



УКРАЇНА

(19) UA (11) 67556 (13) U
(51) МПК
A61K 31/425 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ТАБЛЕТОВАНОЇ ФОРМИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ РИЛУЗОЛУ

1

2

(21) u201109656

(22) 02.08.2011

(24) 27.02.2012

(46) 27.02.2012, Бюл.№ 4, 2012 р.

(72) БЕЗПАЛКО ЛЮДМИЛА ВАСИЛІВНА, ЩИКОВСЬКИЙ ОЛЕКСАНДР ЕДУАРДОВИЧ, КОБИЛІНСЬКА ВАЛЕНТИНА ІВАНІВНА, ШАЛАМАЙ АНАТОЛІЙ СЕВАСТІАНОВИЧ, КРУТСЬКИХ ТЕТЯНА ВАСИЛІВНА

(73) БЕЗПАЛКО ЛЮДМИЛА ВАСИЛІВНА, ЩИКОВСЬКИЙ ОЛЕКСАНДР ЕДУАРДОВИЧ

(57) 1. Спосіб виготовлення таблетованої форми лікарського засобу на основі рилузолу, що включає змішування активної речовини, взятої в терапевтично визначеній кількості, з іншими інгредієнтами до утворення сипучої таблеткової маси, таблетування таблеткової маси та покриття таблеток-ядер плівковою оболонкою, який **відрізняється** тим, що попередньо здійснюють сухе перемішування субстанції рилузол з целюлозою мікрокристалічною РН 101 у кульовому млині, а потім отриману суміш перемішують послідовно з мікрокристалічною целюлозою РН 102, кроскармелозою натрію, аеросилом та кальцієм гідрофо-

сфатом безводним до утворення однорідної сипучої таблеткової маси, яку опудрюють магнію стеаратом, при цьому всі інгредієнти беруть у наступному співвідношенні, мас. %:

2-аміно-6-трифторметокси-бензотіазол (рилзузол)	21,0-27,0
кальцію гідрофосфат безводний	20,0-40,0
целюлоза мікрокристалічна РН 101	5,0-20,0
целюлоза мікрокристалічна РН 102	5,0-30,0
натрій кроскармелоза	1,0-7,0
кремнію діоксид колоїдний безводний	0,2-3,0
магнію стеарат	0,5-2,0
плівкоутворююча суспензія Colorcon Opadry II	2,0-5,0.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що перед отриманням таблеткової маси усі компоненти просіюють, таблетування здійснюють при тиску 6-12 кН, покриття таблеток-ядер оболонкою здійснюють при тиску розпилення повітря 0,15-0,25 МПа, швидкості подачі суспензії 20-600 г/хв. та температурі в шарі таблеток 30-60 °С.

Корисна модель належить до галузі медицини і фармацевтичної промисловості та стосується способу одержання таблетованої форми лікарського засобу, що містить основну діючу речовину 2-аміно-6-(трифторметокси)бензотіазол - рилузол, яка застосовується в лікуванні бічного аміотрофічного склерозу.

Бічний аміотрофічний склероз (БАС) є хворобою моторного нейрона, яка є повільно прогресуючою, невиліковною патологією центральної нервової системи невідомої дотепер етіології, при якій відбувається дегенеративне руйнування рухових нейронів спинного мозку, стовбура й кори головного мозку та супроводжується паралічами й атрофією м'язів.

Фармакологічне вивчення препарату рилузол та дослідження його фармако-терапевтичного ефекту дозволяє вважати, що на даний час він є єдиним та раціональним лікарським засобом в

лікуванні бічного аміотрофічного синдрому, а також здатний відстрочити летальний результат залежно від важкості прогресування захворювання від кількох місяців до 5-6 років.

