



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87152 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/16

A61K 9/20

A61K 31/55

A61K 31/717 (2009.01)

A61P 25/24 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ТВЕРДА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ВКЛЮЧАЄ МІРТАЗАПІН, ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) а200701546

(22) 12.07.2005

(24) 25.06.2009

(86) РСТ/ЕР2005/007552, 12.07.2005

(31) 10 2004 034 043.9

(32) 13.07.2004

(33) DE

(46) 25.06.2009, Бюл.№ 12, 2009 р.

(72) ПУНЦУН-КОЛАР АЛЕСА, SI, ТУРК УРСКА, SI, КІНЦЛ МАЙА, SI, РАЙЄР ТАДЕЯ, SI, ФЕРЛАН АНДРЕЙ, SI, ГАРТНАР БАРБАРА, SI, ЦЕРНОСА ЛІДІЯ, SI

(73) КРКА, ТОВАРНА ЗДРАВІЛ, Д.Д. НОВО МЕСТО, SI

(56) WO A1 03/103629 18.12.2003

WO A2 01/26621 19.04.2001

WO A2 01/74340 11.10.2001

(57) 1. Тверда фармацевтична композиція для перорального застосування, що містить
(А) міртазапін або його сіль, або сольват,
(Б) щонайменше одну нерозчинну у воді похідну целюлози, і

(В) щонайменше один інший ексципієнт, причому похідна целюлози вважається нерозчинною у воді, якщо 1 масова частина похідної целюлози розчиняється у більш ніж 10000 масових частинах води при температурі 20°C.

2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що похідну целюлози (Б) вибирають з етилцелюлози або метилцелюлози.

3. Композиція за п. 1 або 2, яка містить похідну целюлози (Б) у кількості від 0,01 до 25,0 мас. %.

4. Композиція за будь-яким із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що щонайменше частина компонента (А) знаходиться в контакті з похідною целюлози (Б).

5. Композиція за будь-яким із пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що іншим ексципієнтом (В) є наповнювач.

6. Композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що наповнювачем є лактоза.

7. Композиція за п. 5 або 6, яка містить 10-90 мас. % наповнювача.

8. Композиція за будь-яким із пп. 1-7, що не містить поліакрилати або поліметакрилати.

9. Композиція за будь-яким із пп. 1-8, що має форму гранул.

10. Композиція за будь-яким із пп. 1-8, що має форму таблетки, що розпушується при пероральному прийомі.

11. Композиція за п. 10, яка **відрізняється** тим, що таблетка додатково містить цукровий спирт, розпушувач або їхню комбінацію.

12. Композиція за п. 10 або 11, яка **відрізняється** тим, що цукровий спирт вибирають з маніту і сорбіту.

13. Композиція за будь-яким із пп. 10-12, яка **відрізняється** тим, що розпушувачем є кросповідон.

14. Композиція за будь-яким із пп. 10-13, що містить розпушувач у кількості від 1 до 50 мас. %.

15. Композиція за будь-яким із пп. 1-14, яка **відрізняється** тим, що похідна целюлози (Б) запобігає вивільненню компонента (А) в порожнині рота.

16. Спосіб одержання композиції за будь-яким із пп. 10-15, що включає

(1) гранулювання міртазапіну, його солі або сольвату із застосуванням розчину похідної целюлози (Б),

(2) додавання до отриманих гранул цукрового спирту, розпушувача або їхньої комбінації і

(3) пресування гранул для одержання таблеток.

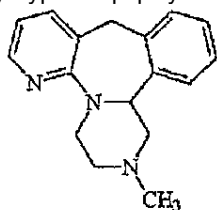
(13) C2

(11) 87152

(19) UA

Даний винахід відноситься до твердої фармацевтичної композиції для перорального застосування, що містить 2-метил-1,2,3,4,10,14β-гексагідробензо[с]піразино-[1,2а]-піrido-[3,2f]-азепін, далі названий своєю непатентованою назвою «миртазапін», і, зокрема, до такої композиції, що знаходиться у формі таблеток, що розпушуються в ротовій порожнині.

