



УКРАЇНА

(19) UA (11) 42745 (13) C2

(51) 7 A61K31/445, A61K9/20

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

(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ТАБЛЕТОК, ЯКІ МІСТЯТЬ ПАРОКСЕТИН, ТА ТАБЛЕТКА, ЯКА МІСТИТЬ ПАРОКСЕТИН

(21) 96062355

(22) 14.12.1994

(24) 15.11.2001

(31) 9325644.4

(32) 15.12.1993

(33) GB

(86) PCT/EP94/04164, 14.12.1994

(46) 15.11.2001, Бюл. № 10, 2001 р.

(72) Патак Рам Дутта, GB, Доті Девід Джордж, GB

(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ ПЛС, GB

(56) EP-A-0188081, 23.07.1986.

EP-A-0269303, 06.1988.

EP-A-0223403, 27.05.1988.

WO-A-92/09281, 11.06.1992

(57) 1. Способ изготовления таблеток, содержащих пароксетин, надежный и приемлемый в промышленном масштабе, отличающийся тем, что он включает изготовление таблеток при отсутствии воды и без использования процесса мокрого гранулирования.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что он включает прямое сухое прессование пароксетина с последующим прессованием в таблетки или сухое гранулирование пароксетина с последующим прессованием в таблетки.

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что пароксетин смешивают с сухими наполнителями.

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что пароксетин, смешанный с сухими наполнителями, прессуют в большие слагги или ролики, уплотненные в лентовидные свивки.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что прессованный или уплотненный материал измельчают до получения сыпучего порошка и прессуют в таблетки.

6. Способ по пп. 3, 4 или 5, отличающийся тем, что наполнители выбирают из фосфата кальция, микрокристаллической целлюлозы, гликолята крахмал-натрия и стеарата магния, которые могут смешиваться в подходящих соотношениях.

7. Способ по пп. 3, 4 или 5, отличающийся тем, что в композиции отсутствует микрокристаллическая целлюлоза.

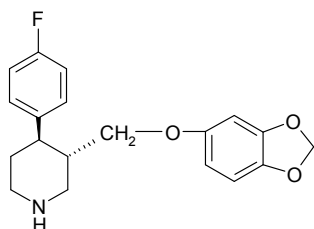
8. Способ по п. 5 отличающийся тем, что таблеткам прессованием придают пятиугольную округлую, овальную, округлую двояковыпуклую, или наклонную форму.

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что пароксетин находится в форме гидрохлорида гемигидрата.

10. Таблетка, содержащая пароксетин, отличающаяся тем, что ее изготавливают согласно способу по любому из пп. 1-9.

Настоящее изобретение относится к новым композициям и к применению этих композиций для лечения и/или предупреждения некоторых расстройств.

Патент США № 4007196 описывает некоторые соединения, обладающие антидепрессантной активностью. Одно конкретное упомянутое в этом патенте соединение известно как пароксетин и имеет следующую формулу:



Это соединение разрешено для применения человеком и продается во многих странах мира как антидепрессант.

Отмечается, что таблетки пароксетина часто приобретают розовый оттенок, что крайне нежелательно.

В настоящее время все таблетки, которые имеются в продаже, изготавливаются способом водного гранулирования. Неожиданно было обнаружено, что приготовление пароксетина в форме таблеток может быть выполнено надежно и в промышленном масштабе с помощью процесса, в котором вода отсутствует, такого как прямое прессование или сухое гранулирование.

Также неожиданно было обнаружено, что пароксетин, приготовленный в форме таблеток способом, в котором вода отсутствует, приобретает розовый оттенок с меньшей вероятностью.

(13) C2

(11) 42745

(19) UA

Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает пароксетин в форме таблеток с помощью технологического процесса, в котором отсутствует вода.

Примерами такого способа изготовления являются прямое прессование в таблетки. Настоящее изобретение, таким образом, обеспечивает композицию, содержащую прессованный прямым способом пароксетин, смешанный с сухими наполнителями, а также композицию, содержащую гранулированный сухим способом и прессованный пароксетин, смешанный с сухими наполнителями, в форме таблетки.

Необходимо принять во внимание, что термин "сухой" означает в значительной степени "сухой" по сравнению с добавлением воды в больших количествах, что прежде применялось в процессе влажного гранулирования.

Технология прямого прессования хорошо известна специалистам в области фармации. Например, пароксетин стандартным способом смешивают с сухими наполнителями и прессуют в таблетки.

Технология сухого гранулирования также хорошо известна специалистам в области фармации. Например, пароксетин стандартным способом смешивают с сухими наполнителями и прессуют в большие слагги или ролики, уплотненные в лентовидные свивки. Прессованный материал затем удобно смалывать для получения текучего порошка, который затем прессуют в таблетки.

