних солей.

Терапевтично ефективною проти набряку кількість симпатоміметичних ліків є така кількість, яка забезпечує необхідну проти набряку терапевтичну реакцію після перорального прийому, і яку легко може визначити фахівець, використовуючи звичайні способи і спостерігаючи результати, що досягаються в аналогічних обставинах. При визначенні терапевтично ефективною проти набряку кількості або дози лікуючий лікар повинен врахувати ряд чинників, включаючи (але не обмежуючись цим) вигляд ссавця, його розмір, вік і загальний стан здоров'я, реакцію індивідуального пацієнта, конкретне сполучення, що вводиться, спосіб введення, характеристики біодоступності препарату, що вводиться, вибраний дозовий режим, ліки, що використовуються одночасно та інші супутні обставини.

Терапевтично ефективна проти набряку кількість симпатоміметичних ліків може мінятися від біля 1мг до біля 200мг. Переважні кількості будуть мінятися від біля 5мг до біля 150мг, причому найбільш переважною кількістю є 120мг при прийомі двічі в день.

Потрібно враховувати, що терапевтично ефективна проти набряку кількість симпатоміметичних ліків представлена в Композиції (A). Матеріал носія Композиції (A) забезпечує пролонговане або безперервне виділення активних ліків, тоді як матеріал носія композиції (B) забезпечує негайне виділення активних ліків. У тому значенні, як використаний в описі, термін "пролонговане виділення" відноситься до властивості фармацевтичної композиції, в якій абсорбція і біодоступність активних ліків підтримується за рахунок виділення протягом часу, так що терапевтично ефективні проти набряку кількості симпатоміметичних ліків виявляються біодоступними протягом тривалого проміжку часу. У тому значенні, як використаний в описі, термін "негайне виділення" відноситься до властивості фармацевтичної композиції, де повна доза активного лікарського засобу виявляється біодоступною без тривалої затримки. Стандартною дозою є така кількість фармацевтичної композиції, яку окремо вводять пацієнту. Крім того, фахівцями визнано, що фармацевтичні композиції даного винаходу можна використати в якості антигістамінних, анти-

алергічних агентів, бронхолітичних засобів і при лікуванні кропивниці.

У тому значенні, як використаний в описі, термін "пацієнт" відноситься до теплокровної тварини, такої як ссавець, потребуючої антигістамінний, антиалергічний агент, бронхолітичний агент, або якому потрібне лікування від кропивниці. Потрібно розуміти, що люди, миші, пацюки і собаки включені в термін "пацієнт".

У тому значенні, як використаний в описі, термін "целюлозний розріджувач" включає мікрокристалічну целюлозу, Avicel PH101, Avicel PH102, Avicel PH301, Avicel PH302, Avicel PH200, Avicel PH112, Avicel PH113, Avicel PH103, Avicel PH105, і т.п. Переважним целюлозним розріджувачем є мікрокристалічна целюлоза, Avicel PH101 і Avicel PH102, і найбільш переважним целюлозним розріджувачем є комбінація Avicel PH101 і Avicel PH102. Особливо переважно, щоб суміш Avicel PH101 і Avicel PH102, містила б біля 12% Avicel PH101 і біля 88% Avicel PH102.

У тому значенні, як використаний в описі, термін "придатний перешкоджаючий склеюванню агент" включає стеаринову кислоту, цетиловий спирт, стеариловий спирт, парафін, білий віск, гліцерин, ланолін, тальк, мінеральне масло і т.п. Переважним перешкоджаючим склеюванню агентом є стеаринова кислота.

У тому значенні, як використаний в описі, термін "придатний дезінтегруючий агент" включає натрієвокарсамелозу, кросповідон, альгінову кислоту, альгінат натрію, метакрилову кислоту DVB, зшитий PVP (полівінілпіролідон), мікрокристалічну целюлозу, капліполакрилін, натрій крохмаль гліколят, крохмаль, заздалегідь желатинізований крохмаль і т.п. Переважним придатним дезінтегруючим агентом є натрієвокарсамелоза.

У тому значенні, як тут використаний, термін "доходяча змащуюча речовина" включає стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, стеаринову кислоту, тальк, підроване рослинне масло і т.п. Переважною змащуючою речовиною є стеарат магнію.

У тому значенні, як тут використаний, термін "придатний агент, сприяючий ковзанню" включає двоокис кремнію, тальк і т.п. Переважним агентом, сприяючим ковзанню, є двоокис кремнію.

Термін "дуже тонке подрібнення" відноситься до процесу збільшення площі поверхні часток сполучень піперидиноалканолу або їх фармацевтично прийнятних солей до величини більш, ніж біля  $1,0\text{ м}^2/\text{г}$ . Дуже тонке подрібнення сполучень піперидиноалканолу формул (I)-(IIIb) фахівець може легко здійснити, наприклад способом, розкритим T. Ortyl et al. в WO 96/26726, опубліковані 6 вересня 1996.

Дуже тонко подрібнені частки сполучення піперидиноалканолу формул (I)-(IIIb), де мають площу поверхні часток більш, ніж біля  $1,0\text{ м}^2/\text{г}$ . Переважна величина площі поверхні дуже тонко подрібнених часток складає від біля 2 до  $10\text{ м}^2/\text{г}$ , найбільш переважна величина площі поверхні дуже тонко подрібнених часток складає від біля 2 до  $5\text{ м}^2/\text{г}$ , і особливо переважна величина площі поверхні дуже тонко подрібнених часток складає біля  $2,2\text{ м}^2/\text{г}$ . Сполучення піперидиноалканолу формул

(I)-(IIIb), які не зазнавали процесу дуже тонкого подрібнення, мають площу поверхні часток менш, ніж біля  $1,0\text{ м}^2/\text{мг}$

Терапевтичне ефективною антигістамінною кількістю сполучення піперидиноалканолу формули (I)-(IIIb) є така кількість, яка забезпечує необхідну терапевтичну реакцію (тобто антигістамінний, антиалергічний, бронхолітичний ефект, або ослаблення симптомів або лікування від кропивниці) після перорального введення по схемі однієї або множинних доз. Терапевтичне ефективна антигістамінна кількість сполучення піперидиноалканолу формули (I)-(IIIb) може мінятися в широкому інтервалі значень від біля  $0,1\text{ мг}$  до біля  $240\text{ мг}$ . Переважна терапевтичне ефективна антигістамінна кількість сполучення піперидиноалканолу формули (I)-(IIIb) може мінятися від біля  $20\text{ мг}$  до біля  $70\text{ мг}$ , причому прийом біля  $60\text{ мг}$  двічі в день є найбільш переважним. Терапевтичне ефективну антигістамінну кількість сполучення може легко визначити практикуючий лікар, фахівець і т.д., використовуючи відомі методики і спостерігаючи результати, досягнуті в аналогічних обставинах, як розкрито раніше для симптоматичних ліків.

