



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 60364

(13) C2

(51) 7 A61K31/47,9/16

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

(54) ТВЕРДА ЛІКАРСЬКА ФОРМА ГАТОФЛОКСАЦИНУ МУЛЬТИФАЗНОЇ СТРУКТУРИ ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ І СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 2000126915

(22) 29 04 1999

(24) 15 10 2003

(86) PCT/EP99/02893, 29 04 1999

(31) 198 20 801 4

(32) 09 05 1998

(33) DE

(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р.

(72) Бартоломеус Іоханнес Хайнріх, DE, Бетцінг  
Юрген, DE

(73) ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ, DE

(56) US A 5436253 25 07 1995

EP A 0230295 29 07 1985

(57) 1 Тверда лікарська форма мультифазної структури для орального застосування, яка містить гатифлоксацин або його фармацевтично прийнятні солі або пдрати і допоміжні речовини з групи, що включає наповнювачі, зв'язуючі, лубриканти, дезінтеграційні добавки і їх суміші, яка відрізняється тим, що внутрішня фаза містить активний інгредієнт гатифлоксацин або його фармацевтично прийнятні солі або пдрати разом з допоміжними речовинами з групи, що включає зв'язуючі, наповнювачі, дезінтеграційні добавки і їх суміші, а зовнішня фаза містить щонайменше одну дезінтеграційну добавку і додаткові допоміжні речовини з групи, що включає щонайменше один лубрикант, можливо, наповнювачі і/або, можливо, зв'язуючі.

2 Лікарська форма за п. 1, яка відрізняється тим, що вміст гатифлоксацину або його фармацевтично прийнятних солей або пдратів складає від 20 % ваг до 80 % ваг від загальної ваги твердої оральної лікарської форми.

3 Лікарська форма за п. 1, яка відрізняється тим, що вміст гатифлоксацину або його фармацевтично прийнятних солей або пдратів переважно складає від 50 % ваг до 80 % ваг від загальної ваги твердої оральної лікарської форми.

4 Лікарська форма за п. 1, яка відрізняється тим, що вміст зовнішньої фази складає щонайменше 3 % ваг від загальної ваги твердої оральної лікарської форми.

5 Лікарська форма за п. 1, яка відрізняється тим, що вона містить наповнювачі з групи, що включає лактозу, крохмаль, гідроортофосфат кальцію, мік-

рокристалічну целюлозу, манітол, декстрозу або їх суміші.

6 Лікарська форма за п. 1, яка відрізняється тим, що вона містить зв'язуючі з групи, що включає гідроксипропілметилцелюлози, полівінілпіролідони, гідроксипропілцелюлози, крохмальний гель і їх суміші.

7 Лікарська форма за п. 1, яка відрізняється тим, що вона містить дезінтеграційні добавки з групи, що включає гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення, кросповідони, кроскармелози, крохмаль, пектини, альбінати, поверхнево-активні речовини або їх суміші.

8 Лікарська форма за п. 1, яка відрізняється тим, що вона містить лубриканти з групи, що включає стеарат магнію, стеаринову кислоту, стеарат кальцію, жирні спирти і їх суміші.

9 Спосіб одержання твердої лікарської форми мультифазної структури для орального застосування, яка містить гатифлоксацин або його фармацевтично прийнятні солі або пдрати як активний інгредієнт і допоміжні речовини з групи, що включає зв'язуючі, лубриканти, наповнювачі, дезінтеграційні добавки і їх суміші, який відрізняється тим, що внутрішню фазу, що містить гатифлоксацин, його фармацевтично прийнятні солі або пдрати і допоміжні речовини з групи, яка включає наповнювачі, зв'язуючі, дезінтеграційні добавки і їх суміші, перетворюють в гранули протягом від 0,5 до 20 хвилин в присутності 20-80 % ваг гранулюючої рідини від загальної ваги використовуваних компонентів внутрішньої фази, гранули висушують і просівають, отриману внутрішню фазу змішують з щонайменше однією дезінтеграційною добавкою і додатковими допоміжними речовинами з групи, що включає щонайменше один лубрикант, можливо, зв'язуючі і/або, можливо, наповнювачі, для одержання зовнішньої фази, і перетворюють в тверду лікарську форму.

10 Спосіб за п. 9, який відрізняється тим, що внутрішню фазу твердої лікарської форми переважно отримують протягом 0,5-10 хвилин в присутності 20-70 % ваг гранулюючої рідини від загальної ваги використовуваних компонентів внутрішньої фази.