Миртазапін відомий як антидепресант і визнаний у якості норадренергічного і специфічного серотонергічного антидепресанту (NaSSA), що підсилює як норадренергічну, так і серотонергічну нейротрансмісію за допомогою антагонізму на пресинаптичних α₂-адренорецепторах, блокуючи в той же час постсинаптичні рецептори серотоніну 5-HT₂ і 5-HT₃. Миртазапін представлений наступною структурною формулою:



В області фармації в минулому починалися спроби створити фармацевтичну композицію для перорального застосування, яка б мала велику зручність застосування для пацієнта в порівнянні зі звичайними твердими лікарськими формами, такими, як капсули і таблетки. Зокрема, пацієнти дитячого і старечого віку часто мають труднощі при проковтуванні твердих лікарських форм. Крім того, загальноприйняті тверді лікарські форми не підходять для прийому, якщо в пацієнта немає доступу до води. Таким чином, композиції, що розпушуються при пероральному прийомі, являють собою альтернативу для таких пацієнтів.

Прийнята лікарська форма, що розпушується при пероральному прийомі, повинна задовольняти ряд вимог. По-перше, така форма повинна мимовільно розпушуватися в ротовій порожнині. Однак активний компонент не повинен вивільнятися з лікарської форми в порожнині рота, як у випадку сублінгвальних чи букальних лікарських засобів. Інакше активний компонент усмоктувався б уже в роті, приводячи до іншого розподілу і метаболізму компонента в організмі в порівнянні зі звичайною таблеткою, що вивільняє активний компонент у шлунково-кишковому тракті. Наслідком стало б розходження в біологічній доступності, що викликало б серйозні проблеми.

Більш того, передчасне вивільнення в роті могло б також привести до проблем через часто неприємний смак активного компоненту.

Крім того, миртазапін виявляє місцеву анестезуючу дію, що у значній мірі заподіює незручність пацієнтам, що відчувають вивільнення миртазапіну в порожнині рота. Ця обставина підкреслює необхідність у запобіганні вивільнення даної лікарської речовини в порожнині рота з відповідної лікарської форми для перорального прийому.

Для того, щоб задовольнити всім цим вимогам, лікарська форма для конкретного препарату повинна бути розроблена, зокрема, з ретельним

вибором застосовуваних ексципієнтів. Однак ексципієнти можуть створити проблему, оскільки в результаті їхнього застосування можуть бути отримані склади, що не є біоеквівалентними відповідній загальноприйнятій лікарській формі.

Фармацевтичні композиції, що розпушуються при пероральному прийомі, відомі.

WO 01/26621 розкриває таблетки, що розпушуються при пероральному прийомі і включають миртазапін, нанесений у вигляді шару на інертну серцевину. Таблетки також містять полімерний шар, що повинен запобігати вивільненню лікарської речовини в роті. Полімерний шар зроблений з гідроксипропіл целюлози, гідроксипропілметилцелюлози або акрилатів, як полімери Еудрагіт®. Однак, застосування інертної серцевини ускладнює виробничий процес і, крім того, присутність, зокрема, полімерів Еудрагіт® має недолік, що виражається в нерівній поверхні через тенденцію даних полімерів до агломерації. Більш того, присутність інертної серцевини може привести до проблеми розшарування в процесі пресування покритих часток для одержання таблеток. До того ж, застосування полімерів Еудрагіт® вимагає дуже ретельного контролю температури під час процесу нанесення шарів.

EP 0 436 252 B1 розкриває гранули, що включають миртазапін у помірно розчинній формі, такий, як основа, похідна целюлози, розчинна у воді й органічних розчинниках, така як гідроксипропілцелюлоза і гідроксипропілметилцелюлоза, а також нерозчинний у воді полімер, а саме етиленвінілацетатний полімер, ефір поліетиленгліколю і, зокрема, поліакрилат типу Еудрагіт® PC. Однак отримані гранули так і не запобігають у прийнятному ступені вивільнення миртазапіну і зв'язані з цим неприємний смак і анестезуючий ефект у ротовій порожнині.

Таким чином, існує потреба у фармацевтичній композиції миртазапіну, яка б виключала вищезгадані проблеми і, зокрема, швидко розпушувалася в ротовій порожнині без вивільнення значних кількостей активного компоненту і, отже, виключала б відчуття неприємного смаку миртазапіну. Більш того, така композиція не повинна вимагати застосування дорогих ексципієнтів, таких як інертні серцевини, і повинна виготовлятися за допомогою простого і швидкого способу.

Дані задачі несподівано вирішуються за допомогою твердої фармацевтичної композиції за п.1-15. Винахід також відноситься до способу за п.16.

Тверда фармацевтична композиція для перорального застосування за винаходом включає

А) миртазапін або його сіль або його сольват,

Б) щонайменше одну нерозчинну у воді похідну целюлози,

В) щонайменше один інший ексципієнт.