Потрібно розуміти, що терапевтичне ефективна антигістамінна кількість сполучення піперидиноалканолу формули (I)-(IIIb) присутня в Композиції (B) фармацевтичної композиції даного винаходу. Ця Композиція (B) забезпечує негайне виділення активних ліків.

У переважному варіанті даного винаходу кількість сполучення піперидиноалканолу в Композиції (B) біля  $80\text{ мг}$  гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)]-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha, \alpha$ -диметилбензоїлової кислоти є переважною. У переважному варіанті даного винаходу кількість симптоматичних ліків в Композиції (A) біля  $120\text{ мг}$  гідрохлориду псевдофедрину є переважною.

У тому значенні, як тут використаний, термін шарувата таблетка відноситься до таблетки, яка зроблена з двох або більше окремих шарів або дискретних зон гранул, спресованих разом з окремими шарами, розташованими один понад іншим. Шаруваті таблетки мають вигляд сандвича, оскільки можна бачити край кожного з шарів. Такі традиційні шаруваті таблетки звичайно приготують, пресуючи гранули понад раніше спресованими гранулами. Цю операцію можна повторити для отримання багат шарових таблеток, що містять більше двох шарів. У переважному варіанті даного винаходу таблетка складається з двох шарів, причому один шар складається з Композиції (A), а інший шар складається з композиції (B), що дає двошарову таблетку.

Фармацевтичні композиції даного винаходу Композиція (A) і Композиція (B) необов'язково можуть містити один або більш з інших фармацевтичних прийнятих ексципієнтів. Ці ексципієнти є терапевтично інертними інгредієнтами, такими як ті, які добре відомі і прийняті фахівцями. У тому значенні як тут використаний, термін "інертний інгредієнт" відноситься до таких терапевтично інертних інгредієнтів, які добре відомі фахівцям фармацевтам, і які можна використати окремо або в різних

комбінаціях, і які включають, наприклад, зв'язуючі, розріджувачі, зм'якшувачі, агенти, сприяючі ковзанню, підсопложуючі агенти, дезінтегруючі агенти, барвники, коригенти, антиоксиданти, солубілізуючі агенти, агенти для нанесення покриттів і т.п., як розкрито в The United States Pharmacopeia, XXII, 1990 (1989 The United States Pharmacopeial Convention, Inc), pp 1857-1859), яка включена сюди як посилання. Наприклад, наступні інертні інгредієнти можна використати окремо або в різних комбінаціях зв'язуючі, такі як желатин, полівінілпіролідон (PVP), заздалегідь желатинізований крохмаль, повідон, такі розріджувачі, такі як карбонат кальцію, лактоза, крохмаль, мікрокристалічна целюлоза і т.п., змащуючі речовини, такі як стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, стеаринова кислота, тальк, гідроване рослинне масло і т.п., агенти, сприяючі ковзанню, такі як двоокис кремнію, тальк і т.п., дезінтегруючі агенти, такі як альпінова кислота, метакрилова кислота DVB, зшитий крохмал, мікрокристалічна целюлоза, натрієвий крохмаль гліколят, крохмаль, заздалегідь желатинізований крохмаль і т.п., підсопложуючі агенти, барвники, коригенти, антиоксиданти і т.п.

Переважними композиціями даного винаходу є такі композиції, в яких целюлозний розріджувач, заздалегідь желатинізований крохмаль, натрієвий крохмаль і стеарат магнію присутні разом з гідрохлоридом 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)]-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha, \alpha$ -диметилбензоїлової кислоти в шарі негайного виділення Композиції (B), і в яких карнаубський воск, стеаринова кислота і колоїдний двоокис кремнію присутні з гідрохлоридом псевдофедрину в шарі пролонгованого виділення Композиції (A).

Переважні кількості гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)]-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha, \alpha$ -диметилбензоїлової кислоти, целюлозного розріджувача, заздалегідь желатинізованого крохмалю, натрієвого крохмалю і стеарату магнію в композиції (B) об'єднують в кількостях від біля 15% до біля 30%, від біля 27% до біля 73%, від біля 15% до біля 30%, від біля 0,25% до біля 6,0% і від біля 0,25% до біля 2,00%, відповідно, від ваги композиції, більш переважно від біля 16% до біля 24%, від біля 43% до біля 67%, від біля 15% до біля 24%, від біля 3,20% до біля 4,80% і від біля 0,50% до біля 1,00%, відповідно, від ваги композиції, і найбільш переважно біля 17,09%, біля 61,67%, біля 17,09%, біля 3,42% і біля 0,75%, відповідно.

Переважні кількості гідрохлориду псевдофедрину, карнаубського воску, пластифікаторів стеаринової кислоти і колоїдного двоокису кремнію в Композиції (A) об'єднують в кількостях від біля 18% до біля 39%, від біля 59% до біля 81%, від біля 0,25% до біля 2,00% і від 0,00% до біля 3,00%, відповідно, від ваги композиції, більш переважно від біля 25% до біля 33%, від біля 66% до біля 74%, від біля 0,50% до біля 1,50% і від 0,00% до біля 0,75%, відповідно, від ваги композиції, і найбільш переважно біля 28,17%, біля 70,42%, біля 1,15% і біля 0,25%, відповідно.