(13) C2

(11) 60364

(19) UA

11 Спосіб за п 9 або 10, який відрізняється тим, що внутрішню фазу твердої лікарської форми переважно отримують протягом 1-7 хвилин в присут-

ності 20-60 % ваг гранулюючої рідини від загальної ваги використовуваних компонентів внутрішньої фази

Винахід відноситься до оральних лікарських форм з часом дезінтеграції і вивільнення активного інгредієнта гатифлоксацину (1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-8-метокси-7-(3-метилпіперазин-1-муп)-4-оксохінолін-3-карбонової кислоти), що відтворюється, або його фармацевтично прийнятних солей або пдратів, а також до способу їх отримання

Препарати у вигляді твердих одиничних лікарських форм, наприклад, таблеток, отримують шляхом пресування. Таблетки являють собою найбільш поширені і найбільш важливі тверді лікарські форми в медичній практиці. Прикладами можуть служити під'язикові таблетки, ковтальні таблетки, таблетки для букального застосування, шипучі таблетки, очні таблетки, швидкодіючі таблетки або таблетки з оболонкою, їх отримують пресуванням з тонкоподрібнених кристалічних, порошкоподібних або гранульованих ліків, як правило, з додаванням допоміжних речовин

Фізичні і хімічні властивості окремих активних інгредієнтів грають вирішальну роль для процесу приготування таблеток. Серед них можуть бути згадані щільність, вологовміст, кристалічна форма, структура поверхні, розмір часток, розчинність, текучість, гігроскопічність і рівень якості даного активного інгредієнта. Зокрема, вологовміст, розмір часток, кристалічна форма і розчинність існуючих активних інгредієнтів великою мірою впливають на процес приготування таблеток високої фармацевтичної якості (D Chulia, M Deleuil, Powder Technology and Pharmaceutical Process, 1994)

Таблетки отримують шляхом пресування порошків або гранул. Під гранулюванням мають на увазі перетворення дрібних часток порошку в більш великі агломерати. Таблетки, отримані з гранул, часто мають більш високу механічну міцність, ніж таблетки, отримані пресуванням порошку. Це зумовлене нерівномірною і грубою поверхнею гранул, вони мають великі контактні поверхні, що спричиняє збільшення сил зчеплення. У разі вологого гранулювання гранули отримують з початкових часток при використанні рідини. Рідина, яка може бути вибрана з групи, що включає воду, спирти, а також полярні або неполярні вуглеводневі сполуки, звичайно також містить так звані зв'язуючі, наприклад, полівінілпіролідон, пептизований крохмаль або гідроксипропілцелюлозу

Якщо таблетки складаються з гранул, то для цього типу препаратів існує відмінність між внутрішньою фазою і щонайменше однією зовнішньою фазою

Внутрішня фаза включає головним чином активний інгредієнт і інші, допоміжні речовини. Цю частину гранулюють вологим або сухим способом і називають внутрішньою фазою кінцевої відпресо-

ваної таблетки. У способі вологого гранулювання до суміші речовин додають певну кількість рідини і всю масу гранулюють. Інгредієнти так званої зовнішньої фази являють собою допоміжні речовини, дезінтеграційні добавки, лубриканти і/або наповнювачі. Обидві фази змішують і потім пресують в тверду лікарську форму

Час дезінтеграції таблеток і відповідного вивільнення активного інгредієнта є важливим показником біоаккумуляції в тілі людини

Дезінтеграція таблеток є тестовою методикою для складання висновку про конкретну лікарську форму. Для визначення дезінтеграції таблетки її вміщують в апарат, основна частина якого звичайно складається з жорсткої рами з перфорованим дном, що містить, наприклад, 6 циліндричних скляних пробірок певного розміру. Кожна пробірка може бути забезпечена диском з прозорої пластмаси або подібних матеріалів, який містить спеціальні отвори і V-подібні вирізи. Пробірки утримуються у вертикальному положенні нижньою і верхньою пластинами, які можуть бути виконані з пластмаси. Знизу є дрітчаста сітка з неіржавіючої сталі з розміром комірки 2 мм. Апарат рівномірно переміщується вгору і вниз 28-30 разів у хвилину за допомогою мотора. Апарат підвищений в посудині, що містить відповідну рідину. Кількість рідини, що знаходиться в посудині, повинна бути такою, щоб дрітчаста сітка залишалася зануреною в рідину в самій високій точці переміщення і знаходилася вище за дно посудини в самій низькій точці переміщення, а шийки пробірок залишалися над поверхнею рідини. Рідина повинна підтримуватися при температурі 36-38°C. Тест вважається успішним, якщо дезінтеграція відбувається після закінчення певного проміжку часу (European Pharmacopoeia, Ph. Eur.). Приклади відповідно для використання рідкого середовища включають воду або штучний дигестивний сік при даній температурі (European Pharmacopoeia, Ph. Eur.)