Фармако-кінетичні характеристики рилузолу забезпечуються завдяки високій абсорбції (90 %) та абсолютній біодоступності (60 %). C_{max} досягається протягом 60-90 хвилин та складає 173 нг/мл. Легко зв'язується з білками плазми крові (97 %) та метаболізується цитохромом Р450 з наступною глюкуронізацією. Період напіввиведення складає 9-15 годин та 90 % виводиться з сечею, причому 2/3 у вигляді глюкоронідів. Рилузол легко проникає крізь гематоенцефалітичний бар'єр [1]. Ці фармако-кінетичні властивості субстанції рилузол необхідно зберегти при одержанні таблетованої форми на його основі.

Внаслідок низької розчинності субстанції рилузол виникає проблема створення прийнятної лі-

(13) U

(11) 67556

(19) UA

карської форми, що характеризується необхідністю покращення розчинності активної субстанції та стабільним рівномірним її розподілом у кожній таблетці.

З рівня техніки відомо ряд твердих пероральних лікарських форм з субстанції рилузол, як протиконвульсивний, транквілізуючий і гіпнотичний засіб (EP 50551), при лікуванні шизофренії (EP 305276), при лікуванні розладів сну і депресії (EP 305277), при лікуванні цереброваскулярних порушень і як анестетик (EP 282971), при лікуванні травм хребта, черепа і спинномозкових травм (WO 94/13288), і як репаруючий радіаційні uszkodження агент (WO 94/15600), засіб при лікуванні хвороби Паркінсона (WO 94/15601), при лікуванні невротичних станів (WO 94/20103) і при лікуванні мітохондріальних захворювань (WO 95/19170).

Відомий також спосіб виготовлення таблетованої форми лікарського засобу на основі рилузолу, що включає змішування активної речовини, взятої в терапевтично визначеній кількості, з іншими інгредієнтами до утворення сипучої таблеткової маси, таблетування таблеткової маси та покриття таблеток-ядер плівковою оболонкою, який описаний у патенті фірми Rhone Poulenc Rorer S.A., France (EP 0558861). Основну діючу речовину рилузол в кількості 0,05 г перемішують з одним або багатьма інертними наповнювачами, наприклад крохмаль, целюлоза, сахароза, лактоза, або двоокис кремнію у потоці аргону. Можуть також входити ще і інші речовини, які не є наповнювачами, наприклад один або кілька змазуючих речовини, такі як стеарат магнію або тальк, речовини що забарвлюють та речовини, що створюють оболонку (драже) або глазур (лак).

Лікарський засіб за згаданим патентом може бути отриманий у відповідності з звичайною технологією виробництва таблеток, які містять 50 мг діючої речовини та мають наступний склад:

2-аміно-6-трифторметокси бен- зотіазол (рилзузол)	50 мг
Манітол	64 мг
Мікрокристалічна целюлоза	50 мг
Повідон, ексципієнт	12 мг
Натрієва сіль карбоксиметилк- рохмалю	16 мг
Тальк	4 мг
Магнію стеарат	2 мг
Кремнію діоксид колоїдний без- водний	2 мг
Суміш метилгідроксипропіл це- люлози, поліетиленгліколю 6000 та титану діоксиду (72:3,5:24,5) в достатній кількості для покриття плівкою 1 таблетки, вагою до	254 мг.

Проте звичайне перемішування компонентів не покращує розчинність субстанції рилузол та не дозволяє створити рівномірне розподілення основної діючої речовини в твердій лікарській формі, а перемішування компонентів у потоці аргону є достатньо складним та дорогим технологічним процесом отримання таблеток препарату.