Фахівці можуть легко отримати сполучення піперидиноалканолу формул (I)-(IIIb), наприклад,



використовуючи методики і процедури, розкриті в патентах США №3878217, 4254129 і 4285957, які включені сюди як посилання, і в міжнародній заявці №PCT/US93/02103, опублікованій 28 жовтня 1993, в WO 93/21156, в міжнародній заявці PCT/US94/Q5982, опублікованій 5 січня 1995, WO 95/00480 і в міжнародній заявці №WO 95/31437, опублікованій 23 листопада 1995

Компоненти фармацевтичної композиції даного винаходу об'єднують в двошаровій таблетці для перорального введення стандартними способами, відомими фахівцям, наприклад такими, як розкриті далі в прикладах. Нижченаведені приклади потрібно розглядати тільки як ілюстративні, і ні яким образом не обмежуючі обсяг винаходу. Реагенти і вихідні матеріали доступні фахівцям. Використані далі скорочення означають

"rsd" - процент відносно стандартного відхилення (осв), "M" - молярний, "mM" - мілімолярний, "μM" - мікромолярний, "nM" - наномолярний, "eq" - еквіваленти, "ppm" - частини на млн, "°C" - градуси Цельсія, "°F" - градуси Фаренгейта, "mmHg" - мм рт.ст., "kPa" - кілопаскалі, "psi" - фунт/см<sup>2</sup>, "Kp" - кіло/фунт

#### ПРИКЛАД 1

Таблиця 1

Склад двошарової таблетки

Компонент	Вага (мг/таблетка)
Шар негайного виділення	
Піперидиноалканол <sup>1</sup>	60,00
Мікрокристалічна целюлоза (Avisel PH101)	26,00
Заздалегідь желатинізований крохмаль	60,00
Мікрокристалічна целюлоза (Avisel PH102)	190,5
Натрієваскармеллоза	12,0
Стеарат магнію	2,633
Вода очищена <sup>2</sup>	(60,00)
Загальна вага шару	351,1
Шар пролонгованого виділення	
Симпатоміметичні ліки <sup>3</sup>	120,0
Карнаубський віск	300,0
Пластивці стеаринової кислоти	4,899
Колоїдний двоокис кремнію	1,065
Повна вага шару	426,0
Загальна вага шару	351,1
Загальна вага таблетки	777,1
Водна суспензія для оболонки	
OPADRY® YS-1-7006	23,31
Вода очищена <sup>2</sup>	(170,9)
Загальна вага таблетки в оболонці	800,4

<sup>1</sup> гідрохлорид 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]-α,α-диметилбензоїчної кислоти

<sup>2</sup> Видаляється під час обробки. Кількість води може змінюватися в процесі виготовлення при необхідності для досягнення потрібних характеристик гранул

### <sup>3</sup> Гідрохлорид псевдоефедрину

Пілотний процес виготовлення двошарових таблеток

Виготовлення двошарових таблеток на pilotній установці здійснюють таким чином. Гранули гідрохлориду псевдоефедрину виготовляють, додаючи гідрохлорид псевдоефедрину до розплавленої суміші карнаубського воску і стеаринової кислоти при перемішуванні. Рідку воскову суміш виливають потім на лотки тонкими шарами і залишають затвердівати по мірі того, як віск остигає. Потім застиглий віск розмелюють і змішують з колоїдним двоокисом кремнію в змішувачі, розташованому в бункері. Гранулювання гідрохлориду 4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]-α,α-диметилбензоїчної кислоти здійснюють, використовуючи високоефективний гранулятор. Гранули сушать в сушарці з псевдозрідженим шаром і подрібнюють. Додають інші компоненти суміші і змішують в змішувачі, розташованому в бункері. Двошарові таблетки пресують за допомогою преса для двошарових таблеток, причому гранули гідрохлориду псевдоефедрину пресують як перший шар, а кінцеву суміш гідрохлориду 4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]-α,α-диметилбензоїчної кислоти пресують як другий або верхній шар. Потім спресовані таблетки покривають оболонкою з прозорого покриття в Accela-Cota. Весь процес виготовлення таблеток займає приблизно 33 години для отримання дослідної партії 130000 таблеток.

Гранулювання гідрохлориду псевдоефедрину

Кількості компонентів, які використовують для виготовлення гранул гідрохлориду псевдоефедрину (для партії 80 кг) перераховані в таблиці 2. Карнаубський віск розплавляють при безперервному перемішуванні приблизно при 85-90°C в баку з нержавіючої сталі з оболонкою з гарячою водою (Hamilton) місткістю 379 л (100 галонів). Температуру води в оболонці доводять приблизно до 100°C. Після того, як карнаубський віск розплавиться, додають пластивці стеаринової кислоти і дають їм розплавитися. Гідрохлорид псевдоефедрину просівають через сито 30 меш, використовуючи вібруючий гранулятор Stokes Oscillating Granulator. Просіяний гідрохлорид псевдоефедрину повільно додають до розплавленого воску при безперервному перемішуванні за допомогою змішувача Lightnin пропелерного типу. При додаванні гідрохлориду псевдоефедрину температуру розплаву підтримують приблизно 90°C. Після того, як просіяний гідрохлорид псевдоефедрину додали в розплавлений віск, температуру підвищують до 92°C, і безперервно перемішують протягом 10 хвилин. Приблизний час отримання суспензії гідрохлорид псевдоефедрину/рідкий віск становить 5 годин.

Потім суспензію гідрохлорид псевдоефедрину/рідкий віск розливають на лотки з нержавіючої сталі до товщини приблизно 635см (1/4 дюйма), і витримують при кімнатній температурі для ствердіння і вистигання до температури, при якій до неї можна торкатися (приблизно 2 години). Стверджену матрицю гідрохлориду псевдоефедрину/віск зберігають у вистелених поліетиленом картонних

циліндрах при кімнатній температурі протягом мінімум приблизно 12 годин, перш ніж подрібнюють, для того щоб пересвідчитися, що воскова матриця досить вистигла

Застиглий віск подрібнюють при передньому положенні ножів при 2500об/хв через млин Fitzmill, забезпечений ситом з просвердленими отворами, №0065 Подрібнені гранули гідрохлориду псевдо-ефедрину завантажують в 200 літровий змішувач In-Bin Blending Tote. Необхідну кількість колоїдного двоокису кремнію просівають через сито 20 меш і додають в 200л змішувач. Компоненти в ємності перемішують протягом 70 обертань при швидкості 180об/хв, використовуючи змішувач CMS In-Bin Blender. Отриману суміш зберігають у вистелених поліетиленом картонних циліндрах до процесу пресування. Приблизний час стадії подрібнення і перемішування становить 1 годину.

