



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 92077

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 9/20

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

(54) ТАБЛЕТКА, ЩО ДИСПЕРГУЄТЬСЯ У РОТІ

1

(21) a200812192
(22) 14.03.2007
(24) 27.09.2010
(86) PCT/EP2007/052388, 14.03.2007
(31) 06/02253
(32) 15.03.2006
(33) FR
(46) 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.
(72) КОРДОЛЬЯНИ ЖАН-ФРАНСУА, FR, БЕРТУ-МЬЙО ДІДЬЄ, FR
(73) ПЬЕР ФАБР МЕДИКАМЕНТ, FR
(56) WO 03/061584 A2, 31.07.2003
US 6475510 B1, 05.11.2002
FR 2858556 A1, 11.02.2005
(57) 1. Таблетка, що диспергується у роті, яка містить за вагою:
максимально 15 % низькодозової терапевтично активної речовини;
від 55 % до 70 % маніту з розміром частинок від 30 мкм до 300 мкм;
щонайменше 2 % мальтодекстрину;
від 3,5 % до 8 % натрієвроскармелози;
від 10 % до 20 % мікрокристалічної целюлози;
від 0,5 % до 1,5 % стеарату магнію; і
від 1 % до 5 % коригенту (коригентів) і підсолоджуючої речовини (підсолоджуючих речовин).
2. Таблетка, що диспергується у роті, за п. 1, де вказана таблетка містить за вагою:
від 0,5 % до 12 % низькодозової терапевтично активної речовини;
від 55 % до 70 % маніту з розміром частинок від 30 мкм до 300 мкм;
щонайменше 2 % мальтодекстрину;
від 3,5 % до 8 % натрієвроскармелози;
від 10 % до 20 % мікрокристалічної целюлози;
від 0,5 % до 1,5 % стеарату магнію; і
від 1 % до 5 % коригенту (коригентів) і підсолоджуючої речовини (підсолоджуючих речовин).
3. Таблетка, що диспергується у роті, за одним з пп. 1 або 2, де вказана таблетка містить за вагою:
від 0,5 % до 12 % низькодозової терапевтично активної речовини, вибраної серед домперидону, меквітазину, кодеїну (основи) і лопераміду гідрохлориду;
від 55 % до 70 % маніту з розміром частинок від 30 мкм до 300 мкм;
щонайменше 2 % мальтодекстрину;

2

від 3,5 % до 8 % натрієвроскармелози;
від 10 % до 20 % мікрокристалічної целюлози;
від 0,5 % до 1,5 % стеарату магнію; і
від 1 % до 5 % коригенту (коригентів) і підсолоджуючої речовини (підсолоджуючих речовин).
4. Таблетка, що диспергується у роті, за одним з пп. з 1 по 3, де вказана таблетка містить за вагою:
від 0,5 % до 12 % домперидону;
від 55 % до 70 % маніту з розміром частинок від 30 мкм до 300 мкм;
щонайменше 2 % мальтодекстрину;
від 3,5 % до 8 % натрієвроскармелози;
від 10 % до 20 % мікрокристалічної целюлози;
від 0,5 % до 1,5 % стеарату магнію; і
від 1 % до 5 % коригенту (коригентів) і підсолоджуючої речовини (підсолоджуючих речовин).
5. Таблетка, що диспергується у роті, за одним з пп. з 1 по 4, де її одержують як комбінацію внутрішньої фази, яка містить домперидон, маніт, мальтодекстрин і першу порцію натрієвроскармелози, і зовнішньої фази, яка містить другу порцію натрієвроскармелози, мікрокристалічну целюлозу, стеарат магнію, а також коригенти і підсолоджуючі речовини.
6. Таблетка, що диспергується у роті, за п. 5, де приблизно половину загальної кількості натрієвроскармелози розподіляють у внутрішній фазі і приблизно половину розподіляють в зовнішній фазі таблетки.
7. Таблетка, що диспергується у роті, за одним з пп. з 1 по 6, де мальтодекстрин має максимальне значення декстрозного еквівалента (ДЕ), яке дорівнює 15.
8. Таблетка, що диспергується у роті, за одним з пп. з 1 по 7, де мальтодекстрин має середній розмір частинок, який дорівнює приблизно 100 мкм.
9. Таблетка, що диспергується у роті, згідно з будь-яким з пп. 5 та 8, де внутрішня фаза таблетки складається з сухих гранул, які мають вміст залишкової вологи менше ніж або рівний 2 %.
10. Таблетка, що диспергується у роті, за одним з пп. з 1 по 9, де таблетка характеризується наступною відсотковою формулою складу:

домперидон	6 %
маніт	60 %
мальтодекстрин	5 %
натрієвроскармелоза	5 %

(13) C2

(11) 92077

(19) UA

мікрокристалічна целюлоза	15 %
ацесульфам калію	1 %
коригент	1 %
гліциризат амонію	1 %
стеарат магнію	1 %.

