



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 87692

(13) C2

(51) МПК (2009)
A61K 31/519
A61K 9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ РИСПЕРИДОН І РОЗПУШУЄТЬСЯ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМУ ПРИЙОМІ

1

2

(21) а200700399

(22) 14.06.2005

(24) 10.08.2009

(86) РСТ/ЕР2005/006375, 14.06.2005

(31) 10 2004 028 940.9

(32) 15.06.2004

(33) DE

(46) 10.08.2009, Бюл.№ 15, 2009 р.

(72) КРОШЕЛЬЙ ВЕСНА, SI, РАЙЕР ТАДЕЯ, SI,
РАНГУС МАРИЯ, SI, ГУШТИН ЙОЖИЦА, SI

(73) КРКА, ТОВАРНА ЗДРАВІЛ, Д.Д. НОВО МЕС-
ТО, SI

(56) WO 9748383 A

WO 2004091585 A

EP 1323417 A

(57) 1. Фармацевтична композиція, що розпушу-
ється при пероральному прийомі, яка містить:

(а) рисперидон або його сіль або сольват,

(б) поліметакрилат,

(в) цукровий спирт і

(г) розпушувач, що містить (і) зшитий полівінілпі-
ролідон і (ii) низькозаміщену гідроксипропілцелю-
лозу.

2. Композиція за п. 1, де поліметакрилат (б) являє
собою полімер або співполімер на основі щонай-
менше одного з диметиламіноетилметакрилатів,
метакрилової кислоти й ефірів метакрилової кис-
лоти.

3. Композиція за п. 1 або 2, де поліметакрилат (б)
являє собою співполімер метакрилової кислоти
або співполімер диметиламіноетилметакрилатів і
ефірів метакрилової кислоти.

4. Композиція за будь-яким із пп. 1-3, де цукровий
спирт (в) вибраний із сорбіту або маніту.

5. Композиція за будь-яким із пп. 1-4, де низькоза-
міщена гідроксипропілцелюлоза має вміст гідро-
киспропільних груп від 7,0 до 12,9 мас. %.

6. Композиція за будь-яким із пп. 1-5, де розпушу-
вач (г) також містить додатковий розпушувач, виб-
раний із (iii) силікату кальцію, крохмалю, гліколяту
натрію або натрію кроскармелози.

7. Композиція за будь-яким із пп. 1-6, що містить
(а) від 0,05 до 4,0 мас. % рисперидону або його
солі або сольват.

8. Композиція за будь-яким із пп. 1-7, що містить
(б) від 0,1 до 20,0 мас. % поліметакрилату.

9. Композиція за будь-яким із пп. 1-8, що містить
(в) від 30,0 до 90,0 мас. % цукрового спирту.

10. Композиція за будь-яким із пп. 1-9, що містить
(г) від 5,0 до 50,0 мас. % розпушувача.

11. Композиція за будь-яким із пп. 1-10, що містить
(г) (і) від 1,0 до 30,0 мас. % зшитого полівінілпіро-
лідону.

12. Композиція за будь-яким із пп. 1-11, що містить
(г) (ii) від 1,0 до 20,0 мас. % низькозаміщеної гідро-
киспропілцелюлози.

13. Композиція за будь-яким із пп. 1-12, що знахо-
диться у формі таблетки.

14. Композиція за будь-яким із пп. 1-13, де співвід-
ношення за масою (б) до (а) складає щонайменше
3 до 1.

15. Спосіб одержання композиції, вказаної у пп. 1-
14, що включає:

(і) одержання гранул, що містять рисперидон або
його сіль або сольват (а) і поліметакрилат (б), і

(ii) змішування цих гранул з цукровим спиртом (в) і
розпушувачем (г) і

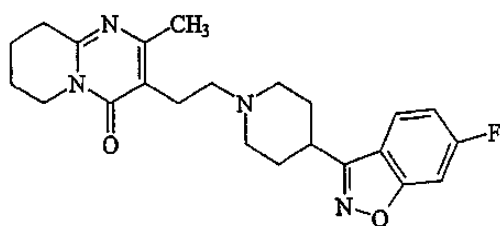
(iii) необов'язково, приведення отриманої суміші в
бажану форму.

16. Спосіб за п. 15, де на стадії (і) гранули також
містять частину цукрового спирту (в).

Даний винахід відноситься до фармацевтичної
композиції, що розпушується при пероральному
прийомі, що містить рисперидон, і до способу її
одержання.

