

Винахід стосується препаративних форм, які як активну речовину містять 1-циклопропіл-7-([S,S]-діазабіцикло[4.3.0]нон-8-іл)-6-фтор-1,4-дігідро-8-метоксі-4-оксо-3-хінолонкарбонової кислоти (в подальшому означену як сполука I) і/або її фармацевтично прийнятні солі і/або гідрати, які віддають активну речовину, що міститься в них, з певним режимом вивільнення.

Сполука I містить моксіфлоксацин- INN (International Non-Proprietary Name-всесвітньо відома назва, що не може бути зареєстрована як торговий знак).

Сполука I або її солі і/або гідрати являють собою новий 8-метоксіхінолон з антибактеріальною дією проти грам-позитивних та грам-негативних бактерій, набагато кращий, ніж такі від спарфлоксацину та цiproфлораксацину («Drugs of Future» 1997, 22(2): 109/113). В EP-A-0305733 та в EP-A-0550903 описано виготовлення сполуки I та її фармацевтично прийнятних солей. В EP-A-0780390 описана специфічна модифікація кристалів моногідратного гідрохлориду сполуки I.

Таблетовані форми з уповільненим та контрольованим вивільненням активної речовини, які містять антибіотики хінолонкарбонової кислоти мало відомі. Хоча в JP-A-06024959 описано оральний лікарський засіб, що містить цiproфлораксацин-гідрохлорид, та виготовлення форм, які вивільнюють активну речовину по всьому шлунково-кишковому тракту, є практично неможливим у випадку цiproфлораксацин-гідрохлориду. Причина полягає в абсорбційній здатності цiproфлораксацину в Colon (S.Harder, U.Fuhr, D.Beermann, A. H.Staib, «Ciprofloxacin absorption in different regions of the human gastrointestinal tract. Investigations with the hf-capsule», Br. J. Clin.Pharmac. 30, (1990), 35 -39). Отримані Staib'ом та Fuhr'ом на людині дані підтверджують ті дані, що були досі отримані на тваринах і свідчать, що цiproфлораксацин-гідрохлорид лише незначною мірою абсорбується з Colon. При цьому відносно більшості відомих форм цiproфлораксацину йдеться не про форми для перорального застосування. Так, в US-A-5473103 описані імплантанти, що містять цiproфлораксацин. Крім того, в US-A-5520920 описана форма офтальмологічного лікарського засобу з уповільненим вивільненням активної речовини. Для відомого антибіотику хінолонкарбонової кислоти офлораксацину також описана лише парентеральна форма, яка повністю вивільнює активну речовину приблизно протягом 3 годин (EP-A-0635272).

В EP-A-03550733 згадана можливість надання активним речовинам, що описані там, такого складу, при якому активна речовина вивільнюється уповільнено лише в одній, або, ще краще, у певній ділянці кишкового тракту. Однак бракує опису конкретних форм з уповільненим вивільненням згаданих там сполук. Конкретна таблетована форма, описана в EP-A-0350733, в прикладі 1 для наведеної там сполуки, є формою з швидкодіючим вивільненням, яка переважно вивільнює активну речовину протягом приблизно півгодини. Описані в EP-A-0780390 галенові форми гідрохлорид-моногідрату сполуки I також належать до форм з швидким вивільненням активної речовини, які, як правило, протягом півгодини вивільнюють всю активну речовину.

Однак після прийому такої швидкодіючої таблетованої форми концентрація активної речовини у крові при звичному для лікування багаторазовому застосуванні лікарської форми підлягає сильним коливанням. Наприклад, при пероральному застосуванні вищезгаданих форм з швидким вивільненням активної речовини максимальна концентрація активної речовини у крові досягається у межах 4 годин. Потім вона помітно падає до наступного прийому. Таким чином при багаторазовому прийомі таблетованих форм з швидким вивільненням активної речовини виникають сильні коливання її концентрації у крові. В деяких випадках така висока концентрація, що виникає після застосування таблетованої форми з швидким вивільненням активної речовини, є небажаною, оскільки побічні дії також можуть посилюватися. Крім того, в певних випадках бажано утримувати концентрацію активної речовини у крові на більш високому рівні протягом довшого часу.

