



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37214 (13) C2

(51) 7 A61K9/20, 33/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТАБЛЕТКИ, ЩО ДИСПЕРГУЮТЬСЯ У ВОДІ, ТА СПОСІБ ЇХ ВИГОТОВЛЕННЯ

(21) 93002090

(22) 29.01.1992

(24) 15.05.2001

(31) 9102019.8, 9124803.9, 9124807.0, 9125005.0

(32) 30.01.1991, 22.11.1991, 22.11.1991, 25.11.1991

(33) GB, GB, GB, GB

(86) PCT/GB92/00163, 29.01.1992

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Фіелден Крістіна Елзбіета (GB)

(73) ДЗЕ ВЕЛЛКАМ ФАУНДЕЙШН ЛІМІТЕД (GB)

(56) EP, A, 0391851, 10.10.1990.

DE, A, 2016622, 21.10.1971.

EP, A, 0350701, 17.01.1990.

Database WPI, accession no. 67-04040H [00],
Derwent Publication Ltd (London, GB), & JP, A,
3024078 (NISSAN CHEM. IND. LTD, abstract).

(57) 1. Диспергирующаяся в воде таблетка, содержащая активное соединение, выбранное из группы, состоящей из от 2 до 90 % мас. ламотригина или его фармацевтически приемлемой соли, и от 50 % мас. до 90 % мас. ацикловира или его фармацевтически приемлемой соли, вместе с от 0,25 до 40 % мас. фармацевтически приемлемой набухающей глины, отличающаяся тем, что указанная глина входит в состав гранул таблетки для получения таблетки, способной диспергироваться в воде в течение не более 3 минут с образованием дисперсии, которая проходила бы через сито с размером отверстий 710 мкм.

2. Диспергирующаяся в воде таблетка с оболочкой, содержащая активное соединение, выбранное из группы, состоящей из от 2 до 90 % мас. ламотригина или его фармацевтически приемлемой соли, и от 50 % мас. до 90 % мас. ацикловира или его фармацевтически приемлемой соли, вместе с от 0,25 до 40 % мас. фармацевтически приемлемой набухающей глины, отличающаяся тем, что указанная глина входит в состав гранул таблетки для получения таблетки с оболочкой, способной диспергироваться в воде в течение не более 5 минут с образованием дисперсии, которая проходила бы через сито с размером отверстий 710 мкм.

3. Таблетка по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что она способна диспергироваться в воде в течение не более 2 минут.

4. Таблетка по любому из пп. 1–3, отличающаяся тем, что дисперсия содержит частицы, характеризующиеся таким распределением частиц по размерам, что 100 % частиц меньше 710 мкм, и не менее 50% частиц меньше 310 мкм.

5. Таблетка по п. 4, отличающаяся тем, что дисперсия содержит частицы, характеризующиеся таким распределением частиц по размерам, что 100 % частиц меньше 710 мкм, не менее 70 % частиц меньше 310 мкм, и не менее 50 % частиц меньше 200 мкм.

6. Таблетка по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что набухающая глина представляет собой смектит или аттапульгит.

7. Таблетка по п. 6, отличающаяся тем, что содержит смектит, выбранный из группы монтмориллонита.

8. Таблетка по п. 7, отличающаяся тем, что монтмориллонит является Veegum F или бентонитом.

9. Таблетка по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что набухающая глина входит в состав гранул таблетки в количестве от 1 до 40 % мас.

10. Таблетка по п. 9, отличающаяся тем, что набухающая глина входит в состав гранул таблетки в количестве от 1 до 10 % мас.

11. Таблетка по п. 10, отличающаяся тем, что набухающая глина входит в состав гранул таблетки в количестве от 5 до 10 % мас.

12. Таблетка по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что, кроме того, содержит диспергирующую добавку.

13. Таблетка по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что активным соединением является ацикловир.

14. Таблетка по п. 13, отличающаяся тем, что содержание ацикловира составляет от 60 до 95 % мас.

15. Таблетка по п. 14, отличающаяся тем, что таблетка содержит от 200 до 800 мг ацикловира и имеет состав: ацикловир – от 70 до 90 % мас., повидон или желатинизированный крахмал – от 0,25 до 5 % мас., Veegum F или бентонит – от 0,5 до 3, % мас., микрокристаллическая целлюлоза или LHPC-LH11 – от 5 до 25 % мас., натриевый гликолят крахмала – от 0 до 8 % мас., стеарат магния – от 0,25 до 2 % мас., и в случае необходимости – оболочка состава: opadry – от 0,1 до 2 % мас., полиэтиленгликоль 8000 – от 0,1 до 0,5 % мас.

16. Таблетка по п. 15, отличающаяся тем, что имеет состав: ацикловир – от 75 до 85 % мас., повидон или желатинизированный крахмал – от 0,5 до 2 % мас., Veegum F или бентонит – от 0,5 до 10 % мас., микрокристаллическая целлюлоза или LHPC-LH11 – от 5 до 15 % мас., натриевый гликолят крахмала – от 0 до 5 % мас., стеарат магния – от 0,25 до 2 % мас., и в случае необходимости – оболочка состава: opadry – от 0,1 до 2 % мас., полиэтиленгликоль 8000 – от 0,1 до 0,2 % мас.

17. Таблетка по п. 1. или 2, **отличающаяся** тем, что активным соединением является ламотригин.

18. Таблетка по п. 17, **отличающаяся** тем, что таблетка содержит от 25 до 200 мг ламотригина и имеет состав: ламотригин – от 30 до 50% мас., карбонат кальция – от 26 до 46% мас., LPHC–LN11 или микрокристаллическая целлюлоза – от 5 до 30 % мас., Veegum F или бетонит – от 0,25 до 30% мас., повидон или желатинизированный крахмал – от 1 до 8 % мас., натриевый гликолят крахмала – от 0 до 8 % мас., стеарат магния – от 0,25 до 2% мас., и при необходимости – оболочка состава: opadry – от 0,1 до 2 % мас., полиэтиленгликоль 8000 – от 0,1 до 0,5 % мас.

19. Таблетка по п. 18, **отличающаяся** тем, что имеет состав: ламотригин – от 35 до 45 % мас., карбонат кальция – от 31 до 41 % мас., LPHC–LN11 или микрокристаллическая целлюлоза – от 5 до 15 % мас., Veegum F или бетонит – от 0,25 до 10% мас., повидон или желатинизированный крахмал – от 2 до 5 % мас., натриевый гликолят крахмала – от 0 до 5 % мас., стеарат магния – от 0,25 до 1 % мас., и в случае необходимости – оболочка состава: opadry – от 0,25 до 1 % мас. и полиэтиленгликоль 8000 – от 0,1 до 0,2 % мас.

20. Таблетка по п. 17, **отличающаяся** тем, что таблетка содержит от 5 мг до 50 мг ламотригина и имеет состав: ламотригин – от 3 до 13 % мас., лактоза или карбонат кальция – от 50 до 60 % мас., микрокристаллическая целлюлоза или LPHC–LN11 – от 20 до 35 % мас., натриевый гликолят крахмала – от 0 до 8 мас., Veegum F или бетонит – от 0,25 до 30% мас., повидон K30 или желатинизированный крахмал – от 1,0 до 8,0 % мас., докusat натрия – от 0 до 0,5 % мас., натриевый сахарин – от 0 до 3 % мас., стеарат магния – от 0,25 до 2% мас., и при необходимости – оболочка состава: opadry – от 0,1 до 2,0 % мас. и полиэтиленгликоль 8000 – от 0,1 до 0,5 % мас.

21. Таблетка по п. 20, **отличающаяся** тем, что имеет состав: ламотригин – от 5 до 11 % мас., лактоза или карбонат кальция – от 53 до 59 % мас., микрокристаллическая целлюлоза или LPHC–LN11 – от 24 до 30 % мас., натриевый гликолят крахмала – от 0 до 5 мас., Veegum F – от 0,25 до 10% мас., повидон K30 или желатинизированный крахмал – от 2 до 5 % мас., докusat натрия – от

0,5 до 0,15 % мас., натриевый сахарин – от 0,5 до 2 % мас., стеарат магния – от 0,25 до 1% мас., и в случае необходимости – оболочка состава: opadry – от 0,25 до 1 % мас., и полиэтиленгликоль 8000 от 0,1 до 0,2 % мас.

22. Способ изготовления диспергирующей в воде таблетки, содержащей активное соединение, выбранное из группы, состоящей из от 2 до 90 % мас. ламотригина или его фармацевтически приемлемой соли, и от 50 % мас. до 90 % мас. ацикловира или его фармацевтически приемлемой соли, вместе с от 0,25 до 40 % мас. фармацевтически приемлемой набухающей глины, **отличающийся** тем, что указанный способ включает смешивание указанного активного соединения с указанной глиной для получения гранул и затем прессования гранул с целью получения диспергирующей в воде таблетки, способной диспергироваться в воде в течение не более 3 минут с образованием дисперсии, которая проходила бы через сито с размером отверстий 710 мкм.

23. Способ по п. 22, **отличающийся** тем, что включает стадии:

а) смешение сухих тонкодисперсных форм активного соединения и набухающей глины, возможно, при добавлении одного – или более – другого фармацевтического носителя или наполнителя;

б) добавление гранулирующей жидкости в количестве, достаточном для увлажнения сухой смеси;

с) гранулирование полученной влажной смеси с целью получения гранул;

д) высушивание гранул и, возможно, смешение гранул с другими возможными носителями или наполнителями, такими как смазывающие вещества, добавки, обеспечивающие проскальзывание, вкусовые добавки;

е) прессование гранул с целью получения таблетки, способной диспергироваться в воде в течение не более 3 минут с образованием дисперсии, которая проходила бы через сито с размером отверстий 710 мкм, что соответствует требованиям к диспергирующимся таблеткам, определенным в Британской Фармакопее.

24. Способ по п. 23, **отличающийся** тем, что диспергирующая добавка также добавляется с активным соединением и набухающей глиной.

Настоящее изобретение описывает состав диспергирующей в воде таблетки, содержащей терапевтически активное соединение.

Терапевтически активные соединения или лекарства часто назначаются пациентам в виде таблеток в тех случаях, когда лекарство предназначено для орального приема, поскольку таблетки являются наиболее удобной фармацевтической формой с точки зрения производства, хранения и широкого потребления. Однако при назначении таких таблеток пациентам, которые с трудом могут проглотить таблетки (например, детям или пациентам с более серьезными заболеваниями), могут возникнуть проблемы, особенно в тех случаях, когда каждая таблетка должна содержать такое количество лекарства, что она имеет большой

размер. Решением этих проблем является изготовление таблеток такого состава, чтобы они могли быть диспергированы в воде с целью получения содержащей лекарство дисперсии, которая затем могла бы быть выпита пациентом.

К известным диспергирующимся в воде таблеткам относятся вспенивающие составы, в которых быстрое разрушение таблетки происходит за счет образования газа, но их производство является дорогостоящим и требует соблюдения строгих правил. В других известных диспергирующихся в воде таблетках используются диспергирующие добавки, такие как микрокристаллическая целлюлоза, используемая в диспергирующихся таблетках Feldene R. Мы провели испытания хорошо известных диспергирующих добавок (вводя и

не вводя их в предварительно формуемые гранулы), такие как натриевая соль эфира крахмала и гликолевой кислоты (например, эксплотаб (Explotab)), сшитый повидон (например, Kollidon CL) и сшитая натрий-карбоксиметилцеллюлоза (например, Starch, Avicel PH102 и Ac-Di-Sol), в таблетках ацикловира, но обнаружили, что они не позволяют получить состав, имеющий удовлетворительность в воде. Помимо этого, мы испытали в качестве диспергирующего агента ионообменную смолу (Amberlite 1RP88) и вводили поверхностно-активные добавки (например, лаурилсульфат натрия и натриевая соль диоктилсульфотартарной кислоты) с целью улучшения смачиваемости таблетки и ее водопроницаемости при диспергировании, но во всех случаях время диспергирования было слишком велико.