Гранулювання гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїчної кислоти і отримання кінцевої суміші

У таблиці 3 перераховані інгредієнти і кількості, що використовуються при виготовленні гранул гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїчної кислоти і кінцевої суміші. Гранули гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїчної кислоти отримують, використовуючи змішувач з високим зсувом/гранулятор місткістю 300л (Fielder PMA 300 L High Shear Mixer/Granulator). Гідрохлорид 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїчної кислоти, натрійкроскармелозу, заздалегідь желатинізований крохмаль і мікрокристалічну целюлозу (Avicel PH101) додають в розливний бачок і змішують в суху протягом 5хв при встановленому значенні для крильчатки 1100об/хв і вимкненому подрібнювачі. Потім до сухої суміші додають очищену воду зі швидкістю 5,7кг/хв, причому швидкість крильчатки встановлюють 1100об/хв, а швидкість подрібнювача 3600об/хв. Гранули перемішують протягом 30сек після того, як додавання води завершується.

Гранули ділять приблизно навпіл і сушать двома порціями в сушарці з псевдоріджним шаром (Glatt Fluid Bed Dryer GPCG 30). Температуру поступаючого повітря підтримують при 80°C, а точку роси встановлюють при 9°C. Об'ємну швидкість повітряного потоку встановлюють спочатку 1050м³/год, і поступово знижують з плином часу сушки до 550м³/год. Гранули сушать до вмісту вологи 2-3%, що визначають за допомогою приладу Computrac при 125°C. Температура кінцевого продукту становить приблизно 65°C, а весь процес сушки займає біля 160 хвилин. Кінцевий вміст вологи у висушених гранулах становить приблизно 2,5%.

Кожну з партій гранул гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїчної кислоти окремо подрібнюють через сито з отворами 1532-0050, використовуючи Fitzmill при середній швидкості з ножами в передньому положенні. Обидві порції гранул змішують разом протягом 3 хвилин в

змішувачі Patterson Kelley V-Blender місткістю 0,142м³ (5фут³). Подрібнену суміш зберігають у вистелених поліетиленом картонних циліндрах до процедури остаточного перемішування. Приблизний час стадії подрібнення і перемішування для гранул гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїчної кислоти становить 8 годин.

Склад кінцевої суміші гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїчної кислоти представлений в таблиці 3. Кінцеву суміш гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїчної кислоти отримують, використовуючи 200-літровий In-Bin Blending Tote. У бункер Tote завантажують мікрокристалічну целюлозу (Avicel PH102), натрійкроскармелозу (Ac-Di-Sol) і отримані раніше подрібнені гранули гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїчної кислоти. Компоненти перемішують протягом 140 обертань при швидкості 180об/хв. Стеарат магнію просівають через ручне сито 30меш і додають в 200-літровий бункер Tote, і перемішують протягом 70 обертань при швидкості 180об/хв. Кінцеву суміш зберігають у вистелених поліетиленом картонних циліндрах до стадії пресування. Приблизний час стадії процесу кінцевого перемішування становить 0,5 години.

Пресування двошарових таблеток

Партію двошарових таблеток виготовляють, використовуючи прес, що обертається для виготовлення двошарових таблеток (35 Station Manesty BB4 Bi-Layer Rotary Tablet Press). Таблетки пресують, використовуючи капсулоподібну стандартну увігнуту форму розміром 0,79смх1,89см (0,3125 дюйм х 0,7500 дюйм). Партія таблеток становить 180000 таблеток, виготовлених з 76,7кг гранул гідрохлориду псевдо-ефедрину і 63,2кг кінцевої суміші гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїчної кислоти. Середня швидкість пресування становить приблизно 640 таблеток/хв. Повний час пресування становить приблизно 5 годин.

Гранули гідрохлориду псевдо-ефедрину пресують першим шаром при заданій вазі 426мг/таблетку. Середня задана твердість таблеток (Тестер Key Hardness Tester, таблетки тестують по ширині) для шару гідрохлориду псевдо-ефедрину складає біля (8кр). Другий шар, який складається з кінцевої суміші гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїчної кислоти, додають до першого шару до повної заданої ваги таблетки 777,1мг (що еквівалентне 351,1мг/таблетку кінцевої суміші гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїчної кислоти). Двошарову таблетку пресують до заданої твердості біля (20кр) (Тестер Key Hardness Tester, таблетки тестують по довжині).

Нанесення покриття

На пресовані двошарові таблетки наносять

покриття в 121,92см (48 дюйм) Accela-Cota (101,0кг таблеток без оболонки, приблизно 130000 таблеток), використовуючи систему розпилення з двома пістолетами при швидкості обертання піддону 10,5 об/хв. На таблетки наносять покриття, використовуючи 12% вага/вага розчин для нанесення прозорого покриття OPADRY®YS-1-7006, який містить гідроксипропілметилцелюлозу і поліетиленгліколь. Покриваючу суспензію перед використанням фільтрують через сито 60меш. На таблетки наносять 25,25кг розчину для покриття. На таблетки наносять покриття при температурі пові-

тря, що відходить, приблизно 41°C в інтервалі 39,6-41,9°C. Температура повітря на вході звичайно становить 55-62°C при швидкості подачі повітря 48,10-51,00м³/хв (1700-1800фут³/хв). Швидкість подачі потоку розчину для покриття спочатку становить приблизно 230г/хв, і періодично підвищується до досягнення кінцевої швидкості розпилення приблизно 390г/хв. При розпиленні розчину для покриття використовують тиск розпилюючого повітря 3,515кг/см² (50пси). Весь процес нанесення покриття займає приблизно 1,5 години.