Така лікарська форма з уповільненим вивільненням активної речовини має цілий ряд інших переваг, наприклад зменшення частоти прийомів, що приводить до кращого пристосування пацієнта. Крім того, переваги створюються і при певних інфекціях, при яких має значення ще більш довготривалий рівень активної речовини, ніж при швидкодіючих таблетках. Загалом лікарська форма з уповільненим вивільненням активної речовини відкриває широкі можливості для цілеспрямованого узгодження рівня активної речовини з окремими інфекціями та зі сприйнятливостю пацієнта.

Тому існувало бажання розробити таку лікарську форму для сполуки I та її фармацевтично прийнятних солей і /або їх гідратів, яка б відповідала вище означеним вимогам. Спочатку винахідники інтенсивно вивчали абсорбційну спроможність гідрохлориду Сполуки I (далі означеного як сполука II) і знайшли цілком несподівано, що, наприклад, на противагу вищезгаданому цiproфлораксацину, сполука II 11-абсорбується також і в глибоких ділянках кишечника (Colon, Rectum). Ця надзвичайна абсорбційна спроможність моксіфлоксацину, відмінна від антибіотиків хінолонкарбонової кислоти, взагалі вперше надає можливість для створення уповільненої форми моксіфлоксацину.

При подальших інтенсивних дослідженнях вдалося також розробити лікарські форми, які вивільнювали активну речовину протягом довшого проміжку часу по всьому шлунково-кишковому тракту, і нарешті, лікарські форми з визначеними режимами вивільнення, здатні усунути вище означені проблеми рівня техніки.

Таким чином, предметом винаходу є лікарська форма з контрольованим вивільненням активної речовини, яка включає 1-циклопропіл-7-([8,3]-2,8-діабаз[цикло[4.3.0]нон-8-іл)-6-фтор-1,4-дігідро-8-метоксі-4-оксо-3-хінолонкарбонової кислоти і/або її фармацевтично прийнятні солі і/або гідрати і яка має середній показник вивільнення між 80% за 2 години та 80% за 16 годин та початкове вивільнення менш ніж 60% активної речовини протягом перших годин процесу вивільнення.

З метою визначення початкового та середнього вивільнення згідно з винаходом лікарські форми були перевірені в «апаратурі 2» за літературним джерелом USP XXIII (The United States Pharmacopeia USP XXIII 1995, стор. 1791 -1792). Як експериментальне середовище було застосовано 900мл 0,1-молярної соляної кислоти або фосфатний буферний розчин з pH7,4. Швидкість обертання мішалки становить 50об/хв. Проби пропускають через фільтр, 8мм і визначають склад їх активної речовини. Отриману таким чином розчинену кількість активної речовини переобчислюють у вагових відсотках від застосованої кількості активної речовини.

Лікарська форма з контрольованим вивільненням активної речовини за даним винаходом має переважно середнє 80%-не вивільнення за проміжок часу від 4 до 14 годин (80% протягом 4 годин та 80% протягом 14

годин).

В ще кращому варіанті виконання лікарська форма з контрольованим вивільненням активної речовини за даним винаходом має середнє вивільнення 80% за проміжок часу між 7 год. та 13 год., а початкове вивільнення менш ніж 50% активної речовини протягом перших годин.

Лікарській формі з контрольованим вивільненням активної речовини за даним винаходом може бути надана така формула, завдяки якій відбувається відносно високе початкове вивільнення протягом першої години у обсязі 30-60% активної речовини або відносно низьке початкове вивільнення протягом першої години у обсязі 0-30% активної речовини.

В кращому варіанті лікарської форми з контрольованим вивільненням активної речовини при відносно високому початковому вивільненні між 45 та 55% активної речовини протягом першої години середня стадія вивільнення має показник 80% за проміжок часу від 8 до 12 годин.

В ще одному поліпшеному варіанті лікарська форма з контрольованим вивільненням активної речовини, яка має відносно низький показник початкового вивільнення між 0 та 20% активної речовини протягом першої години, відрізняється середнім вивільненням у обсязі 80% за проміжок часу від 8 до 12 годин.