Компонент (А) композиції є миртазапіном. Миртазапін також може бути присутнім у вигляді його солі. Прикладами солей, що застосовуються, є солі приєднання неорганічної кислоти, обраної із соляної, бромистоводневої, фосфорної, азотної і сірчаної кислот, або солі приєднання органічної кислоти, обраної з оцтової, пропанової, гідроксиоцтової, щавлевої, молочної, піровиноградної, ма-

лонової, бурштинової, фумарової, яблучної, глутарової, винної, малеїнової, лимонної, цикламової, сульфонової, бензолсульфонової, памової і т.п.

Приклади прийнятних солей також описані в DE 26 14 406.

Крім того, мirtазапін може також застосовуватися у вигляді різних поліморфних або псевдополіморфних форм, таких, як сольват. Це може бути сольват з водою або органічними розчинниками, як розкрито в DE 26 14 406. Також можливе застосування мirtазапіну в безводній формі, як розкрито в EP 1225 174 і EP 1209 152, або в тонкоподрібненій формі, як описано в US 2002/0072602.

Мirtазапін також може застосовуватися у вигляді (R) або (S)-енантіомерів у високоочищеній формі, тобто володіючи енантіомерною чистотою більше ніж на 95%, переважно більше ніж на 99%, а також у формі сумішей енантіомерів у будь-якій пропорції, включаючи рацемічну суміш.

Переважно, що композиція включає мirtазапін або його сіль або сольват у кількості від 1 до 95мас.%, більш переважно від 3 до 75мас.%, найбільш переважно від 5 до 50мас.%. Для гранул особливо кращий діапазон від 24 до 32мас.%, а для таблеток - від 7,4 до 11,4мас.%.

Також переважно, що готова лікарська форма для фармацевтичної композиції за винаходом, така як гранулят або таблетка, або капсула включає від 1мг до 90мг мirtазапіну або його солі або сольвату, розрахованих як мirtазапін.

Компонент (Б) композиції являє собою щонайменше одну нерозчинну у воді похідну целюлози. Похідна целюлози вважається нерозчинною у воді, якщо 1 масова частина похідної целюлози розчиняється в більше ніж 10000 масових частинах розчинника при температурі 20°C.

Композиція, переважно включає похідну целюлози (Б) у кількості від 0,01 до 25,0мас.%, більш переважно в кількості від 0,02 до 15мас.%, найбільш переважно від 0,03 до 10мас.%. Для гранул особливо кращий діапазон від 1 до 3мас.%, а для таблеток - від 0,4 до 0,9мас.%.

Кращі такі похідні целюлози, як етилцелюлоза і метилцелюлоза. Несподівано було виявлено, що, хоча ці похідні звичайно застосовуються як агенти для забезпечення пролонгованого вивільнення діючої речовини, їхнє включення не сповільнює вивільнення мirtазапіну при кислих значеннях рН, що переважають у шлунково-кишковому тракті, але запобігає вивільненню мirtазапіну в порожнині рота. Крім того, розпушуваність і розчинення даних матеріалів набагато менше залежать від значення рН, ніж у речовин Еудрагіт®, відомих з рівня техніки.

У кращому варіанті винаходу композиція не містить поліакрилатів або поліметакрилатів, що звичайно продаються під торговою маркою Еудрагіт®. Несподівано, що, незважаючи на відсутність таких речовин у даному втіленні винаходу, удається досягати бажаних властивостей.

Крім того, переважно, щоб щонайменше частина, бажано практично вся кількість, компоненту (А) знаходилася б у контакті з похідною целюлози (Б), зокрема, була б включена в похідну целюлози

(Б). Це допомагає досягти бажаного запобігання вивільнення активного компонента (А) у роті.

Співвідношення по масі компонента (А) і компонента (Б) переважно більше ніж 3:1, зокрема, більше ніж 10:1.

Композиція також містить щонайменше один інший ексципієнт (В). Кращим ексципієнтом є наповнювач.

Переважно, щоб композиція містила наповнювач у кількості від 10 до 90мас.%, і, зокрема, від 40 до 90мас.%.

Придатні наповнювачі включають лактозу, сахарозу, крохмаль, фосфат кальцію, сульфат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, декстрати, декстрозу, фруктозу, силікатировану мікрокристалічну целюлозу. Можна також застосовувати суміші різних наповнювачів. Кращим наповнювачем є лактоза, що може бути в безводній або гідратованій формі, наприклад, моногідрат лактози. Середній розмір часток лактози звичайно знаходиться в діапазоні від 5 до 1000мкм.

Композиція за винаходом знаходиться переважно у формі гранул.