11. Таблетка, що диспергується у роті, за одним з пп. з 1 по 7 та 10, де вказана таблетка має:

- крихкість менше 0,2 %;
- час розпадання у воді при 37 °С менше 1 хв;
- руйнующе напруження 20-30 Н.

12. Спосіб виробництва таблеток відповідно до одного з пунктів з 1 по 11, який характеризується наявністю наступних послідовних етапів:

а) змішування в сухому стані низькодозової терапевтично активної речовини, маніту, мальтодекстрину і частини, переважно половинної кількості, натрійкроскармелози;

б) додавання води до одержаної таким чином суміші і компаундування;

в) розтирання одержаної в етапі (б) вологої маси за допомогою коливального гранулятора;

г) сушіння в псевдозрідженому шарі одержаних в етапі (в) гранул;

д) просіювання гранул і частини зовнішньої фази за допомогою коливального гранулятора;

е) додавання частини допоміжних речовин зовнішньої фази частково або повністю в ході етапу сушіння і/або етапу просіювання;

ж) таблетування вказаних компонентів.

13. Спосіб за п. 12, де половину кількості натрійкроскармелози вводять під час сухого змішування допоміжних речовин внутрішньої фази, а іншу половину кількості натрійкроскармелози вводять під час додавання допоміжних речовин зовнішньої фази.

14. Спосіб за одним з пп. 12 та 13, де сухе змішування (а) проводять в планетарному або лопатевому змішувачі.

15. Спосіб за одним з пп. з 12 по 14, де етап (б) полягає у додаванні очищеної води з подальшим компаундуванням.

16. Спосіб за одним з пп. з 12 по 15, де етап (в) розтирання за допомогою коливального гранулятора проводять з використанням 8-міліметрового сита.

17. Спосіб за одним з пп. з 12 по 16, де етап сушіння (г) проводять в псевдозрідженому шарі.

18. Спосіб за одним з пп. з 12 по 17, де м'ятний коригент, ацесульфам калію, гліциризат амонію і стеарат магнію додають до гранул в кінці етапу сушіння в псевдозрідженому шарі (г).

19. Спосіб за одним з пп. з 12 по 18, де натрійкроскармелозу і мікрокристалічну целюлозу додають після етапу (д) просіювання за допомогою коливального гранулятора, забезпеченого 1-міліметровим ситом.

Даний винахід стосується нової твердої композиції низькодозової терапевтично активної речовини у формі таблетки, що диспергується у роті, яка швидко розпадається в ротовій порожнині, хоча має низьку крихкість і підходящу міцність, і яка зручна для промислового виробництва.

В рамках даної патентної заявки «низькодозова терапевтично активна речовина» означає активну речовину, яка знаходиться в таблетці в кількості, яка становить найбільше 15%, переважно від 0,5% до 12% за вагою по відношенню до загальної ваги таблетки. Серед активних інгредієнтів, на які більш конкретно націлений даний винахід, як ілюстративні приклади можуть бути згадані домперидон, меквітазин, кодеїн (основа) і лоперамід-гідрохлорид. Однак винахід не обмежений цими конкретними активними інгредієнтами, але поширюється практично на всі терапевтично активні інгредієнти, які звичайно вводяться в низьких дозах.

Зокрема, домперидон традиційно застосовують для ослаблення симптомів нудоти і блювання у пацієнтів, які, особливо через схильності до шлункової відрижки, мають особливі труднощі з ковтанням традиційних твердих таблеток, які до того ж потрібно приймати з додатковою кількістю води. Ця проблема особливо гостра для дітей і більш дорослих осіб, які надають перевагу прийманню пероральних суспензій домперидону. Однак цей конкретний спосіб введення ставить інші проблеми, зокрема з дозами, коли потрібне застосування градуированих шприців, використовувати які завжди важко, особливо для введення низьких доз домперидону, наприклад одиничних доз 10мг.