Таблиця 2

Склад гранул гідрохлориду псевдоефедрину, отриманих в масштабі пілотного експерименту

Компонент	Кількість (мг/г)	Кількість (кг/80кг на партію)
Гідрохлорид псевдоефедрину	281,7	22,54
Карнаубський віск, NF	704,3	56,34
Пластівці стеаринової кислоти, NF	11,5	0,920
Колоїдний двоокис кремнію, NF	2,5	0,200

Таблиця 3

Склад кінцевої суміші піперидиноалканолу<sup>1</sup>, отриманої в масштабі пілотного експерименту

Компонент	Кількість (мг/г)	Кількість (кг/65кг на партію суміші)
***Гранули піперидиноалканолу	438,6	28,51
Мікрокристалічна целюлоза (Avisel PH102)	542,5	35,26
Натрійкросскармелоза	11,40	0,741
Стеарат магнію	7,5	0,4875
*** Гранули піперидиноалканолу <sup>1</sup>		
Компонент	Компонент (мг/г)	Компонент (кг/60кг гранул)
Лікарська речовина		
Піперидиноалканол <sup>1</sup>	389,6	23,38
Натрійкросскармелоза	51,95	3,117
Компонент	Кількість (мг/г)	Кількість (кг/65кг на партію суміші)
Заздалегідь желатинізований крохмаль	389,6	23,38
Мікрокристалічна целюлоза (Avisel PH101)	168,8	10,13
Вода очищена USP <sup>2</sup>	389,6	23,38

<sup>1</sup> Гідрохлорид 4-[4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]-α,α-диметилбензоїлоцтової кислоти

<sup>2</sup> Воду видаляють в процесі, і її немає в кінцевому продукті. Кількість води може мінятися для забезпечення придатного гранулювання.

Промисловий процес виготовлення двошарових таблеток

Виготовлення двошарових таблеток в промисловому масштабі здійснюють таким чином. Гранули гідрохлориду псевдоефедрину виготовляють, додаючи гідрохлорид псевдоефедрину до розплавленої суміші карнаубського воску при перемішуванні. Рідку воскову суміш прокачують через краплеподібну трубу з неіржавіючої сталі (установка Rotoform®) на охолоджену стрічку, що обертається, з неіржавіючої сталі. Застиглі капельки воску (коржички) знімають в кінці стрічки, що обертається. Потім ці коржички подрібнюють і змішують з колоїдним двоокисом кремнію в змішувачі, розташованому в бункері. Гранулювання гідрохлориду 4-[4-

[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]-α,α-диметилбензоїлоцтової кислоти здійснюють, використовуючи вискоєфективний гранулятор. Гранули сушать в сушарці з псевдо-зрідженим шаром і подрібнюють. Додають інші компоненти суміші і перемішують в змішувачі, розташованому в бункері. Двошарові таблетки пресують в пресі для виготовлення двошарових таблеток, причому гранули гідрохлориду псевдоефедрину пресують як перший шар, а кінцеву суміш гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]-α,α-диметилбензоїлоцтової кислоти пресують як другий або верхній шар. Потім спресовані таблетки покривають оболонкою з прозоро-

го покриття в Accela-Cota. Весь процес виготовлення таблеток в оболонці займає приблизно 50 годин для отримання промислової партії 1374000 таблеток.

Гранулювання гідрохлориду псевдоефедрину. Кількості компонентів, які використовують для виготовлення гранул гідрохлориду псевдоефедрину (для партії 600кг), перераховані в таблиці 4. Карнаубський віск розплавляють при безперервному перемішуванні приблизно при 85-90°C в баку з неіржавіючої сталі місткістю 1137л (300 галонів) з оболонкою з гарячою водою (Hamilton). Температуру води в оболонці доводять приблизно до 120°C. Після того, як весь карнаубський віск розплавиться, додають пластифікатор стеаринової кислоти і дають їм розплавитися. Гідрохлорид псевдоефедрину просівають через сито 30меш, використовуючи вібруючий гранулятор (Stokes Oscillating Granulator (Model 43-6)). Просіяний гідрохлорид псевдоефедрину повільно додають до розплаву воску при безперервному перемішуванні за допомогою змішувача пропелерного типу (Sew-Eurodrive mixer). При додаванні гідрохлориду псевдоефедрину температуру розплаву підтримують приблизно 92°C. Після того, як просіяний гідрохлорид псевдоефедрину додали в розплавлений віск, температуру підвищують до 95°C, і безперервно перемішують протягом мінімум 20 хвилин, і перемішування продовжують до завершення стадії затвердження, і температуру під час стадії затвердження підтримують 95°C. Приблизний час процесу отримання суспензії гідрохлорид псевдоефедрину/рідкий віск становить 6 годин.

Суспензію гідрохлорид псевдоефедрину/рідкий віск прокачують, використовуючи насос з позитивною подачею, забезпечений оболонкою з гарячою водою (Wauakasha Model 6) по лініях з внутрішнім діаметром 0,688см (3/8дюйм), з неіржавіючої сталі, які забезпечені оболонкою з гарячою (110°C) водою в краплеподібну трубу з неіржавіючої сталі (Sandvik Rotoform® 3000 Model LV). Сито в 20меш, розташоване в лінії подачі суспензії рідкого воску для запобігання Rotoform®. У Rotoform® є отвори в оболонці 2,0мм, з кроком 8,0мм, відвід з трикутною геометрією і шириною щілини 6,0мм. Rotoform® нагрівають гарячою водою з температурою 110°C через фіксований циліндричний статор, у якого є 2,54см (1 дюйм) проріз для потоку рідкого воску через пристрій.

Пристрій Rotoform®, що обертається, розташовують над обертаючою стрічкою, що охолоджується, з неіржавіючої сталі Sandvik так, щоб краплі рідкої воскової суміші падали на рухому стрічку Sandvik стрічку, що охолоджується, з неіржавіючої сталі використовують для процесу охолодження воску (застигання). Стрічку охолоджують водою, яку розбризкують на нижню сторону стрічки. Ширина стрічки, що охолоджується, з неіржавіючої сталі становить 81,28см (32 дюйм). А довжина охолоджуючої зони становить 7,315м (24 фут). Передній ролик стрічки нагрівають до 65°C. Пристрій Rotoform® розташовують на висоті приблизно 2мм понад рухомою стрічкою. Швидкість стрічки і швидкість Rotoform® становить 21,33м/хв (70 футів), при цьому температура охолоджуючої води дорівнює 15°C. Суспензію гідро-

хлорид псевдоефедрину/рідкий віск прокачують зі швидкістю приблизно 5кг/хв на стрічку. Застиглі краплі воску (коржики) діаметром приблизно 5мм вивантажують в кінці стрічки, що обертається, при температурі приблизно 20°C. Коржики застиглому воску подрібнюють ножами в передньому положенні при швидкості 3000об/хв через подрібнювач Fitzpatrick DAS06, забезпечений ситом з отворами 0065. Приблизний час процесу застигання воску і стадії подрібнення становить 3 години.