У кращому втіленні дані гранули складаються в значній мірі з компонента (А), тобто мirtазапіну, похідного целюлози (Б) і наповнювача. Таким чином, дане втілення істотно обмежує кількість необхідних ексципієнтів і є досить простим у виготовленні.

Несподівано було виявлено, що, застосовуючи мirtазапін у комбінації з нерозчинною у воді похідною целюлози (Б), можна одержати гранули, що не вимагають додаткового покриття для запобігання вивільнення мirtазапіну в роті. Це є великою перевагою, оскільки нанесення додаткового покриття вимагає включення ще однієї стадії і є тривалим за часом.

До того ж, ця проста комбінація несподівано приводить до того, що вивільнення мirtазапіну в достатньому ступені запобігається в ротовій порожнині. Перевага в запобіганні вивільнення мirtазапіну в порівнянні з лікарськими засобами, відомими з рівня техніки, показано на прикладі тесту вивільнення лікарської речовини *in vitro*, відбитого в Прикладі 3. Результати цього експерименту також представлені в Таблиці 1 і показують, що при значеннях рН, що переважають у ротовій порожнині, вивільнення мirtазапіну з гранулята за винаходом значно нижче, ніж із грануляту, отриманого відповідно до EP 0 436 252. Проте, бажано негайне вивільнення мirtазапіну при кислих значеннях рН шлункового соку досягається при застосуванні грануляту за винаходом.

Гранули можна одержати простим змішанням компоненту (А) і наповнювача на вибір і змочування розчином похідної целюлози (Б) приготовленої суміші з наступним висушуванням і просіванням до одержання гранул.

Розчин похідної целюлози може бути отриманий із застосуванням розчинників, звичайно застосовуваних у фармації. Розчинником може бути вода, органічний розчинник або їхня суміш. Переважно застосовувати суміш етанолу і води, і, зокрема, етанол застосовується як розчинник.

Великою перевагою є те, що спосіб може бути здійснений в одну стадію на устаткуванні звичай-

ного типу, такому як високошвидкісний змішувач (гранулятор) або будь-якому іншому устаткуванню звичайного типу, такому як гранулятор псевдорідкого шару.

Гранули за винаходом можна застосовувати як такі або включати в різні лікарські форми, такі, як таблетки, капсули або таблетки, що розпушуються в ротовій порожнині. Переважно, що гранули використовуються для одержання таблеток, які розпушуються в роті.

Таким чином, у ще одному кращому втіленні композиція за винаходом являє собою таблетку, що розпушується в роті.

Переважно, що така таблетка додатково включає цукровий спирт, розпушувач або їхню комбінацію.

Кращий цукровий спирт являє собою сорбіт і маніт.

Цукрові спирти й їхні суміші, які застосовуються, розкриті в WO 03/051338. Ці речовини також доступні у продажу під торговою маркою «Фармаберст», наприклад, «Фармаберст С1», «Фармаберст В1» і «Фармаберст В2» компанії Еспіай Фарма. «Фармаберст» включає маніт і сорбіт, висушені розпилюючим сушінням, і додатково може містити розпушувач, такий як кросповідон.

Переважно, що таблетка, яка розпушується при пероральному прийомі, містить розпушувач у кількості від 1 до 50%, більш переважно в кількості від 1 до 40%, і найбільш переважно в кількості від 2 до 25%. Розпушувач можна вибрати з кросповідону, низькозаміщеної гідроксипропілцелюлози, силікату кальцію, крохмалю гліколята натрію або натрію кроскармелози, або їхньої комбінації, при цьому кросповідон є найкращим розпушувачем.

Особливо кращі таблетки, що містять комбінацію маніту і сорбіту, висушених розпилювальним сушінням, і кросповідону.

Винахід також відноситься до способу одержання таблеток, що включає стадії

(1) гранулювання миртазапіну, його солі або сольовату із застосуванням розчину похідної целюлози (Б),

(2) необов'язкове додавання до отриманих гранул цукрового спирту, розпушувача або їхньої комбінації і

(3) пресування гранул (1) або суміші (2) з метою одержання таблеток.

У цьому способі можна застосовувати атмосферу інертного газу. Більш того, можливо здійснювати упакування в атмосфері інертного газу, переважно в атмосфері азоту.

Несподівано було виявлено, що при виборі вищезгаданих компонентів таблетка, що розпушується при пероральному прийомі, може бути отримана за допомогою дуже простого і швидкого способу таблетування. Дані таблетки не вимагають застосування розпушуючих агентів і розпушуються протягом менше 40 секунд, переважно менше 30 секунд.