Вже відомі композиції, що диспергуються у роті, які більш або менш швидко розпадаються в ротовій порожнині, але часто створюють істотні проблеми через високу крихкість і малу міцність. Для таких таблеток необхідна алюмінієва блістерна упаковка, яка ефективно захищає таблетки під час зберігання, але яка неминуче призводить до руйнування таблетки при витяганні з упаковки. Крім того, в процесі виробництва таких таблеток можуть виникнути інші труднощі, зокрема, через проблеми, пов'язані з потоком порошкоподібних сумішей, які застосовуються для одержання більш або менш сферичних гранул. Дійсно, останні можуть зазнавати істотних варіацій у формі і вазі, головним чином внаслідок явища агломерації, яке може мати місце на різних стадіях змішування порошкоподібних матеріалів.

Після того, як при розробці таблеток згідно із даним винаходом були взяті до уваги і піддані змінам велика кількість параметрів, таких як природа допоміжних речовин, їх сумісність, а також конкретні умови виробництва, заявник створив композицію, яка задовольняє всім розглянутим умовам і, більше того, яка зручна для промислового виробництва. Нарешті, додаткова перевага полягає в тому, що даний винахід робить можливим створювати форми не покритих оболонкою активних інгредієнтів.

Відповідно до даного винаходу, таблетка, що диспергується у роті, містить за вагою:

- максимально 15% низькодозової терапевтично активної речовини;
- від 55% до 70% маніту з розміром частинок від 30мкм до 300мкм;
- щонайменше 2% мальтодекстрину;

- від 3,5% до 8% натрій-кроскармелози;
- від 10% до 20% мікрокристалічної целюлози;
- від 0,5% до 1,5% стеарату магнію; і
- від 1% до 5% коригенту (коригентів) і підсолоджуючої речовини (підсолоджуючих речовин).

Згідно з іншою характеристикою даного винаходу, таблетка, що диспергується у роті, містить за вагою:

- від 0,5% до 12% низькодозової терапевтично активної речовини в низькій дозі;
- від 55% до 70% маніту з розміром частинок від 30 мкм до 300 мкм;
- щонайменше 2% мальтодекстрину;
- від 3,5% до 8% натрій-кроскармелози;
- від 10% до 20% мікрокристалічної целюлози;
- від 0,5% до 1,5% стеарату магнію; і
- від 1% до 5% коригенту (коригентів) і підсолоджуючої речовини (підсолоджуючих речовин).

Згідно з іншою характеристикою даного винаходу, таблетка, що диспергується у роті, містить за вагою:

- від 0,5% до 12% низькодозової терапевтично активної речовини, вибраної серед домперидону, меквітазину, кодеїну (основи) і лоперамід-гідрохлориду;
- від 55% до 70% маніту з розміром частинок від 30 мкм до 300 мкм;
- щонайменше 2% мальтодекстрину;
- від 3,5% до 8% натрій-кроскармелози;
- від 10% до 20% мікрокристалічної целюлози;
- від 0,5% до 1,5% стеарату магнію; і
- від 1% до 5% коригенту (коригентів) і підсолоджуючої речовини (підсолоджуючих речовин).

Згідно з іншою характеристикою даного винаходу, таблетка, що диспергується у роті, містить за вагою:

- від 0,5% до 12% домперидону;
- від 55% до 70% маніту з розміром частинок від 30 мкм до 300 мкм;
- щонайменше 2% мальтодекстрину;
- від 3,5% до 8% натрій-кроскармелози;
- від 10% до 20% мікрокристалічної целюлози;
- від 0,5% до 1,5% стеарату магнію; і
- від 1% до 5% коригенту (коригентів) і підсолоджуючої речовини (підсолоджуючих речовин).

Серед великої кількості зв'язувальних агентів, придатних а ргії в цих типах таблеток, що диспергуються у роті, загальна маса яких може варіювати від 50 мг до 600 мг, заявник вибрав для використання мальтодекстрин, при використанні якого в кількості 1% за вагою при таблетуванні виникають проблеми з роздробленням, які зникають при кількостях мальтодекстрину, які більше або дорівнюють приблизно 2% за вагою від загальної ваги таблетки, що диспергується у роті.

При сприятливому способі використання мальтодекстрин має максимальну величину декстрозного еквіваленту (ДЕ), яка дорівнює 15. Зручно, щоб мальтодекстрин, який використовується на практиці, мав середній розмір частинок приблизно 100 мкм.

Серед зв'язувальних агентів, а ргії можливих для застосування у виробництві таких таблеток, можуть бути згадані оксипропіл-метилцелюлоза, полівідон К30, гуміарабік і сахароза. Жоден із згаданих вище зв'язувальних агентів не має час роз-

щеплення менше 30 секунд, окрім сахарози, яку, однак, слід виключити, оскільки цей зв'язувальний агент, окрім своєї карієсогенної дії, дуже чутливий до оточуючої вологості.