Подрібнені гранули гідрохлориду псевдоефедрину завантажують в 1800-літровий змішувач In-Bin Blending Tote (Gailay). Необхідну кількість колідного двоокису кремнію додають в 1800л Tote. Вміст ємності перемішують протягом 140 обертань при швидкості 14об/хв, використовуючи змішувач CMS In-Bin Blender. Отриману суміш зберігають у вистелених поліетиленом картонних циліндрах до процесу пресування. Зразковий час стадії гранулювання суміші гідрохлориду псевдоефедрину становить 1 годину.

Гранулювання гідрохлориду 4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїлової кислоти і отримання кінцевої суміші.

У таблиці 5 перераховані інгредієнти і кількості, що використовуються при виготовленні гранул гідрохлориду 4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїлової кислоти і кінцевої суміші. Гранули гідрохлориду 4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїлової кислоти отримують, використовуючи змішувач з високим зсувом/гранулятор місткістю 800л (Fielder PMA 800 L High Shear Mixer/Granulator). Гідрохлорид 4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїлової кислоти, натрійкроскармелозу, заздалегідь желатинізований крохмаль і мікрокристалічну целюлозу (Avisel PH101) додають в розливний бачок і змішують в суху протягом 5хв при встановленому значенні для крильчатки 116об/хв і вимкненому подрібнювачі. Потім до сухої суміші додають очищену воду зі швидкістю 15кг/хв, причому швидкість крильчатки встановлюють 116об/хв, а швидкість подрібнювача 1800об/хв. Гранули перемішують протягом 6 хвилин після того, як додавання води завершується. Швидкість подрібнювача підвищують до 2800об/хв при установці обертань для крильчатки 116об/хв, і гранули перемішують додатково 60сек, а потім з гранулятора перемішують в резервуар для сушки продукту з псевдозрідженим шаром.

Гранули сушать в сушарці з псевдозрідженим шаром Glatt Fluid Bed Dryer GPCG 300. Температуру поступаючого повітря підтримують при 80°C, а точку роси встановлюють при 9°C. Об'ємну швидкість повітряного потоку встановлюють 3800м³/год, і поступово знижують з плином часу сушки до 2900м³/год. Гранули сушать до вмісту вологи 2-4%, що визначають за допомогою приладу Computrac при 115°C. Температура кінцевого продукту становить приблизно 66°C, а весь процес сушки займає біля 100 хвилин. Кінцевий вміст вологи у висушених гранулах становить приблизно 3,0%. Висушені гранули гідрохлориду 4-[4-[4-

(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїцтової кислоти подрібнюють через сито з отворами 1532-0050, використовуючи Fitzmill при середній швидкості з ножами в передньому положенні. Гранули подрібнюють в 1800-літровий змішувач In-Bin Blending Tote (Gallay). Приблизний час стадії подрібнення для гранул гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїцтової кислоти становить 5 годин.

Склад кінцевої суміші гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїцтової кислоти представлений в таблиці 4. В бункер, що містить подрібнені гранули гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїцтової кислоти завантажують мікрокристалічну целюлозу (Avicel PH102), натрієкроскармелозу (Ac-Di-Sol). Вміст перемішують протягом 140 обертань при швидкості 140об/хв, використовуючи змішувач CMS In-Bin Blender. Стеарат магнію просівають через ручне сито 30меш і додають в 1800-літровий бункер, і вміст перемішують протягом 70 обертань при швидкості 140об/хв, використовуючи змішувач CMS In-Bin Blender. Кінцеву суміш зберігають в бункері до стадії пресування. Приблизний час процесу кінцевого перемішування гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїцтової кислоти становить 1 годину.

#### Пресування двошарових таблеток

Партію двошарових таблеток виготовляють, використовуючи прес, що обертається, для двошарових таблеток (51 Station Hata Bi-Layer Rotary Tablet Press, Model HT-HX51LD-U). Таблетки пресують, використовуючи капсулоподібну стандартну увігнуту форму розміром 0,79см x 1,89см (0,3125 дюйм x 0,7500 дюйм). Партія таблеток становить 1374000 таблеток, виготовлених з 585,3кг гранул гідрохлориду псевдоефедрину і 482,4кг кінцевої суміші гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїцтової кислоти. Середня швидкість пресування становить приблизно 1200 таблеток/хв. Повний час пресування становить приблизно 19 годин. Як гранули гідрохлориду псевдоефедрину так і кінцеву суміш гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїцтової кислоти подають в прес з бункерів, які використовують для перемішування, використовуючи установку Gal lay bin drop.

Гранули гідрохлориду псевдоефедрину пресують як перший шар заданою вагою 426мг/таблетку. Порошковий завантажувальний пристрій для подачі гранул гідрохлориду псевдоефедрину функціонує з потужністю 75%. Задана товщина шару гідрохлориду псевдоефедрину становить 0,4572см (0,162 дюйми) при середній твердості таблеток (Тестер Key Hardness Tester, таблетки тестують по ширині) біля 8 кр. Другий шар, який складається з кінцевої суміші гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїцтової кислоти, додають до першого шару до повної заданої ваги таблетки 777,1мг (що еквівалентне 351,1мг/таблетку кінцевої суміші гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїцтової кислоти). Порошковий завантажувальний пристрій для подачі суміші гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксидифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїцтової кислоти функціонує при 100%. Двошарову таблетку пресують до заданої товщини 0,6098см (0,240 дюйм) при середній твердості 20кр (Тестер Key Hardness Tester, таблетки тестують по довжині).

#### Нанесення покриття

На пресовані двошарові таблетки наносять покриття в 121,92см (48 дюймів) Accela-Cota розділивши на 10 партій приблизно по 106,8кг таблеток без оболонки (приблизно 137400 таблеток), використовуючи систему розпилення з трьома пістолетами при швидкості обертання піддону 110об/хв. На таблетки наносять покриття, використовуючи 12% вага/вага розчин для прозорого покриття OPADRY®YS-1-7006, який містить гідроксипропілметилцелюлозу і поліетиленгліколь. На таблетки наносять 26,70кг розчину для покриття. На таблетки наносять покриття при температурі повітря на вході приблизно 41°C, звичайно в інтервалі 39,0-41,0°C. Температуру поступаючого повітря звичайно підтримують в інтервалі 55-62°C при швидкості подачі повітря 48,10-53,80м³/хв (1700-1900фут³/хв). Швидкість подачі потоку розчину для покриття спочатку становить приблизно 250г/хв, і періодично підвищується до досягнення кінцевої швидкості розпилення приблизно 375-400г/хв. При розпиленні розчину для покриття використовують тиск розпилюючого повітря 4,219кг/см² (60пси). Весь процес нанесення покриття займає приблизно 1,5 години для кожної з 10 партій. Час нанесення покриття для 10 партій становить 15 годин.