У той же час миртазапін швидко вивільняється в кислом середовищі і всмоктується тільки зі шлунково-кишкового тракту.

Композиція за винаходом і, зокрема, таблетка може додатково містити допоміжні речовини, такі,

як змашуючі агенти, підсолоджувачи й ароматизатори.

Прикладами придатних змашуючих речовин є стеарат магнію, лаурилсульфат магнію, стеарилфумарат натрію, гідрогенізована рослинна олія, жирна кислота, поліетиленгліколь і стеаринова кислота.

Прикладами підсолоджувачів є ацесульфам К, цукралоза, алітам, аспартам, сахарин натрію, дво-заміщений гліциризінат калію, стевію і тауматин.

Ароматизаторами можуть бути натуральні або синтетичні речовини з ароматом апельсину, м'яти і т.п.

Винахід далі проілюстрований наступними прикладами.

Приклади

Приклад 1

Одержання гранул миртазапіну і похідної целюлози

Миртазапін	30мг
Лактоза	75мг
Етилцелюлоза	2,16мг.

Миртазапін і лактозу в кількостях, приведених вище, змішували протягом 3 хвилин у змішувачі з великим зрушенням. Етилцелюлозу розчиняли в 14,35мл етилового спирту (96% м/об) і розпилювали цей розчин на порошкоподібну суміш. Отриману зволожену суміш далі перемішували протягом 1,5 хвилин. Перемішану суміш далі висушували при температурі 50°C в сушарці з псевдооживленим шаром і просівали для одержання гранул з розміром часток менше 1000мкм.

Приклад 2

Одержання гранул (приклад для порівняння)

Миртазапін	24,0г
Еудрагіт® PC	80,0г
Гідроксипропілцелюлоза	8,0г
Маніт	888,0г
Усього	1000,0г.

Для порівняння повторили Приклад 2 з EP 0 436 252. Таким чином, 80,0г Еудрагіта® PC, 8,0г гідроксипропілцелюлози і 24,0г миртазапіну розчинили послідовно в 125 мілілітрах суміші з етанолу й ацетону (1:1 за об'ємом). Цей розчин наносили на 888,0г маніту й отриману суміш перемішували протягом 3 хвилин у змішувачі. Отриману масу просівали через сито 2000мкм і висушували протягом 3 годин при температурі 50°C в вакуумі до одержання гранул.

Приклад 3

Порівняння картини вивільнення за Прикладом 1 і Прикладом 2

У цьому прикладі картину вивільнення миртазапіну з гранул за Прикладом 2 порівняли з такою для гранул за винаходом з Прикладу 1.

Для даної мети провели *in vitro* тест розчинення з умовами тесту розчинення за Фармакопеею США, Апарат 2, лопастевий спосіб перемішування при швидкості 50об/хв, у 500мл фосфатного буфера при pH 7,2, подібним зі значенням pH у порожнині рота.

З Таблиці 1 можна побачити, що після 1 хвилини 11мас.% миртазапіну вивільняється з грануляту за Прикладом 2 (порівняльний), у той час як із гранулята за Прикладом 1 (винахід) вивільнилося тільки 2мас.% миртазапіну.

Таким чином, небажане вивільнення мirtазапіну з гранул за винаходом запобігається в набагато більшому ступені, ніж із гранул, відомих з рівня техніки.

Таблиця 1

Час (хв)	Середній % вивільненого мirtазапіну в in vitro тесті розчинення при pH 7,2	
	Гранули за Прикладом 1	Гранули за Прикладом 2
0	0	0
1	2	11
2	3	22
3	3	32
4	4	39
5	4	43
10	6	55
15	7	60

Пример 4

Таблетки, що розпушуються при пероральному прийомі

Гранули із Прикладу 1	107,16мг
«Фармаберст С1»	195,94мг
Ароматизатор апельсиновий	6,4мг
Аспартам	3,2мг
Стеарилфумарат натрію	6,4мг.

Гранули із Прикладу 1 змішували з вищевказаними кількостями «Фармаберст® С1», ароматизатором (апельсиновим), аспартамом і стеарилфумаратом натрію в біконічному змішувачі. Отриману суміш спресовували в таблетки із застосуванням сили пресування менше 60Н. Отримані в такий спосіб таблетки показали час розпушуваності в діапазоні від 40 до 20 секунд.

Час розпушуваності вимірювали у воді очищеній при температурі 37°C відповідно до методу, описаному в Європейській Фармакопеї, Глава 2.9.1, Тест А, стор.4683, додаток 4.8 07/2004.