Затем можно добавлять дополнительные наполнители, которые смешивают с текучим порошком перед прессованием в таблетки.

Примеры наполнителей включают фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, гликолят крахмал-натрия и стеарат магния, которые можно смешивать в соответствующих соотношениях.

Необходимо принять во внимание, что особенно хорошие результаты получаются, когда в рецептуре отсутствует микрокристаллическая целлюлоза, что удивительно, поскольку таблетки, не содержащие микрокристаллической целлюлозы, часто ломаются во время производства или хранения.

Смесь пароксетин/наполнитель можно прессовать в подходящую форму таблетки. Предпочтительные формы включают пятиугольную округлую, овальную, округлую двояковыпуклую или наклонную таблетку, такую, которая описана в патенте США № 4493822.

Пароксетин, включенный в вышеупомянутые таблетки, присутствует в форме гидрохлорида полугидрата, который можно приготовить согласно методике, описанной в патенте США № 4721723.

Количество пароксетина, присутствующего в вышеупомянутых таблетках, варьируется в пределах от 10 до 100 мг в пересчете на "свободное основание". Особенно предпочтительные количества включают 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг пароксетина в пересчете на "свободное основание". Особенно предпочтительные количества включают 20 мг, 30 мг и 40 мг пароксетина в пересчете на "свободное основание".

Подходящие методики приготовления пароксетина включают описанные в патентах США

№№ 4009196, 4902801, 4861893 и 5039803 и РСТ/GB 93/00721.

Как упоминалось, пароксетин особенно пригоден для лечения депрессии, а также может применяться для лечения смешанных состояний тревожности и депрессии, навязчивых компульсивных расстройств, страха, боли, ожирения, сенильной деменции, мигрени, булимии, анорексии, социальной фобии и депрессии предменструального напряжения и пубертата.

Настоящее изобретение, следовательно, обеспечивает также способ лечения или профилактики любого из вышеупомянутых нарушений, который включает в себя введение эффективного или профилактического количества пароксетина пациенту, который в этом нуждается, в форме таблетки, изготовленной способом, в котором отсутствует вода.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую пароксетин, которую изготавливают в форме таблетки способом, в котором отсутствует вода, для применения при лечении или профилактике вышеупомянутых расстройств.

Настоящее изобретение обеспечивает также применение пароксетина, изготовленного в форме таблетки способом, в котором отсутствует вода, для производства лекарственного средства для лечения или профилактики вышеупомянутых расстройств.

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение.

Пример 1

Ингредиенты	Таблетки 20 мг	Таблетки 30 мг
Пароксетина гидрохлорид полугидрат	22,67 мг	34,0 мг
Вторичный кислый фосфат кальция (ВКФК)	83,34 мг	125,0 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	50,67 мг	76,0 мг
Гликолят крахмал-натрия	8,34 мг	12,5 мг
Стеарат магния	1,67 мг	2,5 мг
Вес таблетки	166,7 мг	250,0 мг

Коммерческий источник ингредиентов:

дигидрат вторичного

кислого фосфата

кальция

Emcompress или Dital*

микрокристаллическая целлюлоза

Avicel PH 102*

гликолят крахмал-

натрия

Explotab

* торговые наименования

Способ:

1. Пропустить ВКФК через сито и отвесить нужное его количество в мешалку Planetary.

2. Добавить 30 меш пароксетин в чан.

3. Добавить 20 меш Avicel и Explotab и смешивать все порошки 10 минут.

4. Добавить стеарат магния и смешивать 5 минут.

Таблетировать в пятиугольные таблетки, используя следующие штампы:

таблетка 30 мг 9,5 мм описанная окружность;
таблетка 20 мг 8,25 мм описанная окружность.

Эти таблетки изготавливаются удовлетворительно на однопроходном штампе или ротационном прессе.

Пример 2

Ингредиенты	Таблетки		
	10 мг	20 мг	30 мг
Пароксетина гидрохлорид полугидрат	11,40 мг	22,80 мг	34,20 мг
Гликолят крахмал-натрия	2,98 мг	5,95 мг	8,93 мг
Гранулированный вторичный кислый фосфат кальция (DITAB) или Dicafos	158,88 мг	317,75 мг	476,63 мг
Стеарат магния	1,75 мг	3,50 мг	5,25 мг
Вес таблетки	175,00 мг	350,00 мг	525,00 мг

Способ:

1. Пароксетин, гликолят крахмал-натрия и дигидрат вторичного кислого фосфата кальция просеивают и смешивают в подходящей мешалке (Planetary, Cuble или High Energy Shear.).

2. Добавляют стеарат магния и прессуют в таблетки с помощью однопроходного штампа или ротационной таблеточной машины.

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

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

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