Таким чином, в основу корисної моделі поставлена задача створення такого способу виготовлення таблетованої форми лікарського засобу на основі рилузолу, в якому шляхом послідовного виконання відповідних технологічних операцій, включаючи застосування у визначеній кількості всіх додаткових інгредієнтів відбувався їх рівномірний розподіл у кожній таблетці і тим самим забезпечувалося б отримання лікарського препарату з покращеною розчинністю активної субстанції.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі виготовлення таблетованої форми лікарського засобу на основі рилузолу, що включає змішування активної речовини, взятої в терапевтично визначеній кількості, з іншими інгредієнтами до утворення сипучої таблеткової маси, таблетування таблеткової маси та покриття таблеток-ядер плівковою оболонкою, згідно з корисною моделлю, попередньо здійснюють сухе перемішування субстанції рилузол з целюлозою мікрокристалічною PH 101 у кульовому млині, а потім отриману суміш перемішують послідовно з мікрокристалічною целюлозою PH 102, кроскармелозою натрію, аеросилом та кальцієм гідрофосфатом безводним, до утворення однорідної сипучої таблеткової маси, яку опудрюють магнію стеаратом, при цьому всі інгредієнти беруть у наступному співвідношенні, мас. %:

2-аміно-6-трифторметокси бен- зотіазол (рилзузол)	21,0-27,0
Кальцію гідрофосфат безводний	20,0-40,0
Целюлоза мікрокристалічна PH 101	5,0-20,0
Целюлоза мікрокристалічна PH 102	5,0-30,0
Натрій кроскармелоза	1,0-7,0
Кремнію діоксид колоїдний без- водний	0,2-3,0
Магнію стеарат	0,5-2,0
Плівкоутворююча суспензія Colorcon Opadry II	2,0-5,0.

Крім того, перед отриманням таблеткової маси усі компоненти просіюють, таблетування здійснюють при тиску 6-12 кН, покриття таблеток-ядер оболонкою здійснюють при тиску розпилення повітря 0,15 - 0,25 МПа, швидкості подачі суспензії 20-600 г/хв. та температурі в шарі таблеток 30-60 °С.

Перед отриманням таблеткової маси препарату здійснюють просіювання усіх компонентів для отримання більш однорідної суміші компонентів лікарського засобу, перемішування та мікроподрібнення субстанції рилузол з мікрокристалічною целюлозою PH 101 у кульовому млині сприяє покращенню розчинності субстанції рилузол та отриманню більш однорідної суміші компонентів лікарського засобу. Слід враховувати те, що при цій технологічній операції, насамперед, при частому контакті компонентів суміші відбувається їх механічно-хімічна взаємодія, яка забезпечує зазначені важливі фармацевтичні властивості препарату в цілому. При змішуванні у кульовому млині мікрокристалічна целюлоза PH 101 використовується як носій субстанції рилузолу, що знижує статистику та

запобігає злипанню субстанції рилузолу при подрібненні протягом 5-30 хвилин. Подальше перемішування таблеткової маси проводять з додаванням додаткової кількості мікрокристалічної целюлози РН 102, кроскармелози натрію, аеросилу та кальцію гідрофосфату безводного. Ці компоненти забезпечують сипкість, спресованість таблеткової маси та розпадання таблеток препарату. Кількість кальцію гідрофосфату безводного та кроскармелози натрію у складі препарату було визначено при фармацевтичній розробці, орієнтуючись на необхідну сипкість таблеткової маси та профілі розчинення зразків, отриманих у відповідності до статті ДФУ за тестом «Розчинність» у трьох середовищах [2, 3].

Доцільним є таблетування таблеткової маси при зусиллі 6-12 кН, що забезпечує такі фармацевтичні властивості препарату з покращенням розпадання та розчинення препарату.

Наведений перелік окремих послідовних стадій технологічного процесу складає основу способу одержання таблетованої форми лікарського засобу, який дозволяє досягати оптимальних параметрів розчинності субстанції рилузол та стабільно рівномірного її розподілу в кожній таблетці.

Спосіб одержання таблетованої форми лікарського засобу на основі субстанції рилузолу демонструється наступним прикладом.