Відомо, що рисперидон є корисним при ліку-
ванні психотичних захворювань, і розкритий у EP
368388. Він представлений приведеною нижче
структурною формулою:

(19) UA (11) 87692 (13) C2



В області фармацевтики раніше починалися спроби розробити тип фармацевтичної композиції для перорального введення для поліпшеного до-тримання пацієнтом режиму і схеми лікування в порівнянні з загальноприйнятими твердими лікарськими формами, такими як капсули і таблетки. Зокрема, пацієнти дитячого і похилого віку часто відчують труднощі при ковтанні твердих лікарських форм. Крім того, загальноприйняті тверді лікарські форми є непридатними в тому випадку, якщо пацієнт не має доступу до води. Таким чином, альтернативу для таких пацієнтів представляють композиції, що розпушуються при пероральному прийомі.

Необхідно, щоб прийнятна лікарська форма, що розпушується при пероральному прийомі, відповідала ряду вимог. По-перше, вона повинна самовільно розпушуватися в роті. Однак активний компонент не повинен вивільнятися з цієї лікарської форми в порожнині рота, як у випадку під'язикових чи трансбукальних препаратів. В іншому випадку активний компонент буде всмоктуватися уже в роті, що приведе до іншого розподілу й метаболізму компоненту в організмі у порівнянні зі звичайною таблеткою, що вивільняє активний компонент у шлунково-кишковому тракті. Більш того, передчасне вивільнення в роті може також привести до проблем у зв'язку з часто неприємним смаком активного компоненту.

Для виконання всіх цих вимог склад конкретних ліків необхідно адаптувати, зокрема, шляхом уважного вибору застосовуваних ексципієнтів. Однак ексципієнти можуть викликати проблеми, оскільки в результаті їхнього застосування одержують склади, що не є біологічно еквівалентними відповідним загальноприйнятим лікарським формам.

Фармацевтичні композиції, що розпушуються при пероральному прийомі, відомі. Наприклад, таблетки, що розпушуються при пероральному прийомі, що містять рисперидон як активний компонент, продаються під торговою назвою Риспердал® Квіклет®. Їх одержують способом, що описаний у EP-B-910345. Цей спосіб дає можливість одержувати тверді лікарські форми, що швидко розпушуються і мають форму двоопуклих таблеток. Спосіб включає переповнення форми попередньо визначеною кількістю водяної композиції, заморожування і видалення розчинника із замороженої композиції шляхом ліофілізації.

Значним недоліком цього дуже специфічного способу є те, що він призводить до високої вартості виробництва, зокрема, за рахунок великої тривалості кожного циклу ліофілізації, звичайно від 24 до 48 годин, та необхідністю застосування складного устаткування для здійснення цього процесу.

У WO 2004/022037 розкриті лікарські форми із замаскованим смаком, що містять лікарські речо-

вини широкого ряду різних терапевтичних категорій і один чи більше катіонний полімер, отриманий з диметиламіноетилметакрилату і нейтральних ефірів метакрилової кислоти, де співвідношення за масою лікарської речовини і полімеру складає менше ніж приблизно від 1 до 2. Ці лікарські форми одержують шляхом завантаження розчину або дисперсії лікарської речовини на інертну серцевину і покриття його одним або більше катіонним полімером.

Недоліком даного способу є те, що він вимагає затвердження шару покриття протягом 24 годин при кімнатній температурі. Крім того, цей спосіб вимагає застосування інертної серцевини, присутність якої може привести до проблем сегрегації при пресуванні покритих часток для виготовлення таблеток. Таким чином, інертна серцевина включає зжати ексципієнти, що є значно дорожчими, ніж загальноприйняті ексципієнти. Нарешті, композиція з покриттям звичайно включає органічні розчинники, які є небажаними у відношенні до навколишнього середовища і здоров'я та можуть залишатися в кінцевому продукті, що також небажано.

В WO 03/103629 описані таблетки, які розпушуються при пероральному прийомі, що містять специфічні кількості активного компоненту, який має специфічний розподіл часток за розміром, маніт, висушений розпорошуючою сушкою, мікрокристалічну целюлозу зі специфічним середнім розміром часток і специфічним розподілом часток за розміром, і кроскармелоз натрію. Таблетки одержують за допомогою способу прямого пресування і, отже, для цього необхідні спеціальні ексципієнти. Зокрема, застосовують розріджувач, що виявляє високу стискальність, як маніт, висушений розпиленою сушкою.