После проведения значительного количества исследований мы неожиданно обнаружили, что использование в составе таблетлируемых гранул набухающей глины позволяет получить таблетку, хорошо диспергирующуюся в воде, что позволяет получить дисперсию, которая может быть выпита пациентом.

Набухающие глины, такие как Veegum^R и другие алюмомагниево-силикатные, были исследованы ранее и предложены для использования в качестве диспергирующих добавок, связующих и смазок при изготовлении таблеток, но такие исследования и предложения относились исключительно к таблеткам, предназначенным для проглатывания, а не к диспергирующимся в воде таблеткам (см. о диспергирующих добавках в Rubinstein, *Pharmaceutics – The Science of Dosage Form Design*, p. 312). Более того, никогда не предполагалось, что глина может соответствовать более строгим требованиям, предъявляемым к диспергирующимся таблеткам. Таблетки, предназначенные для проглатывания, должны всего лишь иметь время диспергирования в воде не более 15 минут и после диспергирования в воде образовывать частицы, проходящие через сито с размером отверстий 2,00 мм (требования Британской Фармакопеи к проглатываемым таблеткам). Такие большие времена диспергирования и крупные размеры частиц совершенно неприемлемы для диспергирующихся в воде таблеток.

Даже в тех случаях, когда набухающие глины предлагались для использования в качестве диспергирующих агентов в предназначенных для проглатывания таблетках, они считались не очень подходящими для такого использования, поскольку из-за своего не вполне белого цвета они могут изменить окраску таблетки, и поскольку они не так эффективны, как другие диспергирующие добавки (Banker and Anderson – *Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, p. 328 (1986); Bhargava et al., *Drug Development Ind. Pharmacy*, 17, 2093. Действительно, Marshall and Rudnic, *Modern Pharmaceutics*, (1990), с. 374), отмечают, что из десяти перечисленных диспергирующих добавок бентонит имеет наименьшую набухаемость. В указанных выше руководствах нет упоминаний о том, каким образом должно осуществляться введение набухающей глины – т.е. путем интрагранулярного или экстрагранулярного введения. В первом случае, глина должна входить в состав смеси, из ко-

торой формируются гранулы; во втором случае, глина должна быть добавлена к предварительно сформованным гранулам.

В J. Pharm. Sci., т.55, с.1244 (1966), Wai et al., дан обзор следующих статей, описывающих использование набухающих глин, таких как Veegum и бентонит, в качестве диспергирующих добавок:

Wai et al., J. Pharm. Sci., 55, 1215 (1966);
Granberg et al., J. Am. Pharm. Assoc. Sci., 38, 648 (1949);
Gross et al., J. Am. Pharm. Assoc. Sci., 41, 157 (1952);
Firouzabadian et al., J. Am. Pharm. Assoc. Sci., 43, 248 (1954);
Ward et al., *Drug Cosmetic Ind.*, 91, 35 (1962);
Nair et al., J. Am. Pharm. Assoc. Sci., 46, 131 (1957);

Patel et al., *Indian J. Pharm.*, 19, Jan. 1957.

После этого Wai et al. проводят сравнение трех сортов Veegum, оценивая как экстрагранулярный, так и интрагранулярный способ введения и приходят к выводу, что "глины не являются хорошими диспергирующими добавками при влажном гранулировании" (т.е. при интрагранулярном введении), после чего рекомендуют экстрагранулярный способ введения. Кроме того, R.T. Vanderbilt and Co. (производители Veegum) в своей публикации "Veegum – Versatile Ingredient for Pharmaceutical Formulation" на с. 19 описывают состав таблеток, в котором Veegum вводится после гранулирования (таблетка № 2). В этой публикации не упоминаются составы таблеток, в которых бы Veegum вводился во время гранулирования.

В отличие от приведенных выше рекомендаций мы обнаружили, что набухающая глина, такая как Veegum, для удовлетворения требований стандарта Британской Фармакопеи (БФ) на диспергирующиеся таблетки (устанавливающего в настоящее время величину времени диспергирования не более 3 минут) должна вводиться во время гранулирования. Если набухающая глина добавляется только после диспергирования, то время диспергирования слишком велико, чтобы соответствовать этому стандарту.

Используя Veegum и другие набухающие глины описанным выше образом, мы смогли изготовить диспергирующиеся в воде таблетки, содержащие различные терапевтически активные соединения. Полученные таблетки легко могут быть диспергированы в воде с образованием дисперсии, которая может быть выпита пациентом.

Настоящее изобретение описывает диспергирующуюся в воде таблетку, содержащую терапевтически активное соединение, выбранное из группы, включающей производные пропионовой кислоты, обладающие обезболивающим действием, бензодиазепины, обладающие успокаивающим действием, производные нуклеозидов, обладающие противовирусным действием (например, ацикловир), нафтохиноны, подавляющие жизнедеятельность простейших, аллопуринол, оксипуринол, производные 1,2,4-триазина, обладающие противосудорожным действием (например, ламотригин) и триметоприм (возможно, в комбинации с сульфаметоксазолом), а также эффективное коли-

чество фармацевтически приемлемой набухающей глины, необходимое для получения таблетки, способной диспергироваться в воде в течение не более 3 минут с образованием дисперсии, которая проходила бы через сито с размером отверстий 710 мкм, что соответствует требованиям к диспергирующимся таблеткам, приведенным в Британской Фармакопее, 1988, т. 2, с. 895.

Указанные выше терапевтически активные соединения, используемые в таблетках по настоящему изобретению будут далее обозначаться термином "активное соединение".

Настоящее изобретение описывает также способ изготовления диспергирующейся в воде таблетки, содержащей терапевтически активное соединение, выбранное из группы, включающей производные пропионовой кислоты, обладающие болеутоляющим действием, бензодиазепины, обладающие успокаивающим действием, производные нуклеозидов, обладающие антивирусным действием, нафтохиноны, подавляющий жизнедеятельность простейших, аллопуринол, оксопуринол, производные 1,2,4-триазина, обладающие противосудорожным действием и триметоприм (возможно, в комбинации с сульфаметоксазолом), а также эффективное количество фармацевтически приемлемой набухающей глины, включающий смешивание указанного активного соединения с указанной набухающей глиной, обеспечивающее получение диспергирующейся в воде таблетки, способной диспергироваться в воде в течение не более 3 минут с образованием дисперсии, которая проходила бы через сито с размером отверстий 710 мкм, что соответствует требованиям к диспергирующимся таблеткам, приведенным в Британской Фармакопее, 1988, т. 2, с. 895.

Указанный способ предпочтительно включает стадии:

а) смешивание сухой тонкодисперсной формы активного соединения с эффективным количеством фармацевтически приемлемой набухающей глины, возможно, при добавлении одного, или более, другого фармацевтического носителя или наполнителя;

б) прибавление фармацевтически приемлемой жидкости в количестве, необходимом для увлажнения сухой смеси;

с) гранулирование полученной влажной смеси с целью получения гранул;

д) сушка гранул и, в случае необходимости, смешивание гранул с другими возможными носителями или наполнителями, такими как смазочные добавки, ароматизаторы и вкусовые добавки и диспергирующие добавки; и

е) прессование гранул с целью получения таблетки, способной диспергироваться в воде в течение не более 3 минут с образованием дисперсии, которая проходила бы через сито с размером отверстий 710 мкм, что соответствует упомянутым выше требованиям Британской Фармакопеи к диспергирующимся таблеткам.

Таблетка по настоящему изобретению, являющаяся быстродиспергирующейся в воде, имеет также дополнительное преимущество в том, что она соответствует требованиям Британской Фармакопеи (БФ) к диспергирующимся таблеткам по показателям времени диспергирования и ка-

чества дисперсии (т.е. прохождение через сито с размером отверстий 710 мкм).

Предпочтительно время диспергирования таблетки по настоящему изобретению составляет не более 2 минут, более предпочтительно не более 1,50 минут и наиболее предпочтительно не более 1 минуты.

Дополнительным преимуществом таблеток по настоящему изобретению является то, что вследствие образования дисперсии с частицами относительно малого размера, таблетка будет иметь небольшое время растворения, благодаря чему лекарство может намного быстрее поступать в кровь. Помимо этого, малые времена диспергирования и образование дисперсий с частицами относительно малого размера при использовании таблеток по настоящему изобретению, являются преимуществами и для проглатываемых таблеток. Таким образом, таблетки по настоящему изобретению могут быть предназначены как для диспергирования в воде, так и непосредственно для проглатывания. Таблетки по настоящему изобретению, предназначенные для проглатывания, предпочтительно покрыты оболочкой, облегчающей проглатывание. Такая оболочка, однако, увеличивает время диспергирования, определяемое в соответствии с вышеупомянутыми правилами БФ, до 5 минут.

Таким образом, с учетом дополнительной особенности настоящего изобретения, мы описываем диспергирующуюся в воде таблетку с оболочкой, содержащую терапевтически активное соединение из группы, включающей производные пропионовой кислоты, обладающие болеутоляющим действием, бензодиазепины, обладающие успокаивающим действием, производные нуклеозидов, обладающие антивирусным действием, нафтохиноны, подавляющие жизнедеятельность простейших, аллопуринол, оксопуринол, производные 1,2,4-триазина, обладающие противосудорожным действием, и триметоприм (возможно, в комбинации с сульфаметоксазолом), а также эффективное количество фармацевтически приемлемой набухающей глины, необходимое для получения таблетки с оболочкой, способной диспергироваться в воде в течение не более 5 минут с образованием дисперсии, которая проходила бы через сито с размером отверстий 710 мкм, что соответствует вышеупомянутым требованиям Британской Фармакопеи к диспергирующимся таблеткам при условии, что определяемое в соответствии с указанными требованиями время диспергирования составляет не 3 минуты, а 5 минут. Под таблетками по настоящему изобретению подразумеваются как таблетки с оболочкой, так и таблетки, не имеющие оболочки.

После прохождения дисперсии через сито 710 мкм на сетке сита или на нижней поверхности диска, если при этом использовался диск, практически не должно оставаться остатка, за исключением фрагментов нерастворившейся оболочки таблетки; в тех случаях, когда остается некоторое количество остатка, он должен состоять из мягкой массы, не содержащей оседаемых на ощупь твердых неувлажненных частиц.

Распределение частиц по размерам в дисперсии, особенно для случая, когда активным сое-

динением является ацикловир, приведено в следующей таблице, причем значения приводятся в

порядке возрастания степени предпочтительности слева направо.

Размер частиц, мкм*	Требования БФ	Предпочтительно	Более предпочтительно	Наиболее предпочтительно
710	100%	100%	100%	100%
300	-	50%	70%	80%
200	-	-	50%	70%
100	-	-	-	50%

* – эквивалентный сферический диаметр

Ниже перечислены примеры активных соединений, которые были использованы в таблетках по настоящему изобретению, а также указаны соответствующих патентных публикациях (в необходимых случаях), описывающих способы их получения и болезни или медицинские состояния, при лечении которых они могут быть использованы: ацикловир (Великобритания, № 1523865), ламотригин (EP № 021121 и 247829), диазепам, парацетамол (оба выпускаются промышленно), 1-β-D-арабинофураносил/-5-проп-1-инил-урацил (EP № 0272065), 2-[4-/4-хлорфенил/-циклогексил]-3-гидрокси-1,4-нафтохинон (EP № 0123238), аллопуринол (заявка Великобритании № 1445983).