Просіяні компоненти: субстанцію рилузолу в перерахунку на суху речовину - (4,10-5,26) кг та мікрокристалічну целюлозу РН 101 - (0,98 -3,91) кг, завантажують в кульовий млин. При цьому перемішування проводять протягом 5-30 хвилин. Подальше перемішування таблеткової маси проводять у змішувачі з додаванням мікрокристалічної целюлози РН 102 у кількості - (0,96-5,79) кг, кроскармелози натрію - (0,19-1,35) кг, аеросилу - (0,04-0,58) кг та кальцію гідрофосфату безводного - (3,86-7,73) кг. Перемішування для отримання гомогенної маси здійснюють протягом 10-50 хвилин. Потім проводять обпудрювання маси для таблетування магнію стеаратом в кількості - (0,10-0,39) кг. Таблетування маси проводять на роторному таблетковому пресі при зусиллі 6-12 кН. Діаметр пуансона з двоопуклою поверхнею складає 8,0 мм. Одержують таблетки-ядра з середньою масою 0,200 г. На отримані таблетки-ядра наносять плівкоутворюючу суспензію Opadry II у машині для нанесення плівкового покриття з одержанням плівкової оболонки товщиною 80-100 мкм. Нанесення плівкоутворюючої суспензії здійснюється при тиску розпилення повітря 0,10-0,25 МПа, швидкості подачі суспензії 20-600 г/хв та температурі в шарі таблеток 30-60 °С. Одержують таблетки масою 0,206 г., що містять, % мас:

2-аміно-6-трифторметоксибензотіазол (рилзуол)	21,0-27,0
Кальцію гідрофосфат безводний	20,0-40,0
Целюлоза мікрокристалічна РН 101	5,0-20,0
Целюлоза мікрокристалічна РН 102	5,0-30,0
Натрій кроскармелоза	1,0-7,0
Кремнію діоксид колоїдний безводний	0,2-3,0
Магнію стеарат	0,5-2,0
Плівкоутворююча суспензія Colorcon Opadry II	2,0-5,0.

При фармацевтичній розробці препарату рилузолу підбір складу, варіанти способів отримання окремих зразків залежно від зміни окремих технологічних операцій контролювалось за допомогою тесту порівняльного дослідження кінетики розчинення in vitro у відповідності до статті ДФУ «Розчинність» у трьох середовищах [2, 3].

На фігурах 1, 2 наведено порівняльні профілі розчинення препарату, виготовленого у відповідності з заявленою корисною моделлю та препарату Рілутек, таблетки вкриті оболонкою по 50 мг, фірми «Aventis» у фосфатному рН 6,8 та ацетатному буфері рН 4,5.

Наведеними прикладами кінетики розчинення підтверджується те, що спосіб отримання таблетованої форми лікарського засобу, що заявляється, забезпечує покращення розчинності активної речовини рилузолу, стабільний рівномірний її розподіл в кожній таблетці. За цим тестом можна було судити, що обидва препарати мають досить близьку кінетику вивільнення активної речовини рилузолу і більш надійним тестом відповідності технологій їх виготовлення може бути дослідження біоеквівалентності.

Клінічне дослідження з біоеквівалентності є порівняльним і виконувалось з застосуванням таблеток препарату, отриманих у відповідності до заявленого способу та оригінального лікарського засобу Рілутек, таблетки по 50 мг, виробництва фірми «Aventis», Франція, за участю 26 здорових добровольців обох статей у віці 18-45 років включно.

Досліджувані лікарські препарати застосовувались в однократній дозі 50 мг, введеній перорально, натще за двоперіодною перехресною схемою. Дослідження контролювалось за часом досягнення AUC_{0-t} та C_{max} , тобто, максимуму та піку концентрації лікарської речовини у плазмі крові. Дані з біоеквівалентності обох препаратів рилузолу наведено у таблиці.