Нарешті, в EP-A-1323417 розкриті таблетки, що швидко розпушуються в порожнині рота і містять лікарську речовину, розріджувач і сахарид, що має точку плавлення нижчу, ніж у лікарської речовини і розріджувача. Таблетки одержують шляхом плавлення і наступного відділення сахариду, після чого утворюються місткові зв'язки між лікарською речовиною і розріджувачем. Однак необхідна стадія плавлення сахариду вимагає енергії і може призвести до розпаду компонентів таблетки і, зокрема, лікарського засобу. Такий розпад є, як правило, особливо небажаним у випадку таблеток для медичного застосування.

Отже, існує необхідність у композиції рисперидону, що розпушується при пероральному прийомі, це дозволяє уникнути вищевказаних проблем і, зокрема, швидко розпушується в порожнині рота без вивільнення істотних кількостей активного компоненту і, отже, дозволяє уникнути появи вкрай гіркого смаку рисперидону. Крім того, для такої композиції не буде потрібно застосування дорогих ексципієнтів, і її можна буде одержати простим і швидким способом, що не вимагає застосування спеціального устаткування або органічних розчинників. Ці проблеми несподівано вирішені фармацевтичною композицією, що розпушується при пероральному прийомі, за пп. 1-14. Винахід також відноситься до способу за пп. 15 і 16.

Фармацевтична композиція, що розпушується при пероральному прийомі, відповідно до винаходу містить:

- (а) рисперидон або його сіль, або сольват,
- (б) поліметакрилат,
- (в) цукровий спирт і
- (г) розпушувач, що містить (і) зшитий полівінілпіролідон і (ii) низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу.

Несподівано виявлено, що специфічна комбінація ексципієнтів (б), (в) з комбінацією розпушувачів (г) (і) і (г) (ii) приводить до композиції, що дає можливість одержання композиції лікарського засобу рисперидон, що дозволяє уникнути вищезгаданих недоліків композицій за попереднім рівнем техніки. Зокрема, композиція, відповідно до винаходу не вимагає застосування дорогих ексципієнтів і може бути ефективно отримана за допомогою простої методики.

Компонентом (а) композиції відповідно до винаходу є рисперидон. Рисперидон може також бути присутнім у формі солі. Прикладами солей, які застосовуються, є солі приєднання неорганічної кислоти, вибраної із соляної, бромистоводневої, сірчанної, азотної і фосфорної кислоти; або органічної кислоти, обраної з оцтової, пропанової, гідроксиоцтової, молочної, піровиноградної, щавлевої, маленової, бурштинової, малеїнової, фумарової, яблучної, винної, лимонної, метансульфонової, етансульфонової, бензолсульфонової, пара-толуолсульфонової, цикламової, саліцилової, пара-аміносаліцилової і памової кислоти. Приклади солей, які застосовуються, також описані в EP 368388.

Крім того, рисперидон можна також застосовувати у формі його сольвату, наприклад, з водою або з органічними розчинниками.

Нарешті, рисперидон можна також застосовувати в різних поліморфних формах, наприклад, у поліморфній формі А, як розкрито в Acta Cryst. (1993), C49, 1698-1700, або в поліморфних формах А, В і Е, як розкрито в WO 02/12200 і WO 02/14286, а також у поліморфній формі Т1, розкритої в WO 2004/020439.

Бажано, щоб композиція містила від 0,05 до 4,0, більш бажано від 0,2 до 3,0 і найбільш бажано від 0,5 до 2,0 мас. % рисперидону або його солі або сольвату.

Також переважно, щоб одинична лікарська форма композиції відповідно до винаходу, така як таблетка або капсула, містила від 0,25 до 16мг рисперидону або його солі або сольвату, розрахованих як рисперидон.

Компонентом (б) композиції є поліметакрилат. Поліметакрилат являє собою катіонний, аніонний або нейтральний полімер або сополімер на основі мономерів, що мають метакриловий склад. Можна також застосовувати суміші таких полімерів або сополімерів.

Переважно поліметакрилат являє собою полімер або сополімер на основі щонайменше одного з диметиламіноетилметакрилатів, метакрилової кислоти і ефірів метакрилової кислоти. Особливо бажано, щоб поліметакрилат являв собою сополімер метакрилової кислоти або сополімер димети-

ламіноетилметакрилатів і ефірів метакрилової кислоти.