Другие примеры активных соединений включают: 3'-азидо-3'-деокситимидин (EP № 0196185), 5-проп-1-инил-1-/5-триметилацетил-β-D-арабинофураносил/урацил (EP № 0375164), 2-/2-амино-1,6-дигидро-6-оксо-9H-пурин-9-ил/-метокси-/этил валонат (EP № 0308065), 2',3'-дидеокси-3-фтор-эритропентофураносил-/урацил (EP № 0305117 и EP № 0317128), пенсикловир, т.е. 9-[4-гидрокси-3-/гидроксиметил/-бутил]гуанин (EP № 141927, фамсикловир, т.е. 2-амино-9-[4-ацетокси-3-ацетоксиметил/-бутил]пурин (EP № 0182024), E-5-/2-бромвинил/-1-β-арабинофураносилурацил (EP № 0031128), декстрометорфан, псевдофедрин, акривастин, трипролидин, гуаифенезин, дигидрокодеин, кодеин фосфат и аскорбиновую кислоту.

Предпочтительно активным соединением является ламотригин, т.е. 3,5-диамино-6-/2,3-дихлорфенил/-1,2,4-триазин, более предпочтительно – ацикловир или фармацевтически приемлемые соли этих соединений, имеющие приемлемую диспергируемость в воде. Так, например, пригодной солью ламотригина является исетионатная соль (т.е. 2-гидроксиметансульфонат).

Подразумевается, что упоминание какого-либо активного соединения включает также любые его фармацевтически приемлемые соли.

Используемый здесь термин "набухающие глины" включает слоистые глины (такие, как смектиты), пористые волокнистые глинистые минералы и синтетические глинистые материалы со структурой, аналогичной слоистым глинам и пористым волокнистым глинам.

Используемый здесь термин "слоистые глины" включает в основном гомогенные слоистые глины и их смеси, а также интерстратифицированные или смешаннослойные глины. Преимущественно гомогенные слоистые глины включают группу смектита, например, минералы диоктаэдрического и триоктаэдрического типов. Примерами диоктаэдрических смектитов являются группа монтмориллонита (монтмориллоиды), алюмомагне-

вые и другие (например, алюмокальциевые) силикаты, такие как Veegum и его разновидности, например, Veegum, VeegumHV, Veegum F и Veegum WG; алмасилат; фуллерова земля (например, тонкая фракция из Сюррея); американская фуллерова земля; бентонит; байделлит; чето монтмориллонит; вайомингский монтмориллонит; монтмориллонит из Юты; монтмориллониты из Таталии и Чамберса; смектиты с повышенным содержанием железа, такие как нонтронит (например, гарфилдский нонтронит) и железистые смектиты.

Примерами триоктаэдрических смектитов (известных также как сапониты) являются свайнфордит, гекторит, стивенсит. Примерами смектитов, содержащих более необычные элементы, являются волконскоит, медмонтит, саукоит, никелевые смектиты и ванадиевые смектиты. Наряду с группой монтмориллонита могут быть также использованы родственные им смектиты, такие как вермикулиты.

Используемый здесь термин "интерстратифицированные или смешаннослойные глины" включает глины, содержащие слои разного строения, образующие регулярную или нерегулярную структуру. Наиболее обычные глины такого типа содержат, как правило, два компонента в примерно равных количествах и получили минералогические названия, такие как ректорит (слюда-смектит), гидробиотит (биотит-вермикулит), корренсит (хлорит-смектит), аллеттит (талк-сапонит). Минералы с более неупорядоченной структурой включают иллит-смектит, хлорит-смектит и каолинит-смектит. Дополнительными примерами интерстратифицированных глиня являются тосудит, тарасовит, аллевардит, японский бентонит ("кислые глины"), кислая глина AWAZU и каолинит-смектит. Другие смешаннослойные глины могут включать один, или более, из следующих минералов: клинохлор, шамозит, нимит, тюрингит, судоит и кукеит. Известны также смешаннослойные смектиты, например, с неупорядоченным расположением монтмориллонитовых и байделлитовых слоев. Слои в смешаннослойных глинах могут быть гомогенными или негомогенными.

Термин "пористые волокнистые глины" включает палыгорскит и сепиолит, такие как, например, аттапульгит и американская фуллерова земля.

Используемый здесь термин "синтетические глинистые материалы" включает материалы, имеющие структуру, аналогичную слоистым глинам и пористым волокнистым глинам, такие как синтетический гекторит (литиево-магниево-натриевый силикат), например Laponite[®].

Подразумевается, что в пределах настоящего изобретения могут быть использованы следующие классы глин, сами по себе или в сочетаниях и в составе смешаннослойных глин: каолиниты, серпентины, пиррофиллиты, тальк, слюды и хрупкие слюды, хлориты, смектиты и вермикулиты, палыгорскиты и сепиолиты. Другими филлосиликатами (глинистыми минералами), которые могут быть использованы в таблетках по настоящему изобретению, являются аллофан и имоголит.

Характеристики глин перечисленных выше типов приведены в следующих источниках: Chemistry of Clays and Clay Minerals, Ed. by A.C.D. Newman, Mineralogical Society Monograph No. 6, 1987, S.W. Bailey, Ch. 1; Summary of recommendations of AIPEA Nomenclature Committee, Clay Minerals 15, 85–93; A Handbook of Determinative Methods in Mineralogy, 1987, Chapter 1 by P.L. Hall.

Пригодная набухающая глина является фармацевтически приемлемым кристаллическим глинистым минералом, имеющим решеточную структуру, расширяющуюся при гидратации, предпочтительно фармацевтически приемлемой смектитовой или аттапульгитовой глиной, особенно монтмориллоном, еще более предпочтительно – монтмориллоном, выбранным из группы, включающей монтмориллонит, сауконит, вермикулит, бентонит и гекторит, еще более предпочтительно – алюмомагнийевым силикатом, и наиболее предпочтительно – Veegum[®].

Используемый здесь термин "смектит" по отношению к таблеткам по настоящему изобретению включает смектиты, как описано здесь и в O'Brian P. and Williamsom C.J., Clays and Clay Minerals, т. 38, № 3, сс. 322–326 (1990), а также в других источниках по номенклатуре глинистых минералов, перечисленных выше.

Используемый здесь термин "алюмомагнийевый силикат" по отношению к таблеткам по настоящему изобретению включает алюмомагнийевый силикат по определению, данному в Британской Фармакопее, том I, страницы 27–28 (1988) и алюмомагнийевый силикат по определению, данному в Фармакопее США, Национальный рецептурный сборник XVI, страницы, 1943–1944 (1990). Предпочтительно указанный силикат представляет собой тонкодисперсный порошок с размером частиц 325 меш по стандарту США, вязкостью 5,5 % масс./об. водной дисперсии 250 сП (± 25 %) и кислотемкостью (т.е. выраженный в мл объем 0,1 N раствора соляной кислоты, необходимый для снижения pH одного грамма до 4), равной 6–8; такой материал выпускается под маркой, VEEGUM F (R.T. Vanderbilt Co., New York, N.Y. USA; K & K-Greeff Chemicals Ltd., Croydon, Surrey CR9 3QL, England).

Как правило, количество используемой в таблетке по настоящему изобретению набухающей глины зависит от веса таблетки. Эксперименты с ацикловиром показали, что для таблетки весом 100 мг достаточно всего 0,25 % масс., тогда как для таблеток весом примерно 1000–1200 мг для получения удовлетворительного диспергирующей таблетки по настоящему изобретению может использоваться до 60 % масс., предпочтительно до 50 % масс., более предпочтительно до 40 % масс. Максимальное процентное содержание

глины, которое может быть введено в таблетку любого данного веса, может, однако, ограничиваться другими практическими соображениями, такими как ухудшение реологических характеристик и параметров прессования. В наших экспериментах в таблетках, имеющих общий вес 1100 мг, использовалось до 40 % масс., набухающей глины, что обеспечивало высокую дисперсность и малые времена диспергирования.

Таким образом, для диспергирующей таблетки, содержащей активное соединение, определенное нами ранее, такое как ацикловир или ламотригин, при интрагранулярном введении пригодное количество набухающей глины, такой как кристаллического глинистого минерала, например, алюмомагнийевого силиката, составляет от 0,25 до 60 % масс., предпочтительно от 0,25 до 50 % масс., еще более предпочтительно от 1 до 50 % масс., еще более предпочтительно от 1 до 40 % масс., еще более предпочтительно от 2 до 20 % масс., еще более предпочтительно от 2,5 до 20 % масс., еще более предпочтительно от 3 до 10 % масс., наиболее предпочтительно от 5 до 10 % масс., и наиболее желательно около 5 % масс.

Таблетки по настоящему изобретению будут обычно содержать определенное количество активного соединения, в зависимости от вида соединения, желаемой дозировки и общего веса таблетки.

В тех случаях, когда активным соединением является ацикловир, таблетки содержат обычно от 100 до 1000 мг, предпочтительно от 200 до 800 мг, например от 400 до 800 мг соединения. По усмотрению врача такие дозировки могут быть назначены к приему один, или более, например, до пяти, раз в день, в зависимости от возраста и состояния пациента, а также от того, лечение какого состояния проводится. Для таблетки ацикловира с общим весом примерно 1000 до 1200 мг, содержащей примерно 750–850 мг ацикловира, предпочтительное содержание интрагранулярно введенной набухающей глины, например, Veegum F составляет от 40 до 120 мг.

В тех случаях, когда активным соединением является ламотригин или его фармацевтически приемлемая соль, таблетки по настоящему изобретению содержат обычно от 2,5 до 500 мг, предпочтительно от 5 до 250 мг, ламотригина в пересчете на основную форму ламотригина. Предпочтительные дозировки включают 5 мг, 12,5 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг и 250 мг, в пересчете на основную форму. Для таблеток с общим весом примерно 55–65 мг, содержащих примерно 5 мг ламотригина, предпочтительное содержание набухающей глины, например, Veegum F, составляет от 2 до 4 мг, особенно предпочтительно около 3 мг. Аналогично для таблетки с общим весом примерно 220–350 мг, содержащей примерно 80–120 мг, предпочтительно 100 мг, ламотригина, предпочтительное содержание набухающей глины, например Veegum F, составляет от 5 до 200 мг, особенно предпочтительно примерно 12 мг.