Таблиця

Дослідження біоеквівалентності розробленого препарату у порівнянні з референтним препаратом Рілутек, таблетки по 50 мг (виробництва фірми «Aventis», Франція)

Препарат, що тестується: Боризол, таблетки вкриті оболонкою, по 50 мг		
Референтний препарат: Рілутек, таблетки по 50 мг (виробництва фірми «Aventis», Франція)		
Параметри	C_{\max} (нг/мл)	AUC_{0-t} (ч·нг/мл)
Препарат, що тестується (Т)	151,01	668,75
Референтний препарат (R)	138,00	630,17
Співвідношення T/R, %	109,43	106,12

Межі 90 % довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх основних фармакокінетичних параметрів C_{\max} та AUC_{0-t} були визначені та складають 91,43-119,88 % та 97,19-114,87 % відповідно.

Клінічними дослідженнями підтверджено, що таблетована форма лікарського засобу на основі субстанції рилузол, яка отримана за способом, який заявляється, за результатами аналізу фармакокінетичних характеристик

C_{\max} та AUC_{0-t} обох препаратів та за критеріями, що знаходяться у межах 80-125 % для AUC_{0-t} та C_{\max} , є біоеквівалентним до референтного препарату Рілутек, таблетки по 50 мг, виробництва фірми «Aventis», Франція, Проведені дослідження клінічної безпечності лікарського засобу на основі субстанції рилузол також показали, що отримана за способом, який заявляється, тверда лікарська форма у вигляді таблеток по 50,0 мг є зручною та безпечною для застосування.

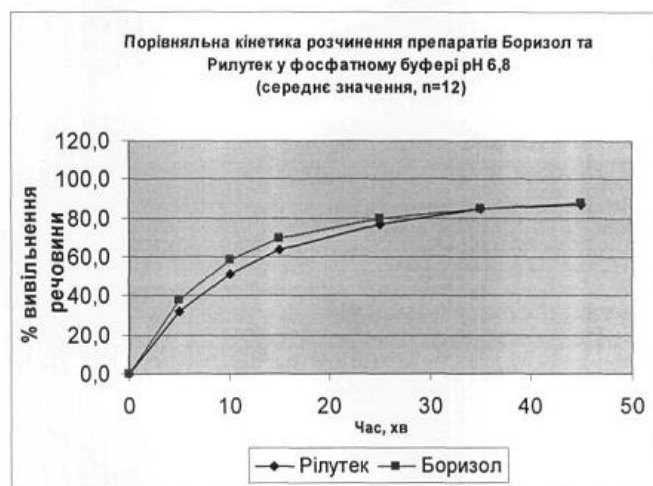
Запропонований спосіб може бути використаний у промисловому виробництві препарату шляхом прямого пресування підготовленого грануляту, який містить 50,0 мг активної речовини рилузолу, рівномірно розподіленого в об'ємі кожної таблетки з покращеною розчинністю, які повністю відповідають фармакопейним вимогам.

Джерела інформації:

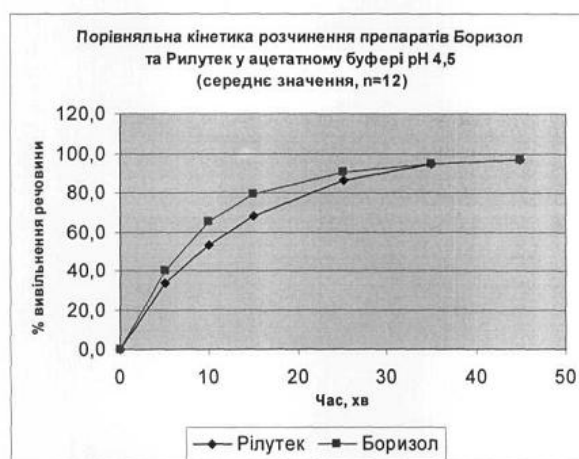
1. Компендиум 2008 - Лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. - К.: Морион, 2008. - 2270 с.

2. Державна Фармакопея України // Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - 556 с.

3. Державна Фармакопея України // Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - Доповнення 1. - 2004/- 520 с.



Фіг. 1



Фіг. 2