Таблиця 4

Склад гранул пдрохлорид псевдоефедрину/віск, отриманих в промисловому

Компонент	Кількість (мг/г)	Кількість (кг/600кг партію)
Гідрохлорид псевдоефедрину	281,7	169,0
Карнаубський віск, NF	704,3	422,6
Пластівці стеаринової кислоти, NF	11,50	6,9
Колоїдний двоокис кремнію, NF	2,50	5

Таблиця 5

Склад кінцевої суміші піперидиноалканолу, отриманої в промисловому масштабі

Компонент	Кількість (мг/г)	Кількість (кг/482, 8кг на партію суміші)
***Гранули піперидиноалканолу <sup>1</sup>	438,6	211,8
Мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH102)	542,5	261,9
Натрійкроскармеллоза	11,40	5,504
Стеарат магнію	7,5	3,621
*** Гранулювання піперидиноалканолу <sup>1</sup>		
Компонент	Кількість (мг/г)	Кількість (кг/211,8кг гранул)
Лікарська речовина Піперидиноалканол <sup>1</sup>	389,6	82,52
Натрійкроскармеллоза	51,95	11,00
Компонент	Кількість (мг/г)	Кількість (кг/211,8кг гранул)
Заздалегідь желатинізований крохмаль	389,6	82,52
Мікрокристалічна целюлоза (Avicel PH101)	168,8	35,75
Вода обчищена USP <sup>2</sup>	390,0	82,60

<sup>1</sup> Гідрохлорид 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]пдроксибутил]-α,α-диметилбензопоцтової кислоти<sup>2</sup> Воду видаляють в процесі, і її немає в кінцевому продукті. Кількість води може мінятися для забезпечення придатного гранулювання

## Спосіб визначення однорідності вмісту

Однорідність вмісту визначають відомими фахівцями методиками і процедурами. Наприклад, фахівець може використати процедуру ізократичної ВЕЖХ, в якій використовують сильно основну катіонообмінну колонку Alltech Adsorbosphere XL SCX, 5мкм (50мм x 4,6мм внутрішній діаметр) з розташованою послідовно колонкою із зверненою фазою Zorbax SB-Phenyl, 5 мкм (250мм x 4,6мм внутрішній діаметр). Рухому фазу, яка складається з суміші 65/35 (об/об) метанол/буфер (0,050 М ацетат натрію і 0,075М натрієва сіль 1-октансульфонові кислоти, pH=4,60) встановлюють оцтовою кислотою) прокачують через колонку при швидкості потоку 1,5мл/хв. Температуру колонки підтримують при 35°C. Стандарти і зразки вводять в колонку, використовуючи об'єм 20мкл з послідовним УФ детектуванням при 215нм.

Десять окремих зразків таблеток приготують таким чином. Одну таблетку вміщують в 100 мл мірну колбу, і додають 60,0 мл метанолу. Колбу закривають і струшують протягом 60 хвилин на механічному вібраторі з високою швидкістю. Після періоду струшування колбу вміщують в ультразвукову нагрівальну ванну і обробляють ультразвуком при 40°C протягом 60 хвилин. Протягом 60 хвилинного періоду обробки ультразвуком колбу інтенсивно струшують вручну кожні 15 хвилин, щоб полегшити руйнування таблеток. Після другого періоду обробки ультразвуком колби витягують з пристрою для обробки ультразвуком і запишають для охолодження до кімнатної температури. Після досягнення кімнатної температури колбу струшують/перемішують, потім основну частину плаваючих ексципієнтів зливають в контейнер для відкидів. Приблизно 8-8мл розчину зразка, що залишилися, фільтрують в невелику склянку, використовуючи 0,45мкм Whatman GD/X фільтр, отримуючи розчин зразка I. Використовуючи мірну піпетку, 4,0мл розчину зразка I вміщують в 50мл-ову мірну колбу, розбавляють до об'єму пересувної фазою, отримуючи розчин зразка II, і його вводять в ВЕЖХ систему. Визначають площу піка для псевдоефедрину і 4-[4-

нсивно струшують вручну кожні 15 хвилин, щоб полегшити руйнування таблеток. Після початкового 60 хвилинного періоду обробки ультразвуком в колбу додають 35мл буфера (0,050М ацетат натрію і 0,075М натрієву сіль 1-октансульфонові кислоти, pH=4,60) встановлюють оцтовою кислотою), перемішують і вміщують в ультразвукову ванну з нагрівом для другого періоду обробки ультразвуком при 40°C протягом 60 хвилин. Протягом 60 хвилинного періоду обробки ультразвуком колбу інтенсивно струшують вручну кожні 15 хвилин, щоб полегшити руйнування таблеток. Після другого періоду обробки ультразвуком колби витягують з пристрою для обробки ультразвуком і запишають для охолодження до кімнатної температури. Після досягнення кімнатної температури колбу струшують/перемішують, потім основну частину плаваючих ексципієнтів зливають в контейнер для відкидів. Приблизно 8-8мл розчину зразка, що залишилися, фільтрують в невелику склянку, використовуючи 0,45мкм Whatman GD/X фільтр, отримуючи розчин зразка I. Використовуючи мірну піпетку, 4,0мл розчину зразка I вміщують в 50мл-ову мірну колбу, розбавляють до об'єму пересувної фазою, отримуючи розчин зразка II, і його вводять в ВЕЖХ систему. Визначають площу піка для псевдоефедрину і 4-[4-

(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїтової кислоти, і процент label claim розраховують для кожної з

активних речовин

Таблиця 6

Перевірка однорідності вмісту двошарових таблеток без покриття, однорідність вмісту гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїтової кислоти, n=10

Час відбору зразка під час пресування	Середній % Label Claim	OCB	Інтервал % Label Claim
Початок	100,6	2,0	98,1-103,1
1 година	101,5	3,5	95,5-106,0
3 години	100,1	2,5	98,2-103,2
4 години	100,0	3,2	96,5-105,2
5 годин/кінець	91,9	2,9	95,4-104,4