Дослідження по вивільненню активного інгредієнта використовують для визначення швидкості розчинення активних інгредієнтів з твердих оральних лікарських форм, таких як таблетки або капсули, оскільки тільки розчинені ліки зможуть бути абсорбовані в шлунково-кишковому тракті. Ці дослідження проводять в умовах *in vitro*, наприклад, у воді, у штучному дигестивному соку з pH, наприклад, 1,2 або у штучному дигестивному соку з pH, наприклад, 6,8, при температурі 37°C, протягом певного періоду часу (European Pharmacopoeia, Ph. Eur.). Для цього використовують апарати з поплатевої мішалкою або обертальним кошиком. Обидва ці апарати складаються з посудини, мішалки і термостатуємої бані. Посудина закрита флакцевою кришкою для запобігання випаровуванню

тестової рідини. Є отвір для відбору проб, так що час від часу може бути визначена концентрація піків.

Препарати твердих лікарських форм з активним інгредієнтом гатифлоксацином або його фармацевтичне прийнятними солями або гідратами вже були описані в ЕР-В 0 230 295. Було виявлено, що важко гарантувати відтворюваність періодів дезінтеграції і вивільнення активного інгредієнта з відомих таблетованих препаратів (пор. Табл. 1, Приклади 1-4) періоди дезінтеграції цих твердих препаратів варіюються в діапазоні від 3 хвилин до 600 хвилин.

Задача даного винаходу складається в створенні твердих лікарських форм, що мають періоди дезінтеграції і вивільнення активного інгредієнта, що відтворюються і що містять як активний інгредієнт гатифлоксацин або його фармацевтично прийнятні солі або гідрати, разом з допоміжними речовинами, а також спосіб отримання.

Було виявлено, що вимогам, пред'явленим до лікарських форм, що відтворюються, з періодом дезінтеграції і вивільнення активного інгредієнта, які містять гатифлоксацин (1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-8-метокси-7-(3-метилпіперазин-1-мул)-4-оксохінолін-3-карбонову кислоту) або його фармацевтично прийнятні солі або гідрати як активний інгредієнт, задовольняють тверді лікарські форми по винаходу, які отримані шляхом гранулювання і мають внутрішню фазу і щонайменше одну зовнішню фазу.

Відповідно до цього, винахід пропонує тверду лікарську форму мультифазної структури для орального застосування, яка складається з внутрішньої фази, що включає активний інгредієнт гатифлоксацин (1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-8-метокси-7-(3-метилпіперазин-1-мул)-4-оксохінолін-3-карбонову кислоту) або його фармацевтичне прийнятні солі або гідрати і допоміжні речовини з групи, що включає наповнювачі, зв'язуючі, дезінтеграційні добавки і їх суміші, і щонайменше одну зовнішню фазу, що містить абсолют з щонайменше однієї дезінтеграційної добавки і додаткових допоміжних речовин з групи, що включає щонайменше один лубрикант, можливо, наповнювачі і/або, можливо, зв'язуючі.

Прикладами твердих лікарських форм можуть служити пігули, капсули, таблетки або таблетки з покриттям. Переважною твердою лікарською формою є таблетки.

Гранули, отримані з активного інгредієнта гатифлоксацину або його фармацевтичне прийнятних солей або гідратів і допоміжних речовин, утворюють внутрішню фазу. Фармацевтичні допоміжні речовини, що використовуються для внутрішньої фази, вибирають з групи, що включає наповнювачі, зв'язуючі, дезінтеграційні добавки і їх суміші.

Не відомі тверді препарати активного інгредієнта гатифлоксацину або його фармацевтичне прийнятних солей або гідратів, повна дезінтеграція яких відбувається за період 6-30 хвилин при одночасному вивільненні більше за 80% активного інгредієнта за цей період.

Вміст гатифлоксацину або його фармацевтичне прийнятних солей або гідратів знаходиться в діапазоні від 20% ваг до 80% ваг від загальної

ваги твердої оральної лікарської форми. Переважний діапазон складає від 50% ваг до 80% ваг від загальної ваги твердої оральної лікарської форми.

Термін «наповнювачі» включає, крім іншого, лактозу, крохмаль, гідроортофосфат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, декстрозу, манітол або їх суміші.

Відповідними зв'язуючими є гідроксипропілметилцелюлози, полівінілпіролідони, гідроксипропілцелюлози, крохмальний гель або їх суміші.