Описані вище лікарські форми з контрольованим вивільненням активної речовини пропонуються, наприклад, у формі гранул із контрольованою дифузією. Такі гранули із контрольованою дифузією складаються, наприклад, із нейтральних гранул, на які наносять суміш активної речовини зі звичайними в'язучими та очисними речовинами, у разі потреби разом зі звичайними допоміжними речовинами та носіями, як буде зазначено нижче, і які потім отримують покриття із дифузійного лаку, що містить пом'якшувач, або вони складаються з ядра, яке містить активну речовину і має покриття із дифузійного лаку.

У ролі в'язучих та очисних речовин краще застосовувати гідроксипропілметилову целюлозу або полівінілпірролідон. Також можуть бути застосовані інші природні, синтетичні або напівсинтетичні полімери, наприклад, метилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, натрієва карбоксилметилцелюлоза, поліакрилові кислоти, полівінілові спирти або желатини.

Як дифузійний лак особливо прийнятна етилцелюлоза, яка є у продажу у вигляді водяної дисперсії під назвою Aquacoat[®] або Surelease[®]. Однак можна застосовувати також інші матеріали, такі як акрилат (евдрагіт[®]), ацетат целюлози, целюлозацетатбутират№№.

Як пом'якшувачі використовуються, наприклад, похідні фталевої кислоти (такі як діметилфталат, діетилфталат, дібутилфталат), похідні лимонної кислоти (такі як діетилбакат№№, тріацетин), жирні кислоти (гліцеромоностеарат, ацетильовані гліцериди жирних кислот, рицинова олія та інші природні олії, мігліюль), поліолі (гліцероль, 1,2- пропандіол, поліетиленгліколь з різною довжиною ланцюга). Крім того, вид та кількість пом'якшувача підібрані таким чином, що в результаті досягаються вище озачене вивільнення згідно з винаходом та необхідна стабільність гранул.

Регулювання вищеозаченого вивільнення відбувається шляхом зміни розмірів пор дифузійного лаку та їх товщини. Для регулювання розміру пор можуть бути застосовані (як пороутворювачі) такі розчинні полімери, як, наприклад, поліетиленгліколь, полівінілпірролідон, гідроксипропілметилкові целюлози, карбоксиметилкові целюлози або їх солі (кухарська сіль, хлорид калію, хлорид амонію і т. д.), сечовина, цукри (глюкоза, цукрова фруктоза, лактоза і т. д.), цукрові спирти (манніт, сорбіт, лактіол і т. д.). Частка пороутворювача відносно кількості лаку становить при цьому від 0 до 50% (r/G), краще від 0 до 25% або від 5 до 25% (r/G), причому G=маса.

Для гранул особливо важливим є застосування певного співвідношення ваги гранул з покриттям та дифузійної мембрани, а також певне співвідношення дифузійного лаку та кількості пом'якшувача.

Частина застосованого пом'якшувача під час лакування та наступного відпапу може випаровуватися. При зміні граничних умов необхідно змінювати кількість покриття дифузійного лаку згідно з винаходом. Так, наприклад, більша кількість покриття необхідна, якщо бажаний рівень вивільнення знижується, кількість пороутворювача зростає або частка пом'якшувача знижується (для деяких з них). Менша кількість покриття необхідна у тому випадку, коли бажаний рівень вивільнення знижується або частка пом'якшувача зростає (для деяких з них).

Дифузійні гранули згідно з винаходом можуть виготовлятися, наприклад, шляхом суспендування або розчинення активної речовини у воді та згущення за допомогою концентрованого розчину гідроксипропілметилової целюлози. Отримана таким чином суспензія шляхом розприскування в установці з псевдозрідженим шаром розбивається на нейтральні гранули. Потім відбувається покриття гранул дифузійною мембраною шляхом напсування, наприклад, водяної дисперсії етилової целюлози у воді, краще за все в установці з псевдозрідженим шаром, яка містить відповідний фізіологічно прийнятний пом'якшувач. Після цього гранули відпалюють при температурах від 50 до 125°C, краще при 60-110°C. При цьому більш високі температури відпапу приводять до того, що для досягнення вивільнення згідно з винаходом достатніми є більш малі кількості лакового покриття, а отримані гранули при зберіганні утримують фізичну стабільність. Товщина дифузійної мембрани, тип пом'якшувача, його кількість, розмір гранул вибрані таким чином, що забезпечується швидкість вивільнення 80% сполук I та II протягом 2-16 годин, а за першу годину віддається менш ніж 60% дози. Кількість гранул, яка відповідає денній дозі, що дорівнює, наприклад, 400мг сполуки I (у формі бетана), заповнює капсулу з твердого желатину.