В общем таблетки по настоящему изобретению имеют следующие величины процентного содержания активного соединения:

ацикловир – от 20 до 90 % масс., предпочтительно от 45 до 85 % масс.;

ламотригин – от 3 до 90 % масс., предпочтительно от 5 до 40 % масс.;

1-(β-D-арабинофураносил)-5-пропинил-1-инил-урацил – от 10 до 90 % масс., предпочтительно от 65 до 80 % масс.;

парацетамол – от 50 до 90 % масс., предпочтительно от 60 до 75 % масс.;

2-[4-/4-хлорфенил-/циклогексил]-3- гидроксид-1,4-нафтохинон – от 50 до 85 % масс., предпочтительно от 60 до 75 % масс.;

аллопуринол – от 25 до 80 % масс., предпочтительно от 45 до 65 % масс.;

диазепам – 4 до 30 % масс., предпочтительно от 8 до 16 % масс.;

псевдоэфедрин – от 5 до 50 % масс., предпочтительно от 15 до 30 % масс.;

декстрометорфан – от 2 до 20 % масс., предпочтительно от 5 до 15 % масс.;

трипролидин, кодеин фосфат, дигидрокодеин и аскорбиновая кислота – от 10 до 50 % масс., предпочтительно от 20 до 30 % масс.;

акривастин – от 1 до 10 % масс., предпочтительно от 2 до 5 % масс.;

гуаифенесин – 10 до 40 % масс., предпочтительно от 15 до 30 % масс.;

ибупрофен – от 20 до 90 % масс., предпочтительно от 65 до 85 % масс.

В тех случаях, когда содержание активного соединения (такого как ацикловир) в таблетках по настоящему изобретению составляло не менее 60 % масс., мы неожиданно обнаружили, что время диспергирования остается практически постоянным независимо от прочности таблеток. Это является существенным преимуществом с точки зрения контроля качества, поскольку при промышленном производстве важно поддерживать постоянную величину прочности таблеток. Таким образом, таблетки по настоящему изобретению могут быть изготовлены с показателями прочности и хрупкости, обеспечивающими легкое нанесение оболочки. Таблетка по настоящему изобретению должна предпочтительно иметь хрупкость не более примерно 2 %, предпочтительно не более 0,5 %.

На основании проведенных нами экспериментом было обнаружено, что в дополнение к набухающей глине, находящейся в составе гранул таблетки, некоторое количество набухающей глины может дополнительно находиться вне гранул. При очень низких величинах интрагранулярного содержания (такого как 1 % масс. или меньше) более высокие величины экстрагранулярного содержания (такие как примерно 10 % масс. или больше) могут приводить к уменьшению времени диспергирования, но, как правило, экстрагранулярное введение на время диспергирования влияет незначительно или не влияет совсем. Максимальные величины процентного содержания глины внутри и, возможно, вне гранул, могут быть ограничены другими практическими соображениями, такими как ухудшение реологических характеристик и параметров прессования.

Другие наполнители, пригодные для введения в состав таблетки по настоящему изобретению, включают:

а) Связующие и адгезивы: мы обнаружили, например, для рецептур таблеток на основе ацикловира, что при достаточном содержании набухающей глины, такой как Veegum F, внутри гранул, отдельного связующего не требуется (т.е. глина также играет роль связующего). Предпочтительно, однако, чтобы для получения таблеток с удовлетворительной прочностью и удовлетворительными параметрами диспергирования, они содержали достаточное количество отдельного связующего. Количество связующего будет изменяться в зависимости от общей рецептуры таблетки и типа связующего, но общим функциональным пределом для большинства таблеток по настоящему изобретению является величина содержания от 0 до 25 % масс. Для включения в таблетки по настоящему изобретению пригодны нижеперечисленные связующие в указанных количествах. Указывается концентрация связующего в гранулирующей жидкости (% масс./об.) (массовая концентрация связующего в таблетке будет изменяться в зависимости от объема гранулирующей жидкости, использованной для получения удовлетворительной таблетки). Примерами связующих являются: гуммиарабик акации – от 0 до 25 % масс./об., предпочтительно от 1 до 5 % масс./об.; альгиновая кислота – от 0 до 20 % масс./об., предпочтительно от 1 до 5 % масс./об.; поливинилпирролидон (повидон) – от 0 до 15 % масс./об., предпочтительно от 0,5 до 5 % масс./об.; желатин – от 0 до 20 % масс./об., предпочтительно от 1 до 5,0 % масс./об.; сахароза – от 0 до 70,0 % масс./об., предпочтительно от 2,0 до 20,0 % масс./об.; крахмальный клей – от 0 до 10,0 % масс./об., предпочтительно от 0,5 до 5,0 % масс./об.; желатинизированный крахмал – от 0 до 10,0 % масс./об., предпочтительно от 0,5 до 5,0 % масс./об.; крахмальная паста – от 0 до 10,0 % масс./об., предпочтительно от 5,0 до 10,0 % масс./об.; альгинат натрия – от 0 до 5,0 % масс./об., предпочтительно от 1,0 до 3,0 % масс./об.; сорбитол – от 0 до 10,0 % масс./об., предпочтительно от 3,0 до 10,0 % масс./об.; трагакант – от 0 до 20 % масс./об., предпочтительно от 5,0 до 10,0 % масс./об.; глюкоза – от 0 до 50 % масс./об., предпочтительно от 5 до 25 % масс./об.; гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) – от 0 до 10 % масс./об., предпочтительно от 1,0 до 5,0 % масс./об.; алюмомагнийевый силикат – от 0 до 40 % масс./об., предпочтительно от 2 до 10 % масс./об.; крахмальная паста – от 0 до 25 % масс./об., предпочтительно от 5 до 15 % масс./об.; поливинилпирролидон – от 0 до 15 % масс./об., предпочтительно от 3 до 10 % масс./об.; натриевая карбоксиметилцеллюлоза – от 0 до 10 % масс./об., предпочтительно от 1 до 6 % масс./об.; декстрин – от 0 до 50 % масс./об., предпочтительно от 5 до 25 % масс./об.; этилцеллюлоза – от 0 до 10 % масс./об., предпочтительно от 1 до 6 % масс./об.; полиэтиленгликоль – от 0 до 5 % масс./об., гуарановая смола – от 0 до 10 % масс./об., предпочтительно от 1 до 5 % масс./об.; зеин – от 0 до 30 % масс./об., предпочтительно от 1 до 10 % масс./об.; гидроксипропилцеллюлоза – от 0 до 5 % масс./об., предпочтительно от 2 до 4 % масс./об.; гидроксипропилцеллюлоза – до 5 % масс./об., предпочтительно от 2 до 4 % масс./об.; метилцеллюлоза – до 20 % масс./об., предпочтительно от 2 до 4 % масс./об.;

тельно от 1 до 10 % масс./об.; полиметакрилаты – до 25 % масс./об., предпочтительно от 5 до 10 % масс./об.; кальциевая карбоксиметилцеллюлоза – от 0 до 20 % масс./об., предпочтительно от 5 до 10 % масс./об.;

б) Диспергирующие добавки: В рецептуру таблеток по настоящему изобретению могут не включаться отдельные диспергирующие добавки, хотя их введение в дополнение к описанной выше глине может улучшить диспергирование таблеток в воде. Примерами пригодных диспергирующих агентов, которые при необходимости могут быть включены в таблетку по настоящему изобретению, являются: микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel R) – от 0 до 30 % масс., предпочтительно от 5 до 10 % масс.; натриевая карбоксиметилцеллюлоза (например, Nymcel R) – от 0 до 5 % масс., предпочтительно от 1 до 2 % масс.; кальциевая карбоксиметилцеллюлоза – от 0 до 20 % масс., предпочтительно от 1 до 5 % масс.; модифицированная целлюлозная смола (например, Ac-Di-Sol R) – от 0 до 10 % масс., предпочтительно от 1 до 5 % масс.; сшитый повидон – от 0 до 10 % масс., предпочтительно от 2 до 6 % масс.; альгиновая кислота и альгинаты – от 0 до 10 % масс., предпочтительно от 2 до 5 % масс.; желатинизированный крахмал – от 0 до 10 % масс., предпочтительно от 0,5 до 5 % масс.; натриевый гликолят крахмала (например, Explotab R, Primojel R) от 0 до 10 % масс., предпочтительно от 0,5 до 5 % масс.; модифицированный зерновой крахмал (например, крахмал 1500 R) – от 0 до 20 % масс., предпочтительно от 1 до 10 % масс.; крахмал (например, картофельно-кукурузный крахмал) – от 0 до 15 % масс., предпочтительно от 0,2 до 2 % масс.; ионообменная смола, такая как полакрин в калиевой форме (например, Amberlite IRP-88) – до 5 % масс., предпочтительно от 0,5 до 2,0 % масс.

Эксперименты с ламотригином и другими активными компонентами показывают, что при использовании целлюлозы марки LHPC пригодная дисперсия может быть получена без введения дополнительного смачивающего агента или поверхностно-активного вещества.

с) Наполнители: используются для увеличения объема таблетки до требуемого размера и облегчения прессования, особенно в таблетках с низкой дозировкой активного соединения. Количество наполнителя зависит от его вида, размера таблетки и содержания активного соединения. В тех случаях, когда концентрация активного соединения меньше 60 % масс., более предпочтительно меньше 45 % масс., наиболее предпочтительно меньше 30 % масс., имеет преимущество использование неорганического нерастворимого в воде наполнителя. Примерами водорастворимых наполнителей (которые могут использоваться в общих пределах от 0 до 95 % масс.) являются: растворимая лактоза, сахарная пудра, кондитерский сахар, декстроза, маннитол, хлорид натрия, сорбитол, ксилитол, хлорид натрия F. Примерами нерастворимых в воде наполнителей (которые могут использоваться в общих пределах от 0 до 93 % масс.) являются: карбонат кальция, карбонат магния, фосфат кальция (например, ди- и три- основные кальциевые фосфаты), сульфат кальция, као-

лин, микрокристаллическая целлюлоза, порошкообразная целлюлоза, желатинизированный на 5–75 % крахмал, крахмал, сульфат бария, трисиликат магния, гидроксид алюминия.

Введение наполнителя, имеющего отрицательную теплоту растворения в воде, например, маннитола, сорбитола и ксилитола, обеспечивает получение таблеток, которые, помимо диспергируемости в воде, особенно пригодны для разжевывания во рту, поскольку при растворении такого наполнителя в слюне возникает приятное ощущение прохлады.

д) Смазывающие вещества: Обычно смазывающие добавки используются в как можно меньших количествах. Примерами смазывающих добавок, с указанием пригодного для таблеток процентного содержания, являются: стеараты (например, стеараты магния или кальция) – от 0,2 до 5 % масс., предпочтительно от 0,25 до 1 % масс.; тальк – от 0,19 до 5 % масс., предпочтительно от 1 до 2 % масс.; полиэтиленгликоль – от 0,19 до 5 % масс., предпочтительно от 2 до 5 % масс.; жидкий парафин – от 0,18 до 5 % масс., предпочтительно от 2 до 5 % масс.; лаурилсульфат натрия – от 0,19 до 5 % масс., предпочтительно от 0,5 до 2 % масс.; лаурилсульфат магния – от 0,12 до 5 % масс., предпочтительно от 1 до 2 % масс.; коллоидная двуокись кремния – от 0,1 до 5 % масс., предпочтительно от 0,1 до 1,0 % масс.; пальмитостеарат – от 0,01 до 5 % масс., предпочтительно от 1 до 3 % масс.; стеариновая кислота – от 0,01 до 5 % масс., предпочтительно от 1 до 3 % масс.; стеарат цинка – от 0,01 до 2 % масс., предпочтительно от 0,5 до 1,5 % масс.; гидрированное растительное масло – от 0,5 до 5 % масс., предпочтительно от 1 до 3 % масс. Наиболее предпочтительно нижний предел составляет 0,25 %.