Ряд різних типів метакрилатів є у продажу, наприклад, під торговою назвою Еудрагіт®. Кращою речовиною для застосування в композиції відповідно до винаходу є Еудрагіт Л, що являє собою сополімер метакрилової кислоти, або Еудрагіт Е ПО. Особливо кращим є Еудрагіт Е ПО, що являє собою катіонний сополімер диметиламіноетилметакрилату і нейтральних метакрилових ефірів, що має середню молекулярну масу приблизно 150000.

Бажано, щоб композиція містила від 0,1 до 20,0, більш бажано від 0,5 до 15,0 і найбільш бажано від 1,0 до 8,0 мас. % поліметакрилату. Крім того, доведено, що можливо застосовувати відносно більшій кількості поліметакрилату в порівнянні з компонентом (а) без шкідливого впливу на поведінку композиції за винаходом при розпаді. Співвідношення за масою поліметакрилату (б) і компоненту (а) може складати щонайменше 3:1; бажано щонайменше 5:1.

Компонент (в) у композиції являє собою цукровий спирт. Також робочими є суміші цукрових спиртів. Такими найкращими цукровими спиртами є сорбіт і маніт, при цьому маніт особливо бажаний. Маніт доступний у різних формах, такий як маніт, висушений розпиленою сушкою, маніт для прямого пресування, звичайний маніт та інші. Усі ці форми є робочими, але переважно застосовують звичайний маніт.

Розмір часток цукрового спирту може знаходитися в інтервалі від 10 до 500мкм. Середній розмір часток переважно складає від 100 до 200мкм.

Бажано, щоб композиція містила від 30,0 до 90,0, більш бажано від 40,0 до 80,0, ще більш бажано від 50,0 до 70,0 і найбільш бажано від 55,0 до 65,0 мас. % цукрового спирту.

Компонентом (г) композиції є розпушувач, що містить (і) зшитий полівінілпіролідон і (ii) низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу.

Зшитий полівінілпіролідон є у продажу під торговою назвою Кросповідон.

Приклади низькозаміщених гідроксипропілцелюлоз, які застосовуються, є у продажу під торговими назвами LH-11, LH-20, LH-21, LH-22, LH-30, LH-31 і LH-32 від Шин-Етсу Кемікал До., Лтд.

Низькозаміщенна гідроксипропілцелюлоза переважно має вміст гідроксипропільних груп від 7,0 до 12,9 мас. %, зокрема, від 10,0 до 12,9 мас. %.

У наступному кращому втіленні розпушувач (г) також містить щонайменше один додатковий розпушувач, обраний з (iii) силікату кальцію, крохмалю, гліколята натрію або натрію кроскармелози. Переважно силікат кальцію обраний як додатковий розпушувач.

Бажано, щоб композиція містила від 5,0 до 50,0, більш бажано від 10,0 до 40,0, ще більш бажано від 20,0 до 35,0 мас. % і найбільш бажано від 20 до 25 мас. % розпушувача (г).

Крім того, особливо бажано, щоб композиція містила від 1,0 до 30,0 і, зокрема, від 5,0 до 20,0 мас. %, найбільш бажано від 5,0 до 10,0 мас. % зшитого полівінілпіролідону (г) (i).

Також особливо переважно, щоб композиція містила від 1,0 до 20,0 і, зокрема, від 3,0 до 15,0, найбільш переважно від 4,0 до 9,0 мас. % низько-заміщеної гідроксипропілцелюлози (г) (ii).

Також особливо бажано, щоб композиція містила від 10 до 15 мас. % силікату кальцію (г) (iii).

Композиція відповідно до винаходу може знаходитися в будь-якій придатній формі, такий як таблетка, капсула або гранулят. Переважно композиція у формі таблетки.

Несподівано було показано, що композиція відповідно до винаходу дозволяє перебороти проблеми, пов'язані із загальноприйнятими препаратами рисперидону. Ця композиція не тільки розпушується дуже швидко в порожнині рота, але також не вивільняє рисперидон у роті в такому ступені, що його гіркий смак відчувався б пацієнтом. Отже, ця композиція приводить до точного дотримання пацієнтом режиму і схеми лікування.