Поруч з описаним способом покриття нейтральних гранул прийнятними являються також інші способи виготовлення гранул, такі як спосіб екструзії у сферонізаторі, ротаційна грануляція або агломерація в псевдозрідженому шарі.

У випадку виготовлення нейтральних гранул з покриттям одна дифузійна гранула складається з 10-50% (r/G) (G=маса) нейтральних гранул (наприклад, цукрози, зв'язуючої речовини та лимонної кислоти), краще з 10-40% (r/G) нейтральних гранул, на які наносять 10-85% (r/G) шару активної речовини, краще 30-75% (r/G), а ще краще - для високих доз активної речовини -10-30% (>400мг бетану на одну дозу) (r/G) нейтральних гранул, на які нанесені 50-85%(r/G) шару активної речовини. Шар активної речовини складається з 70-99,5%(r/G) активної речовини та 0,5-30%(r/G) зв'язуючої речовини, краще з 80-99,5%(r/G) активної речовини та

0,5-20%(г/Г) зв'язуючої речовини, а найкраще до високих доз активної речовини застосовувати співвідношення 90-99,5%(г/Г) активної речовини та 0,5-10%(г/Г) зв'язуючої речовини.

На отримані таким чином гранули наносять дифузійний лак або дифузійне покриття, краще в кількості 5-40%(г/Г), який/яке відносно кількості лаку складається з 40-90%(г/Г) плівкоутворювача (полімер, що утворює плівку, наприклад етилова целюлоза (Aquacoat або Surelease[®]), акрилати (евдрагіт[®]) целюлозоацетат, целюлозоацетатбутірат, краще 50-85%(г/Г), а ще краще 60-85%(г/Г), з пороутворювачів (розчинних полімерів, таких як поліетиленгліколь, полівінілпіролідон, гідроксипропілметиллові целюлози, карбоксиметиллові целюлози або їх солі, метилцелюлози, декстрини, мальтодекстрини, циклодекстрини, декстрини або інші розчинні сполуки, такі як солі (кухарська сіль, хлорид калію, хлорид амонію і т. д.), сечовина, цукри (глюкоза, цукроза, фруктоза, лактоза та ін.), цукрові спирти (манніт, сорбіт, лактіол і т. д.) у обсязі 0-50%(г/Г), краще 5-35%(г/Г), а найкраще 10-35%(г/Г).

Дифузійна гранула у випадку їх виготовлення з активної речовини з покриттям складається з 50-95%(г/Г) гранул активної речовини, краще з 60-95%(г/Г), особливо при високих дозах активної речовини (>400мг бетану на окрему дозу) з 70-99,5%(г/Г) гранул активної речовини. Такі гранули активної речовини складаються з 70-99,5%(г/Г) активної речовини та 0,5-30%(г/Г) зв'язуючої речовини, ще краще з 80-99,5%(г/Г) активної речовини та 0,5-20%(г/Г) зв'язуючої речовини, а найкраще для високих доз активної речовини з 90-99,5%(г/Г) та 0,5-10%(г/Г) зв'язуючої речовини, а також у випадку необхідності містять інші наповнювачі (мікрокристалічну целюлозу, термопластичний полімер, інші фармацевтично прийнятні допоміжні матеріали).