е) Смачивающие добавки / поверхностно-активные вещества: примерами, с указанием пригодного содержания, являются: додецилсульфат натрия – от 0 до 10 % масс., предпочтительно от 0,5 до 2 % масс.; лаурилсульфат натрия – от 0 до 10 % масс., предпочтительно от 0,1 до 3,0 % масс.; сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (Твины) – от 0 до 3 % масс., предпочтительно от 0,05 до 1,0 % масс.; полиоксиэтиленстеараты – от 0 до 2 % масс., предпочтительно от 0,05 до 1,0 % масс.; сложные эфиры сорбитана и жирных кислот (Спаны) – от 0 до 3 % масс., предпочтительно от 0,05 до 1,0 % масс.;

ф) Добавки, обеспечивающие проскальзывание: например, тальк – от 0 до 5 % масс., предпочтительно от 1 до 2 % масс.; крахмал – от 0 до 15 % масс., предпочтительно от 2 до 10 % масс.; стеарат магния – до 5 % масс., предпочтительно 0 – 2,0 % масс.; производные кремнезема – обычно от 0 до 1 % масс., предпочтительно от 0,2 до 0,5 % масс., такие как коллоидная двуокись кремния (например, аэросил) – от 0 до 5 % масс., предпочтительно от 0,25 до 3 % масс.; пирогенный кремнезем – от 0 до 2 % масс., предпочтительно от 0,25 до 1 % масс.; гидратированный натриевый алюмосиликат – от 0 до 2 % масс., предпочтительно от 0,5 до 1 % масс.; коллоидная двуокись кремния – от 0 до 0,5 % масс.;

г) Вкусовые добавки: используются, например, в количестве приблизительно от 0 до 5 %

масс., предпочтительно от 0,25 до 2 % масс. – апельсин, вишня и клубника, малина, виноград и страстоцвет;

h) Подслащающие добавки: например, натриевый сахарин – от 0 до 10 % масс., предпочтительно от 0,5 до 5,0 % масс.; аспартам – от 0 до 10 % масс., предпочтительно от 0,25 до 5,0 % масс.; кондитерский сахар – от 0 до 30 % масс., предпочтительно от 5 до 20 % масс.; сорбитол – от 25 до 90 % масс., предпочтительно от 0,5 до 10 % масс.; сахароза – от 0 до 85 % масс., предпочтительно от 0,5 до 20 % масс.; ксилитол – 0 – 20 % масс., предпочтительно от 0,5 до 10 % масс.

Эти материалы могут быть введены на соответствующей стадии процесса производства вместе с любыми другими добавками (например, красителями).

Следующая обобщенная рецептура, основанная на описанных здесь правилах и принципах, является пояснительной к таблеткам по настоящему изобретению, и специалист, используя данные правила и принципы, сможет изготовить конкретную рецептуру таблеток в соответствии с настоящим изобретением.

ИНГРЕДИЕНТ	КОНЦЕНТРАЦИЯ в таблетке (% масс.)
Активное соединение	от 5 до 90
Набухающая глина	от 0,25 до 60 (предпочтительно от 0,25 до 50)
Связующее	от 0 до 25
Диспергирующая добавка	от 0 до 20
Водорастворимый наполнитель	от 0 до 95
Не растворимый в воде наполнитель	от 0 до 95
Смачивающий агент	от 0 до 5

Примерный вес таблетки, кг	Примерный диаметр таблетки, мм	Примерная ожидаемая прочность таблетки, Н
60	5,6	9,8-19,6
80	6,4	29,4-39,2
125	7,4	39,2-49,0
250	8,6	49,0-58,8
330	9,4	58,8-78,4
500	11,0	98,0-117,6
600	11,8	98,0-137,2
1000	14,0	117,6-156,8

Таблетки при необходимости могут быть покрыты оболочкой, например, из гидроксипропилметилцеллюлозы, полиэтиленгликоля или двуокиси титана и/или могут быть подвергнуты обдирке и/или могут быть подвергнуты полировке, например, полиэтиленгликолем 8000. Если таблетки покрыты оболочкой, это облегчает их проглатывание или разжевывание (т.е. таблетки пригодны как для диспергирования в воде, так и для проглатывания или разжевывания), но их время диспергирования возрастает.

Настоящее изобретение описывает также:

а) Гранулы, содержащие активное соединение и фармацевтически приемлемую набухающую глину, пригодную для использования при изготовлении

Смазывающая добавка от 0,1 до 5
Красители, вкусовые добавки,
подслащающие добавки от 0 до 10

Примерный вес таблетки 50–2000 мг

Рассмотрим теперь другие аспекты изготовления таблетки.

Пригодная продолжительность сухого смешения компонентов составляет от 5 минут до 25 минут, предпочтительно около 10 минут.

Набухающая глина может быть смешана в сухом виде с активным соединением и другими компонентами, после чего к ним добавляют гранулирующий раствор, или же глина и другие компоненты могут быть сначала диспергированы в гранулирующем растворе и после этого добавлены к активному соединению и любым другим компонентам перед гранулированием.

Жидкость, используемая для увлажнения сухой смеси перед гранулированием, предпочтительно содержит воду, например, является водой или смесью воды и пригодного спирта, такого как этанол или изопропанол.

При влажном смешении или гранулировании пригодными являются времена смешения от 5 до 20 минут (в зависимости от типа используемого смесителя).

Пригодными временами и условиями сушки гранул (которые будут изменяться в зависимости от типа используемого оборудования и размера гранул) является температура примерно от 50 до 80°C (при использовании сушилки лоткового типа или сушилки с псевдоожиженным слоем) до достижения влажности, как правило, не более примерно 4 %.

Как правило, вес прессуемой таблетки и прочность готовой таблетки будут зависеть от размера таблетки, но обычно пригодными значениями этих параметров будут следующие:

диспергирующей в воде таблетки в соответствии с настоящим изобретением;

b) Использование описанных выше гранул при изготовлении диспергирующей в воде таблетки в соответствии с настоящим изобретением. В случае необходимости, после стадии гранулирования и перед прессованием может быть добавлено дополнительное количество набухающей глины;

c) Использование фармацевтически приемлемой набухающей глины в качестве диспергирующей добавки при изготовлении диспергирующей в воде таблетки, содержащей активное соединение (как определено выше);

d) Использование в медицинской терапии людей диспергирующей в воде таблетки, содержа-

щей активное соединение (как определено выше), наряду с эффективным количеством фармацевтически приемлемой набухающей глины, входящей в состав гранул таблетки.

Пригодной набухающей глиной по настоящему изобретению является фармацевтически приемлемое кристаллическое минеральное соединение, такое как алюмомагнийевый силикат (например, Veegum).

Терапевтическое использование таблетки по настоящему изобретению включает как лечение, так и профилактику.

Было обнаружено, что настоящее изобретение является особенно применимым по отношению к ламотригину из-за нестабильности ламотригина в водной среде при продолжительном хранении. Кроме того, было обнаружено, что содержащие ламотригин диспергирующиеся таблетки образуют дисперсии с частицами более мелкого размера, чем таблетки, изготовленные с использованием более обычных диспергирующих добавок, таких как Explotab.

Другими особенностями настоящего изобретения, относящимися к использованию ламотригина, являются:

e) Гранулы, пригодные для использования при изготовлении прессуемой диспергирующейся в воде таблетки, содержащие ламотригин или его фармацевтически приемлемую соль, а также фармацевтически приемлемый кристаллический глинистый минерал в качестве диспергирующей добавки;

f) Использование гранул по приведенному выше определению при изготовлении диспергирующейся в воде прессуемой таблетки, которое может включать прибавление дополнительного количества кристаллического глинистого минерала после гранулирования и перед прессованием;

g) Использование фармацевтически приемлемого кристаллического глинистого минерала в качестве диспергирующей добавки при изготовлении диспергирующейся в воде прессуемой таблетки, содержащей ламотригин или его фармацевтически приемлемую соль;

h) Диспергирующаяся в воде таблетка, содержащая ламотригин или его фармацевтически приемлемую соль, а также фармацевтически приемлемый кристаллический глинистый минерал, имеющий расширяющуюся при гидратации кристаллическую решетку, в качестве диспергирующей добавки. Ламотригин или его фармацевтически приемлемая соль, а также глинистый минерал находятся в таблетке в гранулированном виде;

i) Способ изготовления диспергирующейся в воде таблетки ламотригина, включающий стадии:

– смешение сухих тонкодисперсных форм ламотригина или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого кристаллического глинистого минерала, который может быть выбран из группы, состоящей из аттапульгита, смектита и монтмориллоновых глин или алюмомагниевого силиката;

– при необходимости прибавление других фармацевтических ингредиентов, таких как наполнители (например, лактоза, ависел или маннитол), диспергирующие добавки, связующие и т.д.;

– прибавление определенного количества фармацевтически приемлемой жидкости, достаточного для увлажнения смеси;

– гранулирование полученной влажной массы;

– высушивание гранул и, при необходимости, смешение гранул со смазывающими добавками, добавками, обеспечивающими проскальзывание, вкусовыми добавками, диспергирующими добавками и т.д., и

– изготовление таблетки из полученной смеси;

j) Использование в медицине человека диспергирующейся в воде прессуемой таблетки, содержащей ламотригин или его фармацевтически приемлемую соль, а также фармацевтически приемлемый кристаллический глинистый минерал в качестве диспергирующего агента; и

k) Способ лечения человека от расстройства центральной нервной системы, включающий назначение диспергирующейся в воде прессуемой таблетки, содержащей ламотригин или его фармацевтически приемлемую соль, а также фармацевтически приемлемый кристаллический глинистый минерал в качестве диспергирующего агента.

Особенно предпочтительными являются таблетки, в которых ламотригин содержится в основной форме.

Указанные таблетки могут быть использованы в медицине человека при лечении расстройств центральной нервной системы, в особенности при лечении эпилептических припадков. Они могут быть назначены к приему один или более раз в день, например, до пяти раз в день, по усмотрению лечащего врача и в зависимости от возраста и состояния пациента, вида расстройства, лечение которого проводится, принятой разовой дозы и требуемой суммарной дозы. Приемлемые величины суточных доз при лечении эпилептических припадков имеют обычно величины от 5 до 500 мг, чаще от 25 до 400 мг, в пересчете на основную форму.

Желательно, чтобы физический размер указанных таблеток позволял провести их диспергирование, перед приемом внутрь в приемлемо малом объеме воды. Так, например, было бы желательно, чтобы таблетка, содержащая 5 мг ламотригина или его соли (в пересчете на основную форму), т.е. доза, особенно пригодная для использования в педиатрии, была достаточно мала для диспергирования в количестве воды, помещаемом в стандартной медицинской ложечке объемом 5 мл.

Таблетки по настоящему изобретению, содержащие ламотригин (или его соль), предпочтительно содержат алюмомагнийевый силикат, такой как Veegum F в качестве набухающей глины, а также, при необходимости, другие фармацевтические носители при наполнители, перечисленные выше, такие как связующие, смазывающие добавки, наполнители, диспергирующие добавки и т.д.

Желательными являются следующие величины содержания ингредиентов в таких таблетках:

– ламотригин – от 2 % масс. до 90 % масс., предпочтительно от 5 % масс. до 40 % масс.;

– набухающая глина – от 0,25 % масс. до 40 % масс., предпочтительно от 0,25 % масс. до 10 % масс.