У рамках даного винаходу група дезінтеграційних добавок включає гідроксипропілцелюлози з низькою мірою заміщення, кросповідони, кроскармелози, крохмаль, пектини, альбуміни, поверхнево-активні речовини або їх суміші. Найбільш переважною є целюлоза з групи, що включає мікрокристалічні целюлози, гідроксипропілцелюлози, гідроксипропілцелюлози з низькою мірою заміщення і їх суміші.

Фармацевтичні допоміжні речовини з групи, що включає абсолют з щонайменше однієї дезінтеграційної добавки, щонайменше одного лубриканта, можливо, зв'язуючі і/або, можливо, наповнювачі, використовують як складові зовнішньої фази.

Як приклади лубрикантів, що використовуються в зовнішній фазі, можна указати стеарат магнію, стеаринова кислота, стеарат кальцію, жирні спирти або їх суміші. Переважним є використання в зовнішній фазі абсолюту з щонайменше однією дезінтеграційною добавкою і додаткових допоміжних речовин з групи, що включає щонайменше один лубрикант, можливо, зв'язуючі і/або, можливо, наповнювачі.

Винахід також надає спосіб отримання твердих мультифазних лікарських форм для орального застосування, які містять гатифлоксацин або його фармацевтичне прийнятні солі або гідрати як активний інгредієнт і допоміжні речовини з групи, що включає зв'язуючі, лубриканти, наповнювачі і/або дезінтеграційні добавки. Внутрішня фаза складається з гатифлоксацину, його фармацевтичне прийнятних солей або гідратів і допоміжних речовин з групи, що включає зв'язуючі, наповнювачі і/або дезінтеграційні добавки і їх суміші, які перетворюють в гранули за період від 0,5 до 20 хвилин в змішувальному апараті, вибраному з групи, що включає змішувачі і пластикатори, при швидкості обертання від 20 до 500 об/хв, в присутності 20 - 80% ваг гранулюючої рідини від загальної ваги компонентів внутрішньої фази. Гранули потім висушують, просівають, змішують з допоміжними речовинами щонайменше однієї зовнішньої фази, що включає абсолют з щонайменше однієї дезінтеграційної добавки і додаткові допоміжні речовини з групи, що включає щонайменше один лубрикант, можливо, зв'язуючі і/або, можливо, наповнювачі, які не були введені у внутрішню фазу, і перетворюють в тверду лікарську форму. Переважною лікарською формою є таблетка.

Переважаючим способом є такий, по якому для внутрішньої фази твердої лікарської форми використовують від 20% ваг до 70% ваг гранулюючої рідини від загальної ваги компонентів внутрішньої фази, швидкість змішувача складає від 20 до 450 об/хв, а час гранулювання дорівнює 1-7 хвилин.

нам

Відмінної властивістю таблеток, що отримуються з гранул способом по винаходу, є те, що вони містять мінімум 3% ваг і максимум 20% ваг однієї або більше зовнішніх фаз, що включають щонайменше один пубрикант, щонайменше одну дезінтеграційну добавку, можливо, зв'язуючі і/або, можливо, наповнювачі. Переважним є вміст більше за 5% ваги.

Змішувальні апарати, що використовуються для даного способу, належать до групи, що включає змішувачі і пластикатори. Прикладами можуть служити мішалки з лемішними лопатями або більш малогабаритні мішалки і пластикатори від Lodige, Niro-Fielder або Baker-Perkins.

Періоди дезінтеграції в Прикладах 1-6 варіюються в діапазоні від 3 хвилин до 10 годин, як показано в Табл. 1. На відміну від цього, періоди дезінтеграції лікарських форм в Прикладах 5-12 лежать в діапазоні від 6,5 хвилин до 25 хвилин, як показано в Табл. 2, що дозволяє гарантувати відтворюваність і терапевтичну надійність.

Таблиця 1

Приклад	Твердість, (Н)	Період дезінтеграції спресованого продукту (хв)
1	140-150	~600,0
2	140-150	3,0
3	140-150	180,0
4	140-150	6,0
5	140-150	150,0
6	140-150	146,0

Криві вивільнення для Прикладів 1-4 мають дуже різні профілі вивільнення активного інгредієнта. На кривих вивільнення Прикладів 1 і 3 лише близько 50% активного інгредієнта вивільняється за першу годину. З іншого боку, Приклади 2 і 4 показують повне вивільнення активного інгредієнта, незважаючи на той факт, що спресований продукт має той же склад і включає ті ж компоненти. Відтворюваність вивільнення активного інгредієнта з відомих композицій не гарантується, внаслідок чого є можливість низького рівня вивільнення в тілі людини протягом небажано довгого періоду часу.