На описані гранули наносять дифузійний лак або дифузійний шар у кількості 5-50%(г/Г), який складається, відносно кількості лаку, з 40-90%(г/Г) плівкоутворювача(плівкоутворюючий полімер, наприклад етилцелюлоза (Aquacoat[®] або Surelease[®]), акрилати (евдрагіт[®]), целюлозоацетат, целюлозоацетатбутірат, краще 50-85%(г/Г), а ще краще 60-85%(г/Г), з пороутворювачів (розчинних полімерів, таких як поліетиленгліколь, полівінілпіролідон, гідроксипропілметиллові целюлози, карбоксиметиллові целюлози або їх солі, метилцелюлози, декстрини, мальтодекстрини, циклодекстрини, декстрини або інші розчинні сполуки, такі як солі (кухарська сіль, хлорид калію, хлорид амонію і т. д.), сечовина, цукри (глюкоза, цукроза, фруктоза, лактоза та ін.), цукрові спирти (манніт, сорбіт, лактіол і т. д.) у обсязі 0-50%(г/Г), краще 5-35%(г/Г), а найкраще 10-35%(г/Г).

У іншому варіанті виконання препаративної форми лікарського засобу з контрольованим вивільненням активної речовини за даним винаходом застосовані препаративні форми, які містять активну речовину у складі матриці з полімеру, що має здатність набухати у воді. Краще, коли ці препаративні форми мають вигляд таблеток.

Так звані матричні препаративні форми лікарського засобу містять 30-70ваг.%, краще 40-60ваг.% активної речовини.

Частка матриці з полімеру, що має здатність набухати у воді, становить 30-50ваг.%, краще 30-40ваг.%.

Крім того, вигідним є виготовлення згідно з винаходом лікарських форм у вигляді ерозійних таблеток. Ці таблетки відрізняються тим, що поряд зі звичними допоміжними речовинами та носіями, а також речовинами, що сприяють таблетуванню, вони містять певну кількість полімерів, що мають здатність набухати у воді та утворюють гідрогель, причому ці полімери повинні мати в'язкість не менше 15, а краще не менше 50мПа.с (визначено як 2%-ний водний розчин при 20°C).

Звичайні допоміжні речовини та носії, наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза, манніт або фосфат кальцію. Вони наявні у кількості від 0 до 50ваг.%, краще 10-40ваг.%, а найкраще 20-40ваг.%.

Звичайними допоміжними засобами для таблетування служать, наприклад, стеарат магнію, тальк або високодисперсний двоокис кремнію (Aerosil[®]). Для стеарату магнію краща кількість становить 0,5-1,5ваг.%, а для високодисперсного двоокису кремнію 0,1-0,5ваг.%.

У ролі водорозчинних полімерів, що утворюють гідрогель, краще за все застосовувати гідроксипропілову целюлозу, гідроксипропілметиллові целюлози (HPMC), метилцелюлози, карбоксиметиллові целюлози, альгірати, галактманнани, поліакрилові кислоти, поліметакрилові кислоти або сополімеризати метакрилової кислоти та метилметакрилату, гуар, агар, пектін, трагант, гумміарабік, ксантан або суміші цих субстанцій.

Особливо вигідним є застосування HPMC.

При цьому ерозійні таблетки згідно з винаходом повинні містити не менше 10ваг.% гідроксипропілметилцелюлози від маси однієї таблетки, в'язкість якої ((визначена як 2%-ний водний розчин при 20°C) становить не менш ніж 15, а краще не менш ніж 50мПа.с.

Препаративну форму лікарського засобу, яка включає активну речовину у складі матриці з полімеру, що має здатність набухати у воді, виготовляють шляхом змішування активної речовини, полімеру та відповідних допоміжних речовин і носіїв(як описано вище), а також звичних допоміжних речовин для таблетування (як описано вище), після чого формують таблетки. Крім того, можна активну речовину, полімер, що набухає у воді, та відповідні речовини-носії гранулювати у псевдозрідженому шарі. При цьому кількість та в'язкість полімеру, що набухає у воді, вибирають таким чином, що в результаті отримують таблетки з вищеописаною середньою та початковою швидкістю вивільнення. Сухий гранулят просіюють, змішують з мастильним матеріалом, наприклад, стеаратом магнію, і формують таблетки. При необхідності таблетки покривають лаком.