Пригодная рецептура диспергирующейся таблетки, содержащей от 25 до 200 мг ламотригина, включает:

– ламотригин – от 30 % масс. до 50 % масс., предпочтительно 35 – 45 масс.;

– LNPC–LN11 или микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel PH101) – от 5 % масс. до 30 % масс., предпочтительно 5 – 15 % масс.;

– карбонат кальция – от 26 % масс. до 46 % масс., предпочтительно 31 – 41 % масс.;

– алюмомагнийевый силикат Veegum F или бентонит – от 0,25 % масс. до 30 % масс., предпочтительно 0,25 – 10 % масс.;

– повидон или желатинизированный крахмал – от 0,25 % масс. до 5,0 % масс., предпочтительно 0,5 – 2 % масс., или 1,0 % масс. до 8,0 % масс., предпочтительно 2 – 5 % масс., соответственно;

– натриевый гликолят крахмала – от 0 % масс. до 8 % масс., предпочтительно 0 – 5 % масс.;

– стеарат магния – от 0,25 % масс. до 2 % масс., предпочтительно 0,25 – 1 % масс.;

и в тех случаях, когда таблетка должна иметь оболочку:

– Opadry – от 0,1 % масс. до 2 % масс., предпочтительно 0,25 – 1 % масс.;

– полиэтиленгликоль 8000 – от 0,1 % масс. до 0,5 % масс., предпочтительно 0,1 – 0,2 % масс.

Пригодная рецептура диспергирующейся таблетки, содержащей от 5 до 50 мг ламотригина, имеет вид (количества указаны в % масс.):

– ламотригин – 3 – 13, предпочтительно 5 – 11;

– лактоза или карбонат кальция – 50 – 60, предпочтительно 53 – 59;

– микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel PH101) или LNPC–LN11 – 20 – 35, предпочтительно 24 – 30;

– натриевый гликолят крахмала – 0 – 8, предпочтительно 0 – 5;

– алюмомагнийевый силикат Veegum F или бентонит – 0,25 – 30, предпочтительно 0,25 – 10;

– повидон К30 – 0,25 – 5,0, предпочтительно 0,5 – 2,0 или желатинизированный крахмал – 1,0 – 8,0, предпочтительно 2 – 5;

– докusat натрия – 0 – 0,5, предпочтительно 0,5 – 0,15;

– натриевый сахарин – 0 – 3, предпочтительно 0,5 – 2;

– стеарат магния – 0,25 – 2, предпочтительно 0,25 – 1,

и в тех случаях, когда таблетка должна иметь оболочку:

– Opadry – 0,1 – 2,0, предпочтительно 0,25 – 1;

– полиэтиленгликоль 8000 – 0,1 – 0,5, предпочтительно 0,1 – 0,2.

Как отмечалось ранее, настоящее изобретение особенно применимо к рецептурам диспергирующихся в воде таблеток, содержащих в качестве активного соединения ацикловир.

Ацикловир является соединением, которое, как было обнаружено, проявляет высокую активность против вирусов семейства Herpes, в особенности Herpes simplex и Herpes varicella zoster. Такая активность была продемонстрирована прекрасными результатами использования ацикловира при терапевтическом лечении клинических состояний, таких как герпес гениталий, вызываемый вирусом Herpes varicella zoster.

При лечении определенных состояний может существовать необходимость назначения пациенту ацикловира в относительно больших дозах для достижения терапевтически эффективного уровня ле-

карства в плазме крови, особенно в тех случаях, когда желателен оральный прием. Например, при лечении опоясывающего лишая рекомендуется прием ацикловира дозами по 800 мг пять раз в день. В настоящее время изготавливаются таблетки, содержащие 800 мг ацикловира, но из-за своего относительно большого размера такие таблетки иногда с трудом могут быть проглочены пациентами пожилого возраста, особенно восприимчивыми к опоясывающему лишая. Этой проблемы можно избежать при использовании диспергирующихся в воде таблеток по настоящему изобретению, которые позволяют производить прием относительно высоких доз ацикловира орально, в виде пригодной для питья дисперсии.

Значительное преимущество таблеток по настоящему изобретению по показателям диспергируемости в воде, для таблеток, содержащих в качестве активного соединения ацикловир, особенно удивительно при сравнении с плохой диспергируемостью в воде таблеток, содержащих обычные диспергирующие добавки, такие как натриевый гликолят крахмала, сшитый повидон и сшитая натриевая карбоксиметилцеллюлоза.

Еще некоторыми особенностями настоящего изобретения, касающимися использования ацикловира, являются:

l) Гранулированный материал, содержащий ацикловир вместе с фармацевтически приемлемым алюмомагнийевым силикатом;

m) Использование гранулированного материала, описанного выше в пункте e) для производства диспергирующихся в воде таблеток;

n) Использование алюмомагнийевого силиката в производстве рецептур диспергирующихся в воде таблеток ацикловира;

o) Рецептура диспергирующейся в воде фармацевтической таблетки, содержащей ацикловир вместе с фармацевтически приемлемым алюмомагнийевым силикатом;

p) Способ изготовления рецептуры фармацевтической таблетки, включающий смешение ацикловира с алюмомагнийевым силикатом и, при необходимости, одним или более другим фармацевтическим носителем или наполнителем; гранулирование полученной смеси с фармацевтически приемлемой жидкостью; высушивание полученного гранулированного материала; при необходимости – смешение высушенного гранулированного материала с одним или более другим фармацевтическим носителем или наполнителем, и последующее прессование высушенного гранулированного материала в таблетки. Жидкость, используемая на указанной выше стадии гранулирования, является желательно водной, например, смесью воды и этанола. Полученные таблетки могут быть после этого покрыты оболочкой, например, из гидроксипропилметилцеллюлозы, двуокиси титана или полиэтиленгликоля и, при желании, подвернуты полировке полиэтиленгликолем 8000.

Таблетки по настоящему изобретению, содержащие ацикловир, предпочтительно содержат алюмомагнийевый силикат, такой как Veegum F, в качестве набухающей глины, при необходимости, вместе с другими фармацевтическими носителями или наполнителями, описанными выше, такими как диспергирующие добавки, связующие, наполнители, смазывающие добавки и т.д.

Желательными в таких таблетках являются следующие величины содержания ингредиентов: ацикловир – 40 до 98 % масс., предпочтительно от 75 до 85 % масс.; набухающая глина – от 0,5 до 40 % масс., предпочтительно от 0,5 до 10 % масс.

Пригодная рецептура диспергирующейся таблетки ацикловира, содержащей от 200 до 800 мг ацикловира, включает:

– ацикловир – от 70 до 90 % масс., предпочтительно 75 – 85 % масс.;

– повидон или желатинизированный крахмал – от 0,25 % масс. до 5,0 % масс., предпочтительно 0,5 – 2 % масс.;

– алюмомагнийевый силикат Veegum F или бентонит – от 0,5 до 30 % масс., предпочтительно 0,5 – 10 % масс.;

– микрокристаллическая целлюлоза Avicel PH101 или LHPC–LH11 – от 5 до 25 % масс., предпочтительно 5 – 15 % масс.;

– натриевый гликолят крахмала – от 0 до 8 % масс., предпочтительно 0 – 5 % масс.;

– стеарат магния – от 0,25 до 2 % масс., предпочтительно 0,25 – 1,0 % масс.;

и в тех случаях, когда таблетка покрыта оболочкой:

– Opadry – от 0,1 до 2 % масс., предпочтительно 0,25 – 1,0 % масс.;

– полиэтиленгликоль 8000 – от 0,1 до 0,5 % масс., предпочтительно 0,1 – 0,2 % масс.

Приведенные ниже примеры иллюстрируют сущность настоящего изобретения.

Примеры 1–6 и 29 являются контрольными примерами, а примеры 7–28, 30 и 31 описывают изготовление таблеток в соответствии с настоящим изобретением, активным компонентом в которых является ацикловир.

Вещество	Примеры рецептур, мг/таблетку			
	1	2	3	4
Интрапанулярно:				
Ацикловир*	848,0	848,0	844,0	844,0
Avicel PH101	60,0	-	101	-
Лактоза	120,0	-	-	-
Крахмал (кукурузный)	-	-	50	-
Explotab	-	75,0	50	-
Primogel	-	-	-	75,0
Ac-Di-Sol	83,0	-	23	-
Натриевый сахарин	20,0	10,0	-	-
Лаурилсульфат натрия	5,0	-	3,0	-
Докулат натрия	-	1,0	-	0,5
Дикальцийевый фосфат безводн.	-	-	-	200,0
Povidone K30	-	10,0	22	11,2
Экстрапанулярно:				
Ac-Di-Sol	40,0	-	-	-
Avicel PH102	60,0	94	-	-
Amberlite 1RP88	-	-	-	50,0
Kollidon CL	-	-	60,1	-
Стеарат магния	12,0	10,0	10,1	11,0
Вес таблетки (мг)	1248,0	1048,0	12163,2	1197,7

* В следующих примерах, за исключением примеров 13, 14 и 15, действительное количество ацикловира рассчитывалось с учетом коэффициента таким образом, чтобы таблетка содержала 800 мг ацикловира (коэффициент эквивалентности для ацикловира равен обычно 105,5 на 100 ацикловира). В примерах 13, 14 и 15 действительное количество ацикловира рассчитывалось с учетом коэффициента таким образом, чтобы таблетка содержала 800 мг ацикловира.

Вещество	Примеры рецептур, мг/таблетку				
	5	6	7	8	9
Ацикловир	844,0	848,0	844,0	848,0	848,0
Avicel PH101	101,0	83,46	100,0	89,0	89,0
Veegum F	-	-	53,0	53,0	53,0
Натриевый гликолят крахмала (Explotab)	90,0	39,37	42,0	42,0	42,0
Povidone K30	11,0	10,27	-	11,0	11,0
Стеарат магния	9,5	8,85	9,4	9,4	9,4
Композиция оболочки 1: Opadry	-	-	-	-	7,86
Композиция оболочки 2: Полиэтиленгликоль 800	-	-	-	-	2,097
Вес таблетки (мг)	1055,5	989,95	1048,4	1052,4	1062,4

В соответствии с настоящим изобретением, для того, чтобы показать, что время диспергирования практически не зависит от прочности таблет-

ки, рецептура по примеру 7 прессовалась с силой примерно 78,4 Н (7a), 117,6 Н (7b) и 176,4 Р (7с); результаты приводятся ниже.

Вещество	Примеры рецептур, мг/таблетку		
	10	11	12
Ацикловир	848,0	848,0	848,0
Avicel PH101	118,5	71,1	86,8
Veegum F	26,5*	53,0	53,0
Primogel	42,0	42,0	42,0
Povidone K30	-	20,9	5,2
Стеарат магния	9,4	9,4	9,4
Вес таблетки (мг)	1044,4	1044,4	1044,4

* Veegum вводился в виде пасты – в данном примере рецептура не включает PVP-K30 в качестве связующего.