Під час розробки рецептури було необхідно також вибрати дезагрегуючий агент. Серед можливих априорі дезагрегуючих агентів можуть бути згадані кукурудзяний крохмаль, кросповідон і кальцій-кроскармелоза. Однак ці три дезагрегуючі агенти не можуть забезпечити прийнятний час розпадання; крім того, кукурудзяний крохмаль створює проблеми, не забезпечуючи таблеткам, що одержуються, істотного розщеплення або високого ступеня крихкості. Дезагрегуючим агентом, що дав кращі результати, була натрій-кроскармелоза. Її використання в кількості від 3,5% до 8% за вагою дійсно дало задовільні часи розпадання. Так, при використанні кроскармелози в кількості 7% за вагою було встановлено, що таблетка розпадається в ротовій порожнині приблизно через 20 секунд.

За умови, що таблетка, що диспергується у роті, згідно із даним винаходом виходить після таблетування комбінації внутрішньої фази такою, що обов'язково містить низькодозову терапевтично активну речовину, маніт і мальтодекстрин, із зовнішньою фазою з додатковими допоміжними речовинами для таблетки, визнано необхідним розподілити натрій-кроскармелозу частково у внутрішній фазі, а залишок помістити у зовнішній фазі. На практиці найкращі результати для часу розпадання були одержані при розподілі приблизно половини загальної кількості натрій-кроскармелози у внутрішній фазі і приблизно половини у зовнішній фазі таблетки. Розподіляючи таким чином натрій-кроскармелозу між внутрішньою та зовнішньою фазами, дійсно одержують час розпадання приблизно 20 секунд, тоді як ваговий розподіл між двома фазами 25/75 або 75/25 призводить до часів розпадання, щонайменше удвічі більшим.

Специфічний вибір розріджувача, що використовується, також важливий для одержання хороших властивостей у значенні міцності і диспергованості. Можливі априорі розріджувачі, які були випробувані, включають лактозу, сорбіт і мікрокристалічну целюлозу. При стандартних пропорціях включення всі згадані розріджувачі дають дуже великі часи розпадання, за винятком целюлози, незручність якої пов'язана з її неприємним смаком. Крім того, якщо мікрокристалічну целюлозу використовують в дуже великій відносній кількості, виникають проблеми з виробництвом на звичайних таблетуючих установках. Саме тому лише маніт вважається придатним як розріджувач. Використання маніту з переважним середнім розміром частинок, що дорівнює приблизно 160 мкм, в кількості від приблизно 55% до приблизно 70% від загальної ваги таблетки надає таблетці хороші механічні властивості. Дійсно, було встановлено, що використання вказаного маніту у вказаній пропорції дозволяє уникнути всіх проблем, що стосуються розщеплення таблеток та їх високої крихкості.

Серед допоміжних речовин для використання у зовнішній фазі заслуговує згадування мікрокристалічна целюлоза, яку з успіхом слід використовувати.

вати в пропорції від 10% до 20% за вагою. Дійсно, використання більших кількостей, ніж приблизно 20%, порушує реологічні властивості суміші, що підлягає таблетуванню. З іншого боку, використання менших кількостей, зокрема в пропорції менше 10%, створює проблеми із розщепленням остаточно одержаної таблетки.

Відповідно до особливо корисного варіанта здійснення даного винаходу, таблетка, що диспергується у роті, має наступну відсоткову формулу складу:

домперидон	6%
маніт 60	65%
мальтодекстрин	5%
натрій-кроскармелоза	5%
мікрокристалічна целюлоза	15%
ацесульфам калію	1%
коригент	1%
гліциризат амонію	1%
стеарат магнію	1%

Даний винахід стосується також способу виробництва описаних вище таблеток, що диспергуються у роті. Один з таких способів характеризується наявністю наступних

послідовних етапів:

а) змішування в сухому стані низькодозової терапевтично активної речовини, маніту, мальтодекстрину і частини, переважно половинної кількості, натрій-кроскармелози;

б) додавання води до одержаної таким чином суміші і компаундування;

в) розтирання одержаної в етапі (б) вологої маси за допомогою коливального гранулятора;

г) сушіння в псевдозрізженому шарі одержаних в етапі (в) гранул;

д) просіювання гранул і частини зовнішньої фази за допомогою коливального гранулятора;

е) додавання в ході етапу сушіння і/або етапу просіювання частини допоміжних речовин зовнішньої фази частинами або повністю;

ж) остаточне змішування всіх матеріалів, що складають формулу; і

з) таблетування вказаних компонентів.