Таблиця 2

Приклад	Твердість, (Н)	Період дезінтеграції спресованого продукту (хв)
7	140-150	6,5
8	140-150	8,8
9	140-150	7,5
10	140-150	16,5
11	140-150	9,5
12	140-150	18,5
13	140-150	20,5
14	140-150	25,0

Лікарські форми в Прикладах 7-14 по винаходу

дезінтегрують повністю за період в діапазоні від 6,5 хвилин до 25 хвилин. Якщо проаналізувати профіль вивільнення, то спостерігалася вивільнення мінімум 80% активного інгредієнта протягом перших 30 хвилин, а повне вивільнення активного інгредієнта спостерігалася через 60 хвилин.

Тверда лікарська форма по винаходу забезпечує, згідно з умовами фармацевтичної технології періоди дезінтеграції і вивільнення активного інгредієнта, що не відтворюються до цього часу, і, отже, гарантує терапевтичну надійність.

Приклади

Гранулювання виконували у високошвидкісному змішувачі Lodige FM-5, а таблетки отримували за допомогою ексцентрикового пресу Fette. Розмір замісу становив 800г в кожному випадку.

Скорочення «хв» означає хвилини. Скорочення «об/хв» означає оберти в хвилину.

Приклад 1

110,47г мікрокристалічної целюлози і 81г L-HPC (гідроксипропілцелюлоза) просіяли через сито 0,8мм і потім дві речовини змішали з 586,13г гатифлоксацину (вологовміст 7,87% вагу) у високошвидкісному змішувачі протягом 5 хвилин. Суміш гранулювали з 700мл водного розчину гідроксипропілцелюлози протягом 5 хвилин при швидкості лопатей мішалки 385 об/хв. Вологі гранули потім просіяли через сито 3мм і просушили при 50°C протягом ~17 годин. Після того як висушені гранули були знов просіяні, додали 16,20г стеарату магнію і з суміші пресували таблетки з твердістю від 140 до 150 Н.

Приклад 2

110,47г мікрокристалічної целюлози і 81г L-HPC просіяли через сито 0,8мм і потім дві речовини змішали з 586,13 г гатифлоксацину (вологовміст 7,87% вагу) у високошвидкісному змішувачі протягом 5 хвилин. Суміш гранулювали з 500мл водного розчину гідроксипропілцелюлози протягом 1 хвилини при швидкості лопатей мішалки 215 об/хв. Вологі гранули потім просіяли через сито 3 мм і просушили при 50°C протягом ~17 годин. Після того як висушені гранули знов були просіяні, додали 16,20г стеарату магнію і з суміші пресували таблетки з твердістю від 140 до 150Н.

Приклад 3

110,47г мікрокристалічної целюлози і 81г L-HPC просіяли через сито 0,8мм і потім дві речовини змішали з 586,13г гатифлоксацину (вологовміст 7,87% вагу) у високошвидкісному змішувачі протягом 5 хвилин. Суміш гранулювали з 700мл водного розчину гідроксипропілцелюлози протягом 5 хвилин при швидкості лопатей мішалки 215 об/хв. Вологі гранули потім просіяли через сито 3мм і просушили при 50°C протягом ~17 годин. Після того як висушені гранули знов були просіяні, додали 16,20г стеарату магнію і з суміші пресували таблетки з твердістю від 140 до 150Н.

Приклад 4

110,47г мікрокристалічної\* целюлози і 81г L-HPC просіяли через сито 0,8мм і потім дві речовини змішали з 586,13г гатифлоксацину (вологовміст 7,87% вагу) у високошвидкісному змішувачі протягом 5 хвилин. Суміш гранулювали з 500мл водного розчину гідроксипропілцелюлози протягом 1 хвилини при швидкості лопатей мішалки 385об/хв.



## Приклад 14

102,668г мікрокристалічної целюлози і 40,50г L-HPC просіяти через сито 0,8мм і потім дві речовини змішати з 582,53г гатифлоксацину (вологівміст 7,30% вагу) у високошвидкісному змішувачі протягом 5 хвилин. Суміш гранулювали з 400мл водного розчину гідроксипропілцелюлози (16, 20г)

протягом 5 хв при швидкості лопатей мішалки 385об/хв. Вологі гранули потім просіяти через сито 3мм і просушили при 50°C протягом ~17 годин. Після того як висушені гранули знов були просіяні, додали 11,408 г мікрокристалічної целюлози, 40,50г L-HPC і 16,20г стеарату магнію. Гранули пресували в таблетки з твердістю від 140 до 150Н.