Вещество	Примеры рецептур, мг/таблетку		
	13	14	15
Компонент (мг/таблетку):			
Ацикловир	800,0	800,0	800,0
Avicel PH101	100,0	89,0	89,0
Veegum F	53,0	53,0	110,0
Натриевый гликолят крахмала	42,0	42,0	42,0
Povidone K30	-	11,0	11,0
Стеарат магния	9,4	9,4	9,9
Вес таблетки (мг)	1004,4	1004,4	1061,9

Вещество	Примеры рецептур							
	16		17		18		19	
	% масс.	мг/таб-летку	% масс.	мг/таб-летку	% масс.	мг/таб-летку	% масс.	мг/таб-летку
Ацикловир	79,95	848,0	75,54	795,0	65,47	689,0	55,0	583,0
Avicel PH101	8,86	89,0	8,86	89,0	8,86	89,0	8,86	89,0
Veegum F	5,28	53,0	10,00	106,0	20,0	212,0	30,0	318,0
Explotab	4,18	42,0	4,18	42,0	4,18	42,0	4,18	42,0
Povidone K30	1,09	11,0	1,09	11,0	1,09	11,0	1,09	11,0
Стеарат магия	0,94	9,4	0,94	9,40	0,94	9,40	0,94	9,40
Вес таблетки (мг)	100,0	1052,4	100,0	1052,4	100,0	1052,4	100,0	1052,4

Вещество	Примеры рецептур					
	20		21		22	
	% масс.	мг/таблетку	% масс.	мг/таблетку	% масс.	мг/таблетку
Ацикловир	45,32	477,0	84,3	890,0	44,93	848,0
Avicel PH101	8,86	89,0	8,86	89,0	8,86	157,75
Veegum F	40,00	424,0	1,00	10,60	40,0	712,00
Explotab	4,18	42,0	4,18	42,0	4,18	74,43
Povidone K30	1,09	11,0	1,09	11,0	1,09	19,41
Стеарат магия	0,94	9,40	0,94	9,40	0,94	16,74
Вес таблетки (мг)	100,0	1052,4	100,0	1052,4	100,0	1828,56

Вещество	Примеры рецептов							
	23		24		25		26	
	% масс.	мг/таб- летку	% масс.	мг/таб- летку	% масс.	мг/таб- летку	% масс.	мг/таб- летку
Ацикловир	65,47	689,0	55,0	583,0	45,32	477,0	79,65	848,0
AviceI PH101	8,86	89,0	8,86	89,0	8,86	89,0	8,86	89,0
Veegum F	*20,00	{106,0 106,0}	*30,0	{159,0 159,0}	*40,0	{212,0 212,0}	5,28	53,0
Explotab	4,18	42,0	4,18	42,0	4,18	42,0	4,18	42,0
Povidone K30	1,09	11,0	1,09	11,0	1,09	11,0	1,09	11,0
Стеарат магния	0,94	9,40	0,94	9,40	0,94	9,40	0,94	9,4
Вес таблетки (мг)	100,0	1052,4	100,0	1052,4	100,0	1052,4	100,0	1052,4

* В отмеченных примерах равные количества Veegum вводились экстрагранулярно и интрагранулярно.

Вещество	Примеры рецептов							
	27		28		29		30	
	% масс.	мг/таб- летку	% масс.	мг/таб- летку	% масс.	мг/таб- летку	мг/таб- летку	мг/таб- летку
Ацикловир	84,43	848,0	84,68	848,0	84,93	848,0	848,0	848,0
AviceI PH101	8,86	83,95	8,86	83,70	8,86	83,46	89,0	89,0
Veegum F	0,50	4,74	0,25	2,36	0,0	0,0	-	-
Бентонит	-	-	-	-	-	-	53,0	-
Аттапульгит	-	-	-	-	-	-	-	53,0
Explotab	4,18	39,60	4,18	39,49	4,18	39,37	42,0	42,0
Povidone K30	1,09	10,32	1,09	10,30	1,09	10,27	11,0	11,0
Стеарат магния	0,94	8,91	0,94	8,88	0,94	8,85	9,1	9,1
Вес таблетки (мг)	100,0	995,53	100,0	992,73	100,0	989,95	1052,1	1044,1

Вещество	Примеры рецептов*, мг/таблетку						
	32	33	34	35	36	37	38
Ламотригин	100	5,0	5,0	100	100	100	100
Карбонат кальция	95	-	-	-	95	-	-
Лактоза	-	34	35,0	15	-	98,1	84
LHPC-LH11	25	-	-	-	25	-	-
Veegum F	12	3,0	3,0	7,5	12,0	16,0	12
Povidone K30	3,0	0,6	0,6	1,5	3,0	3,2	3
Explotab	10,0	2,0	1,2	6,0	-	12,8	10,0
Натриевый сахарин	2,5	0,5	0,5	-	-	-	-
Аспартам	-	-	-	4,0	7,5	-	7,5
Микрокристаллич. целлюлоза (AviceI PH101)	-	17	17	15	-	89,6	23
Стеарат магия	2,5	0,4	0,4	1,5	2,5	3,2	2,5
Вес таблетки (мг)	250	62,55	62,70	150,5	245	323,16	242,2

Вещество	Примеры рецептур, мг/таблетку	
	39	40
Ламотригин	100,0	100,0
Карбонат кальция	95,0	95,0
Лактоза	-	-
LHPC-LH11	25,0	25,0
Veegum F	12,0	12,0
Povidone K30	3,0	3,0
Explotab	-	10,0
Натриевый сахарин	-	-
Аспартам	7,5	7,5
Микрокристаллическая целлюлоза (Avice PH101)	-	-
Стеарат магния	2,5	2,5
Вкусовые добавки	-	1,24
Вес таблетки (мг)	245,0	251,24

*Примеры 32–40 описывают изготовление таблеток по настоящему изобретению, в которых активным соединением является ламотригин.

Вещество	Примеры рецептур, мг/таблетку				
	41	42	43	44	45
Активное соединение * (мг)	200,0	300,0	758,0	500,0	5,0
Avice PH101	50,0	64,0	83,0	-	17,0
Explotab	12,3	21,0	40,0	27,0	2,5
L-HPC-LH11	50,0	-	41,0	87,0	-
Лактоза	-	110,0	-	-	34,0
Veegum F	16,7	27,0	50,0	71,0	3,0
Лимонная кислота, моногидрат	-	-	0,8	-	-
Докусат натрия	-	-	0,8	-	-
Натриевый сахарин	-	-	0,5	-	-
Povidone K30	3,3	10,8	20,0	20,0	0,7
Стеарат магния	1,0	2,7	5,0	2,0	0,4
Вкусовая добавка (ананасная)	-	-	2,0	-	-
Вес таблетки (мг)	333,3	535,5	1001,1	707,0	62,6

* – Активными соединениями в данных примерах являются:

Пример 41 – 1-(β-D-арабинофураносил)-5-пропинуриацил;

Пример 42 – аллопуринол;

Пример 43 – 2-[4-(4-хлорфенил)-циклогексил]-3-гидрокси -1,4- нафтохинон;

Пример 44 – парацетамол;

Пример 45 – диазепам.

Способ изготовления

Таблетки, описанные в примерах 1–45, были изготовлены по следующей общей методике:

а) Готовилась сухая смесь всех компонентов, за исключением повидона (PVP K30, докусат натрия) (если он входил в состав таблетки) и стеарата магния;

б) Для приготовления гранулирующего раствора растворяли повидон (PVP K30 и докусат натрия) (если он входил в состав таблетки) в 50 %-ной водно-спиртовой смеси;

в) Гранулирующий раствор прибавляли к сухой смеси и готовили гранулы;

г) Высушивали влажные гранулы в сушилке с псевдооживленным слоем;

д) После этого просеивали гранулы через сито с диаметром отверстий 1000 мкм; и

е) Сухие гранулы смешивали со стеаратом магния и прессовали в таблетки.

Вкусовые добавки, если они входили в состав таблетки, вводили на описанной выше стадии смешения (г).

Эта общая методика иллюстрируется на следующих конкретных примерах.

Пример 8. Таблетки без оболочки.

а) Готовилась смесь (сухая) всех компонентов, за исключением повидона/PVP K30 и стеарата магния в смесителе Diosna P100 (смеситель-гранулятор с высоким сдвиговым напряжением) в течении 3 минут.

б) Повидон/ PVP K30 растворяли в 50 %-ной водно-спиртовой смеси для приготовления гранулирующего раствора.

в) Гранулирующий раствор прибавляли к сухой смеси для получения гранул в примерном соотношении 300 мл на 1 кг сухого веса смеси. Продолжительность влажного смешения составляла примерно 5 минут.

д) Влажные гранулы сушили в сушилке с псевдооживленным слоем Aeromatic T3 при температуре 70°C в течение примерно 30 минут. Влажность гранул составляла примерно 4%.

е) После этого гранулы просеивали через сито с диаметром отверстий 1000 мкм при помощи просеивателя Jackson Crockett No.7.

ф) Сухие гранулы перемешивали со стеаратом магния на смесителе Collette в течение примерно 10 минут и прессовали таблетки при помощи вращающегося пресса Manesty D3, оснащенного матрицами овальной формы длиной примерно 19,3 мм и шириной 9,0 мм. Прессовались таблетки, имеющие вес 1052 мг 2%.

Эти же гранулы могли быть использованы для изготовления диспергирующихся таблеток с другим содержанием ацикловира, например, 200 мг и 400 мг, путем прессования навесок сухого гранулированного материала 263 мг и 526 мг, соответственно, при помощи круглых матриц диаметром 8,6 мм и 11,0 мм, соответственно.

Пример 9. Таблетки с оболочкой.

Повторяли описанные в примере 8 стадии от а) до ф) для изготовления таблетки без оболочки, которую затем покрывали оболочкой по следующей методике.

Для нанесения оболочки использовался аппарат Manesty Acellacota 10. Используемая для нанесения оболочки суспензия распылением наносилась на таблетки в количестве, обеспечивающим расчетное увеличение веса от 0,5 до 1,0% при следующих пригодных параметрах процесса:

- скорость вращения тарелки 8,5 об/мин
- скорость подачи (распыления) ок. 20 г/мин
- температура на входе ок. 75°C
- температура на выходе ок. 53°C.

После этого покрытые оболочкой таблетки подвергались полировке полиэтиленгликолем 8000, причем дополнительное увеличение веса составляло 0,1 – 0,2 %.

Примеры 13.

В примере 13 осуществлялось сухое смешение в смесителе ацикловира, Avisel PH101, натриевого гликолята крахмала и Veegum F. После этого смесь гранулировали, добавляя к ней достаточное количество 50 %-ной водно-спиртовой смеси. Полученные гранулы высушивали, смешивали со стеаратом магния, и после этого прессовали в таблетки.

Пример 14.

Использовалась описанная в примере 13 процедура изготовления гранул и формования таблеток, за исключением того, что гранулирование сухой смеси осуществлялось при помощи раствора повидона в 50 %-ной водно-спиртовой смеси. При необходимости, на полученные таблетки может быть нанесена оболочка путем обработки их дисперсией Opadry white в очищенной воде и высушивания покрытых оболочкой таблеток, которые после этого подвергаются полировке раствором полиэтиленгликоля 8000 (Национальный рецептурный сборник США) в 50 %-ной водно-спиртовой смеси.

Пример 15.

В примере 15 используется описанная в примере 13 процедура изготовления гранул и формования таблеток, за исключением того, что

гранулирование сухой смеси осуществлялось при помощи раствора повидона в 50 %-ной водно-спиртовой смеси.

Пример 33.

а) Готовилась сухая смесь всех компонентов, за исключением повидона/PVP K30 и стеарата магния при помощи смесителя Z-blade Morton; перемешивание проводилось в течение 10 минут на малой скорости.

б) Готовили гранулирующий раствор путем растворения повидона/PVP K30 в 50 %-ной водно-спиртовой смеси.

с) Гранулирующий раствор прибавляли к сухой смеси для получения гранул в примерном соотношении 350 мл на 1 кг сухого веса.

д) Осуществляли влажное перемешивание в течение примерно 10 минут.

Влажные гранулы просеивали через сито с размером отверстий 2000 мкм.

е) Высушивали влажные гранулы в сушилке с псевдооживленным слоем Aeromatic при температуре 70°C в течение примерно 25 минут.