Таблиця 7

Перевірка однорідності вмісту двошарових таблеток без покриття, однорідність вмісту гідрохлориду псевдоефедрину, n=10

Час відбору зразка під час пресування	Середній % Label Claim	осв	Інтервал % Label Claim
Початок	101,8	1,1	100,1-103,3
1 година	100,8	1,8	98,7-104,8
3 години	100,8	1,0	99,5-102,4
4 години	100,0	3,7	96,5-109,7
5 годин/кінець	102,0	1,1	100,5-104,6

У таблицях 6 і 7 представлені результати визначення однорідності для гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїтової кислоти і гідрохлориду псевдоефедрину, відповідно. Хороший збіг вмісту підтверджує, що кожна з таблеток містить потрібну кількість лікарської речовини з невеликими відхиленнями від таблетки до таблетки в загрузці. Для того, щоб визначити хорошу однорідність вмісту, United States Pharmacopeia 23, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, page 1838 встановлює, відхилення менш, ніж або рівне 6%, а всі окремі таблетки повинні попасти в інтервал 85,0%-115,0% Label Claim для зразка з 10 таблеток. Як впливає з вищеведеного, в даному винаході запропонована фармацевтична композиція, яка демонструє хорошу однорідність вмісту, і де найбільше відхилення, що спостерігається для гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїтової кислоти становить 3,5% ОСО для одногодинного зразка/ і для гідрохлориду псевдоефедрину становить 3,7% ОСО для тригодинного зразка.

Спосіб розчинення

Характеристики розчинності визначають фахівці, використовуючи відомі методики і процедури. Наприклад, тестування розчинності здійснюють в

900мл 0,001 н HCl (pH=3,00) при 37°C, використовуючи спосіб з мішалкою USP (Apparatus 2, див. наприклад Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, (1990), 18 Ed., pp 595-596) при швидкості обертання 50об/хв. Аликвоти кожного з розчинів, що тестуються, відбирають і фільтрують через 45мкм поліетиленові фільтри, і відбирають аликвоти з інтервалами 15, 30, 45, 60, 180, 300, 420 і 720 хвилин. Кожну з відібраних аликвот розчинів зразків аналізують способом ізохроматичної ВЕЖХ, використовуючи сильно основну катіонообмінну колонку Whatman Partisil I SCX (250мм x 4,6мм внутрішній діаметр). Рухому фазу, що складається з суміші 45:55 (об/об) ацетонітрил:буфер (0,05М фосфат натрію, pH=2,00 $\pm$ 0,05) прокачують через колонку зі швидкістю 1,0мл/хв. Температуру колонки підтримують кімнатну. Стандарти і зразки вводять в колонку, використовуючи 10мкл об'єм, що вводиться з подальшим УФ детектуванням на довжині хвилі 210нм. Визначають площі піків для псевдоефедрину і 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензоїтової кислоти, і для кожної активної речовини підраховують процент Label Claim, що виділився в кожний інтервал часу.

Таблиця 8

Характеристика розчинності двошарової таблетки без оболонки для розчинення гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензолпропаноївої кислоти

Час відбору зразка під час пресування	0,25 години середн (осв)	0,5 години середн (осв)	1,0 години середн (осв)
Початок	89,6 (3,7)	95,9 (2,4)	97,7 (2,6)
1 година	88,2 (4,2)	93,1 (3,7)	96,0 (3,1)
3 години	82,4 (9,1)	88,0 (6,9)	92,1 (4,9)
4 години	96,3 (2,5)	98,3 (2,4)	99,2 (2,4)
5 годин/ кінець	91,9 (3,6)	94,9 (2,9)	96,6 (2,2)

Таблиця 9

Характеристика розчинності двошарової таблетки без оболонки для розчинення гідрохлориду псевдо ефедрину

Час відбору зразків під час пресування	0,25 год середн (осв)	0,5 год середн (осв)	1 год середн (осв)	3 год середн (осв)
Початок	20,9 (2,8)	29,9 (1,6)	41,4 (1,6)	67,5 (1,8)
1 година	21,0 (1,9)	29,7 (2,2)	41,5 (2,2)	67,4 (1,5)
3 години	20,9 (2,6)	29,5 (1,0)	41,2 (1,7)	67,1 (1,0)
4 години	21,0 (2,0)	29,6 (1,5)	41,3 (1,1)	67,4 (1,2)
5 годин/кінець	21,4 (1,8)	30,1 (1,5)	41,7 (1,6)	68,0 (1,9)
Час відбору зразків під час пресування	5год середн (осв)	7год середн (осв)	10год середн (осв)	12год середн (осв)
Початок	81,2 (1,2)	89,2 (1,0)	93,8 (1,0)	94,9 (1,2)
1 година	80,3 (1,1)	88,9 (1,2)	93,7 (1,2)	95,1 (1,1)
3 години	80,3 (1,1)	88,2 (1,2)	93,0 (1,0)	94,5 (0,9)
4 години	80,6 (0,9)	87,8 (0,9)	92,8 (1,0)	94,4 (0,9)
5 годин/кінець	81,3 (1,7)	88,4 (1,6)	93,7 (1,5)	95,3 (1,5)

Таблиця 10

Розчинність SUDAFED 12 HOUR таблеток, процент виділеного від Label Claim (LC)

Середя, що тестується	Процент розчиненого псевдоефедрину (% від LC)								
	0,25год	0,5год	0,75год	1,0год	3,0год	5,0год	7,0год	10год	12год
1MM HCl	14,5	25,9	34,5	41,3	71,8	87,2	95,7	N/A	101,1

Таблиця 11

Розчинність ALLEGRA® капсул в 1mM HCl середовищі, процент виділеного від Label Claim (LC)

0,25год	0,50год	0,75год	1,0год
81,1%	87,5%	90,7%	92,8%

Таблиці 8 і 9 представляють характеристики розчинності для гідрохлориду 4-[4-[4-(гідроксифенілметил)-1-піперидиніл]-1-гідроксибутил]- $\alpha$ , $\alpha$ -диметилбензолпропаноївої кислоти і гідрохлориду псевдоефедрину, відповідно Таблиці 10 і 11 представляють характеристики розчинності для SUDAFED 12 HOUR® таблеток і ALLEGRA капсул, відповідно