Зокрема, половину натрій-кроскармелози вносять до внутрішньої фази, а іншу половину вносять до зовнішньої фази.

Згідно з однією з характеристик способу, етап сухого змішування (а) проводять в барабанному або лопатевому змішувачі.

Згідно з іншою характеристикою способу, етап (б) полягає у додаванні очищеної води з подальшим компаундуванням.

Згідно з іншою характеристикою способу, етап (в) розтирання за допомогою коливального гранулятора проводять з використанням 8-міліметрового сита.

Згідно з іншою характеристикою способу, іншу частину зовнішньої фази додають в кінці етапу (г) і перед етапом (д) просіювання за допомогою коливального гранулятора.

Згідно з іншою характеристикою способу, частину зовнішньої фази додають після етапу (д) просіювання за допомогою коливального гранулятора.

Нарешті, після кінцевого етапу змішування, який призводить до одержання слизьких (змащених або зволжених) гранул, залишковий вміст

вологи контролюють і підтримують на рівні, меншому або рівному 3%.

Даний винахід буде описаний далі детальніше з точною вказівкою способу виробництва таблеток домперидону, що диспергуються у роті, згідно із даним винаходом. Цей спосіб включає декілька етапів, як вказано в прикладах.

Приклади

Приклад 1 (таблетка домперидону)

Етап 1:

У планетарний або лопатевий змішувач внести наступні сполуки:

- маніт 60
- домперидон
- мальтодекстрин
- натрій-кроскармелозу (50% загальної кількості).

Змішати.

Етап 2:

У приймач достатнього об'єму внести:

- очищену воду.

Повільно вливати очищену воду на суміш, що переміщується.

Змішувати до одержання підходящої для гранулювання маси. Етап 3:

Розтерти одержану в етапі (2) вологу масу за допомогою коливального гранулятора, забезпеченого 8-міліметровим ситом.

Зібрати розтерті гранули в резервуар псевдозрізженого шару з визначенням маси.

Етап 4:

Висушити вологі гранули в псевдозрізженому шарі до одержання вмісту залишкової вологи менше або рівного 2%.

Етап 5:

Просіяти наступну суміш за допомогою коливального гранулятора, забезпеченого 1-міліметровим ситом:

- висушені гранули
- м'ятний коригент
- ацесульфам калію
- гліциризат амонію
- рослинний стеарат магнію.

Витягнути весь матеріал, помістити в контейнер і після цього внести:

- натрій-кроскармелозу (50% загальної кількості)

- мікрокристалічну целюлозу.

Етап 6:

Змішати одержану в етапі (5) остаточну суміш за допомогою поворотного змішувача.

Етап 7:

Таблетувати зволожені гранули в ротаційному ударному пресі.

Визначити наступні технічні характеристики:

- середню вагу та однорідність ваги
- товщину таблеток
- крихкість: < 2%
- час розпадання у воді при 37°C: менше 1 хв.
- руйнующе напруження: в середньому 20-30 Н
- одиничну вагу: 170мг.

Такі таблетки відповідно до даного винаходу мають наступні властивості:

- крихкість менше 0,2%
- час розпадання у воді при 37°C менше 1 хв.
- руйнующе напруження 20-30 Н.

При здійсненні такого, як описаний вище, способу виробництва таблеток домперидону, що диспергуються у роті, можуть бути одержані також таблетки, які мають необхідні характеристики міцності.

Приклад 2: Таблетки, що містять меквітазин
 Приклад 3: Таблетки, що містять кодеїн ("основу")
 Приклад 4: Таблетки, що містять лоперамід солянокислий

	Приклад 2	Приклад 3	Приклад 4
	меквітазин	кодеїн (основа)	Лоперамід HCl
	10 мг	18,83 мг	2 мг
Маніт	110,2 мг	101,32 мг	118,2 мг
Мальто декстрин	5,0 мг	4,4 мг	6,4 мг
Натрій-кроскармелоза	12 мг	12 мг	12 мг
Мікрокристаліч. целюлоза	18,4 мг	21 мг	17 мг
М'ятний коригент	4,5 мг	4,5 мг	4,5 мг
Ацесульфам калію	3 мг	3 мг	3 мг
Гліциризат амонію	0,5 мг	0,5 мг	0,5 мг
Рослинний стеарат магнію	1,4 мг	1,4 мг	1,4 мг
Очищена вода	квантум сатіс	квантум сатіс	квантум сатіс
Середня міцність (Н)	23 Н	30 Н	34 Н
Середній час розпадання (с)	20 с	30 с	40 с
Крихкість (%) за 100 обертів	0,14%	0,06%	0,05%