У іншому варіанті виконання препаративної форми лікарського засобу з контрольованим вивільненням активної речовини за даним винаходом йдеться про осмотичну систему вивільнення. Такі системи в принципі є відомими з рівня техніки, наприклад, детально описані Річардом В.Бейкером (Richard W.Baker, «Osmotic Drug Delivery: A Review of the Patent Literature», Journal of Controlled Release 35 (1995) 1-21). Препаративна форма як осмотична система вивільнення лікарського засобу складається переважно з:

а) ядра, що містить активну речовину, при необхідності гідрофільний полімерний агент для набухання та при необхідності водорозчинну речовину для індукування осмосу,

б) оболонку, що є непрониковою для води та для компонентів ядра, яке містить активну речовину,

в) отвору в оболонці б) для транспортування компонентів, які містить ядро, в навколишню рідину

людського тіла.

Така спеціальна осмотична система вивільнення лікарського засобу принципово описана у рівні техніки, наприклад в DE-A-2328409 або в US-A-385770. Відносно матеріалів оболонки варто взяти до уваги EP-A-0 277 092 та згадані там US-A-3916899 та US-A-3916899 і US-A-3977404.

Відносно придатних гідрофільних полімерних агентів набухання можна послатися, наприклад, на полімерні агенти набухання, наведені в EP-A-0277092 та в WO 96/40080. Можуть бути використані, наприклад, етиленоксидгомополімеризати (поліетиленгліколи) з різними рівнями полімеризації, відомі, зокрема, під назвою Polyox^R з молекулярною вагою від 100000 до 8000000, а також вінілпіролідон-вінілацетат-сополімеризати та інші згадані в US-A-3865108, US-A-4002173 та US-A-4207893 полімери, що набухають у воді.

Водорозчинними речовинами для індукування осмосу в принципі є всі водорозчинні речовини, застосування яких не має застережень у фармацевтиці, наприклад, про які згадано у Фармакопеї або у «Довіднику Хагера для фармацевтичної практики», 1990 -1995, вид-во Шпрінгера («Hager's Handbuch der pharmazeutischen Praxis»), а також в «Remington's Pharmaceutical Sciences» як про водорозчинні допоміжні речовини. Оскільки сполука I або її солі і/або її гідрати мають відносно високу водорозчинність (біля 24г/л) то і сама активна речовина має осмотичний ефект. Це враховано при утворенні осмотичної системи лікарського засобу. Іншими спеціальними водорозчинними речовинами є солі неорганічних або органічних кислот або не йонні органічні речовини з високою водорозчинністю, наприклад вуглеводи, такі як цукор і т.п. Виготовлення отвору в оболонці таблетки відоме саме по собі з рівня техніки і описане, наприклад, в патентах США Nr 3485770 і 3916899.

Встановлення вищеприданого середнього вивільнення і початкового вивільнення в препаративній формі лікарського засобу з контрольованим вивільненням активної речовини відбувається за допомогою підбору виду та кількості напівпроникного матеріалу, що утворює оболонку, виду та кількості наявного гідрофільного полімерного агента набухання та також наявної водорозчинної речовини для індукування осмосу.

Препаративні форми лікарського засобу згідно з винаходом з розрахунку на 1-циклопропіл-7-[(S,S)-2,8-діабазіцикло[4.3.0]нон-8-іл)-6-фтор-1,4-дігідро-8-метоксі-4-оксо-3-хінолонкарбонової кислоти, містять 200-800мг, краще 400-600мг активної речовини.

Препаративна форма лікарського засобу з контрольованим вивільненням активної речовини згідно з даним винаходом є краще за все такою формою, при якій за умови однакової дозової кількості максимальний показник рівня у крові (C_{max}) є нижчим, ніж показник C_{max} у препаративній формі лікарського засобу з швидким вивільненням, яка описана у прикладі 7 в EP-A-0780390, і при якій пік флуктуації PTF(%) є нижчим, ніж відповідний показник PTF лікарської форми за прикладом 7 в EP-A-0780390.

$$PTF = \frac{C_{\text{max}} - C_{\text{min}}}{C_{\text{av}, \tau}}$$

C_{min} - мінімальна концентрація активної речовини у крові, плазмі або сироватці

$C_{\text{av}, \tau}$ - середня стабільна концентрація, обчислена з даних концентрації в плазмі після одноразової аплікації або з першого інтервалу між дозами (τ) при багаторазовій аплікації.