ф) После этого гранулы просеивали через сито с размером отверстий 1000 мкм.

г) Высушенные гранулы смешивались со стеаратом магния на смесителе Rotomixer в течение 5 минут и прессовались в таблетки при помощи пресса Madesty D3, оснащенного круглыми (нормальная кривизна) формами и пуансонами диаметра 5,6 мм. Прессовались таблетки весом 62,55 мг 2%.

Вкусовые добавки могут быть введены на описанной выше стадии смешения (г).

Для таблеток с дозой 500 мг использовалась эта же процедура, за исключением того, что форма имела диаметр 11,8 мм и прессовались таблетки весом 625,5 мг±2 %.

Таблетки ламотригина при необходимости могут быть покрыты оболочкой по такой же процедуре, как было описано в примере 9.

Таблетки, изготовленные в соответствии с описанными выше примерами, проходили затем испытания по следующим методикам.

Методы определения свойств таблеток.

1. Средний вес таблеток. Двадцать таблеток взвешивалось на аналитических весах и рассчитывался средний вес таблетки.

2. Прочность таблеток на раздавливание (Н). Определялась прочность на раздавливание для 5 таблеток на приборе Schleuniger и рассчитывалось среднее значение прочности.

3. Хрупкость (% потерь). 10 таблеток точно взвешивали и подвергали испытаниям на хрупкость на приборе Roche Friabilator в течение 10 минут. С таблеток удаляли пыль, повторно взвешивали и определяли потерю веса вследствие хрупкого износа в процентах от исходного веса.

4. Время диспергирования (БФ 1988). Испытания проводились на 6 таблетках в соответствии с описанными выше условиями испытаний БФ для диспергирующихся таблеток (без дисков). Для проведения испытаний использовалась вода с температурой 19–21°C.

5. Качество дисперсии. В соответствии с тестом БФ на однородность дисперсии для диспергирующихся таблеток (БФ 1988, том 2, страница 895), две таблетки помещали в 100 мл воды

при температуре 19–21°C и ждали, пока они про- диспергируются. Была получена однородная дис- персия, проходящая через сито с размером от- верстий 710 мкм.

Методы определения свойств гранул.

1. Потери веса при высушивании. Остаточ- ная влажность гранул определялась по навеске образца 3–4 г при помощи анализатора влажности Computrac при температуре 90°C в соответствии с инструкцией производителя.

2. Средневесовой диаметр. Навеска образ- ца гранул 10 г рассеивалась в течение 2 минут на озвученных ситах Allen Bradley при подходящей амплитуде пульсаций в соответствии с инструк- цией производителя. Использовались сита с раз- мером отверстий 710 мкм, 500 мкм, 355 мкм, 250 мкм, 150 мкм, 106 мкм и 53 мкм. Средневесовой диаметр рассчитывался по компьютерной прог- рамме по кумулятивной кривой распределения гранул по размерам.

Характеристики гранул и таблеток ацикловира

№№ при- мера	Действи- тельный средний вес таб- летки, мг	Требуе- мый вес таблет- ки, мг	Средняя толщина, мм	Средняя проч- ность, Н	Хруп- кость, %	Время диспергиро- вания ¹		Свойства гранул		Форма таблетки, макси- мальный диаметр
						Первая таблетка	Послед- няя таб- летка	Потери при вы- сушива- нии	Средний весовой диаметр	
1	-	1248,0	-	105,6	-		12'17"	1,43	-	Овальн. ²
2	-	1048,0	-	111,36	-		7'26"	1,59	-	Овальн.
3	1176	1163,2	-	102,72	-	>10'	>10'	2,28	-	Круглая 14,0 мм
4	-	1191,7	-	131,52	-		4'50"	1,18	-	Круглая 14,0 мм
5	1053	1055,5	-	144,0	-		4'21"	1,75	-	Круглая 14,0 мм
6	983	989,95	5,46	103,68	0,34	6'27"	7'26"	1,43	315	Овальн.
7a	1022	1048,4	-	69,72	2,74		0'33"	1,31	233	Овальн.
7b	1046	1048,4	-	122,88	0,47		0'42"	1,31	233	Овальн.
7c	1048	1048,4	-	164,16	0,19		0'44"	1,31	233	Овальн.
8	1049	1052,4	7,0	140,16	0,18		0'35"	4,06	138	Овальн.
(без обо- лочка)										
9	1053	1062,4	6,99	154,56	оч. мала		1'05"	4,06	138	Овальн.
(в оболоч- ке)										
10	-	1044,4	-	141,2	0,11	-	0'32"	2,65	123	Овальн.
11	-	1044,4	-	150,0	0,24	-	0'46"	1,46	196	Овальн.
12	-	1044,4	-	130,4	0,73	-	0'27"	1,76	105	Овальн.
13,14,15 ³										
16	1051,24	1052,4	7,1	113,6	0,49	0'46"	0'49"	1,12	185	Овальн.
17	1059,54	1052,4	7,0	115,7	0,46	0'28"	0'30"	2,18	125	Овальн.
18	1060,79	1052,4	6,90	112,8	0,62	0'17"	0'19"	1,46	178	Овальн.
19	1053,4	1052,4	6,70	113,6	0,71	0'19"	0'24"	2,00	73	Овальн.
20	1057,6	1052,4	6,71	89,2	2,45	0'20"	0'23"	1,81	90	Овальн.
21	1048,8	1052,4	7,24	112,8	0,85	2'18"	2'59"	1,15	341	Овальн.
22	1743,9	1828,56	10,40	113,6	2,19	0'29"	0'31"	1,84	83	Овальн.
23	1054,2	1052,4	6,90	112,8	0,09	0'43"	0'51"	1,84	157	Овальн.
24	1059,1	1052,4	6,90	111,8	0,02	0'55"	1'00"	0,68	142	Овальн.
25	1052,6	1052,4	6,70	116,7	0,09	1'30"	1'42"	1,59	118	Овальн.
26a ⁴	130,6	131,55	2,80	41,2	0,56	0'25"	0'28"	1,34	296	Круглая 7,4 мм
26b ⁴	526,0	526,2	4,81	125,9	0,79	0'26"	0'30"	1,34	296	Круглая 11,0 мм
26c ⁴	1216,5	1215,0	8,20	108,9	0,83	0'45"	0'51"	1,34	296	Овальн.
27	125,7	124,4	3,68	36,1	0,71	0'33"	0'39"	1,21	334	Круглая 7,4 мм
28	124,7	124,1	2,78	34,8	0,65	0'44"	0'47"	1,90	332	Круглая 7,4 мм
29	982,9	989,95	5,46	105,9	0,34	6'27"	7'26"	1,43	315	Овальн.
30	1041,2	1052,1	-	115,7	-	1'30"	1'55"	1,62	227	Овальн.
31	1038,6	1044,1	-	162,8	1,59	1'50"	2'10"	1,96	150	Овальн.

Продолжение таблицы

№№ примера	Действи- тельный средний вес таблет- ки, мг	Требуе- мый вес таблетки, мг	Средняя толщи- на, мм	Средняя проч- ность, Н	Хруп- кость, %	Время диспергиро- вания**		Свойства гранул		Форма таблетки, макси- мальный диаметр
						Первая таблетка	Послед- няя таб- летка	Потери при высушива- нии	Средний весовой диаметр	
32	251,0	250,0	-	47,1	1,32	-	0'24"	2,28	74	Круглая 8,6 мм
33a ⁵	62,06	62,55	2,30	14,7	0,9	-	0'09"	1,90	98	Круглая 5,6 мм
33b ⁵	630,0	625,5	5,40	94,1	0,71	-	0'33"	1,90	98	Круглая 11,8 мм
34	61,95	62,70	2,27	12,7	1,3	-	0'06"	1,96	102	Круглая 5,6 мм
35	150,2	150,5	3,32	44,1	1,01	0'23"	0'26"	3,9	168	Круглая 7,4 мм
36	245,7	245,0	-	48,1	1,44	-	0'20"	3,0	-	Круглая 8,6 мм
38	237,5	242,2	3,79	51,0	1,42	0'30"	0'36"	3,1	182	Круглая 8,6 мм
40a ⁶	62,4	62,8	-	14,7	1,10	-	0'19"	1,4	-	Круглая 5,6 мм
40b ⁶	248,7	251,24	-	44,1	1,45	-	0'44"	1,4	-	Круглая 8,6 мм

¹Время диспергирования определялось в соответствии с требованиями БФ для диспергирующихся таблеток. Все дисперсии проходили через сито 710 мкм (требования БФ к однородности дисперсии)

²Примерные размеры овальной таблетки – длина 19,3 мм, ширина 9,0 мм, толщина 7,0 мм.

³Примеры 13, 14 и 15 имели времена диспергирования от 0'30" до 1'30".

⁴Рецептура гранул одинаковая, но прессовались таблетки разного веса, содержащие примерно: а – 100 мг, b – 400 мг и с – 925 мг ацикловира на одну таблетку.

⁵Таблетки, содержащие а – 5 мг и b – 50 мг ламотригина были изготовлены прессованием различных количеств композиции

⁶Таблетки, содержащие а – 25 мг и b – 100 мг ламотригина были изготовлены прессованием различных количеств композиции.

Продолжение таблицы

№№ при- мера	Действи- тельный средний вес таб- летки, мг	Требуемый вес таб- летки, мг	Средняя прочность, Н	Хруп- кость, %	Время диспергирова- ния**		Свойства гранул		Форма таблетки, макси- мальный диаметр
					Первая таблетка	Последняя таблетка	Потери при вы- сушивании	Средний весовой диаметр	
41	-	333,3	93,2	0,31	0'28"	0'32"	1,40	112	Круглая 9,4 мм
42	536,7	535,5	88,3	0,87	0'45"	0'50"	1,00	246	Круглая 11,0 мм
43	993,6	1001,1	166,7	1,26	0'50"	1'05"	1,87	167	Круглая 14,0 мм
44	706,7	707,0	161,8	0,80	0'45"	0'50"	1,90	83	Круглая 12,6 мм
45	63,3	62,6	25,5	0,79	0'05"	0'07"	2,06	-	Круглая 5,6 мм

** Все дисперсии проходили через сито 710 мкм (требования БФ к однородности дисперсии)

Для дисперсии таблетки по примеру 9 было проведено определение размера частиц по следующей методике.

Распределение частиц по размерам определялось при помощи анализатора частиц Malvern 2600 следующим образом. Инструмент был настроен на анализ частиц в жидкой среде

с подключенной магнитной мешалкой. Использовались линзы с фокусным расстоянием 300 мм.

1. Диспергировали таблетку в 100 мл деионизированной воды.

2. Перемешивали раствор в течение примерно 2 часов.

3. Отфильтровывали или центрифугировали дисперсию для получения раствора, насыщенного по отношению ко всем входящим в таблетку ингредиентам.

4. Вторую таблетку помещали в 50 мл насыщенного раствора и ждали 3 минуты до полного ее диспергирования. Интенсивно перемешивали, отбирали образец дисперсии и не позднее 5 минут добавляли в ячейку Malvern PLL, содержащую насыщенный раствор, количество образца диспер-

сии, достаточное для того, чтобы наблюдаемое значение составляло 0,15–0,30. Проводили анализ образца.

Было получено следующее распределение частиц по размерам:

меньше 710 мкм – 100%,

меньше 300 мкм – 98,7%,

меньше 200 мкм – 86,7 %,

меньше 130 мкм – 50 % (средний размер частиц).

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