Визначення PTF описане Х. Боксенбаумом в «Pharmakokinetic determinants in the design and evaluation of sustained release dosage forms», Pharm.Res., 15, 82 - 88 (1984).

Визначення показників рівня у крові відбувається шляхом, що описали Г.Стас, А.Дальгоф та Д. Кубітца (H.Stass, A. Dahlhoff, D. Kubitza « BAY 12- 8039, A new 8-Methoxy-Quinolone: First pharmacokinetic results in healthy male volunteers», Proc. Of 36th ICAAC, New Orleans, 1996, F024, crop. 104).

Приклади

Приклад для порівняння 1

(таблетки з швидким вивільненням згідно з рівнем техніки за прикладом 7 в EP-A-0780390).

Склад:

сполука I (гідрохлорид)	436,8мг
мікрокристалічна целюлоза	61,8мг
кукурудзяний крохмаль	31,8мг
кроскармелоза натрію	3,6мг
стеарат магнію	8,0мг

Таблетку виготовлена аналогічно прикладу 7 в EP-A- 0780390.

Приклад 1

(матрична таблетка)

Одна матрична таблетка має такий склад:

сполука II (гідрохлорид)	436,8мг
HPMC 90 SH 100	191,0мг
стеарат магнію	8,0мг
окис заліза	0,3мг
окис титану	2,7мг
поліетиленгліколь 4000	3,0мг
HPMC15cP	9,0мг

Сполуку II (гідрохлорид), HPMC 90 SH 100 та стеарат магнію змішують в сухому стані і пресують в таблетки. Таблетки покривають водною суспензією, що містить окис заліза, окис титану, поліетиленгліколь 4000 та HPMC.

Приклад 3

(матрична таблетка)

Одна матрична таблетка має такий склад:

сполука II (гідрохлорид)	436,8мг
HPMC15cP	334,0мг
гідрогенфосфат кальцію	334,0мг
стеарат магнію	8,2мг

окис заліза	0,45мг
окис титану	4,05мг
поліетиленгліколь 4000	4,5мг
HPMC15cP	13,5мг

Сполуку II (гідрохлорид), HPMC 15cP та гідрогенфосфат кальцію піддавали гранулюванню. Додавали стеарат магнію, і цю суміш пресували в таблетки. Таблетки покривали водною суспензією, яка містить окис заліза, окис титану, поліетиленгліколь 4000 та HPMC.

Приклад 4

(матрична таблетка)

Одна матрична таблетка має такий склад:

сполука II (гідрохлорид)	
мікронізована	436,8мг
HPMC 15cP	109,2мг
стеарат магнію	4,0мг
окис заліза	0,3мг
окис титану	2,7мг
поліетиленгліколь 4000	3,0мг
HPMC 15cP	9,0мг

Порівняння вивільнення активної речовини (отримане згідно з вищеописаним USP XXIII) з лікарської форми згідно з порівняльним прикладом 1 та прикладами 1-4 зображене на таблиці 1.

Приклад 5

(дифузійні котунці)

Для виготовлення дифузійних гранул було застосовано 436г сполуки II, 17,5г полівінілпіролідону 25, 110г гідроксипропілметилцелюлози, 18г поліетиленгліколю 4000, 220г етилцелюлози та 21г тріетилцитрату для утворення та покриття гранул у псевдозрізженому шарі. Гранулами заповнювали капсули.

Приклад 6

(осмотична система вивільнення)

724,6г сполуки II, 182,5г кухарської солі та 82,9г мікрокристалічної целюлози піддавали гранулюванню, гранулят змішували з 10г стеарату магнію, і цю суміш пресували в таблетки (формат 5,5г 9). Таблетки лакували сумішшю з целюлозоацетату, поліетиленгліколю 3350 та гліцеролу в розчині ацетону в кількості 49,8г. Потім у таблетках виконували отвори відповідним способом.