Поліпшене запобігання вивільнення рисперидону в небажаному місці показано за допомогою тесту на вивільнення лікарського засобу *in vitro*. Цей тест, що докладно пояснений у прикладах і результати якого представлені на Фіг.1, показав, що при рН, що переважає в порожнині рота, вивільнення рисперидону з композиції відповідно до винаходу було значно нижчим, ніж з таблеток, виготовлених відповідно до EP-B-910345, що є у продажу під торговою назвою Риспердал® Квіклет®. Проте, тут було негайне вивільнення з композиції при кислому рН шлункових соків.

Крім того, несподівано, що композицію відповідно до винаходу можна одержувати дуже простим і економічним способом. Спосіб одержання цієї композиції включає:

- (i) одержання гранул, що містять рисперидон або його сіль, або сольват
- (a) і поліметакрилат (б), і
- (ii) змішування гранул з цукровим спиртом (в) і розпушувачем (г) і
- (iii) необов'язково приведення отриманої суміші в бажану форму.

На стадії (i) одержують гранули, і це можна здійснити, використовуючи методики змішування і грануляції, стандартні у фармацевтиці, такі як грануляція з високим зрушенням або грануляція з киплячим шаром. Переважно стадію грануляції здійснюють шляхом

- змішування рисперидону і поліметакрилату,
- розпилення води на цю суміш,
- перемішування зволоженої суміші,
- висушування продукту суміші,
- просівання отриманих висушених гранул і, необов'язково, подрібнення.

У процесі цієї стадії грануляції, зокрема, на стадії змішування або розпилення, також можливо додавати наповнювач, такий як лактоза і крохмаль, і/або зв'язуючий агент, такий як желатин, полівінілпіролідон, крохмаль, попередньо желатинізований крохмаль або похідні целюлози, такі як гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ) і карбоксиметилцелюлоза (КМЦ) або їхні солі. Кращим зв'язуючим агентом є полівінілпіролідон.

Крім того, доведено, що особливо бажано, якщо гранули, виготовлені на стадії (i), також містять частину цукрового спирту (в). У такому випадку вибраний цукровий спирт додають на будь-якому придатному етапі в процесі стадії грануляції.

На стадії (ii) гранули змішують з цукровим спиртом (в) і розпушувачами (г). На цій стадії також можна додавати додаткові загальноприйняті ексципієнти, такі як наповнювачі, розріджувачі, зв'язуючі агенти, змащуючі агенти, підсолоджувачі, ароматизатори, речовини, що сприяють ковзанню, барвники тощо.

В іншому втіленні цукровий спирт (в), розпушувач (г) і можливі загальноприйняті ексципієнти можна гранулювати, і отримані в результаті гранули змішувати з гранулами зі стадії (i).

Прикладами придатних наповнювачів і розріджувачів є сахароза, лактоза і крохмаль.

Прикладами придатних сполучних агентів є желатин, полівінілпіролідон (ПВП), крохмаль, попередньо желатинізований крохмаль, похідні целюлози, такі як гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ) і карбоксиметилцелюлоза (КМЦ) або їхні солі. Переважно мікрокристалічну целюлозу застосовують як зв'язуючий агент.

Прикладами придатних змащуючих агентів є стеарат магнію, лаурилстеарат магнію, стеарилфумарат натрію, жирна кислота, поліетиленгліколь і стеаринова кислота.

Прикладами підсолоджувачів є ацесульфам К, сукралоза, алітам, аспартам, сахарин натрію, ди-калію гліциризинат, стевія і тауматин.

Ароматизатори можуть являти собою натуральні або синтетичні речовини, такі як м'ятний ароматизатор.

Речовини, що сприяють ковзанню, переважно обрані з групи, що складається з діоксиду кремнію, тальку і силікату алюмінію.

Придатні барвники включають оксиди заліза.

На необов'язковій стадії (iii) отриману суміш гранул, цукрового спирту (в) і розпушувача (г), а також необов'язкових додаткових ексципієнтів приводять у бажану форму. Це можна здійснити загальноприйнятими способами. Зокрема, таблетки можна виготовити шляхом пресування суміші.

Таким чином, композицію, що розпушується при пероральному прийомі відповідно до винаходу можна виготовити за допомогою простого процесу грануляції, що звичайно використовують для виробництва, наприклад, загальноприйнятих таблеток. На противагу композиціям попереднього рівня техніки процес виробництва не тільки дуже простий, але також не вимагає застосування органічних розчинників, дорогих ексципієнтів та інертних серцевин. Проте, ці композиції виявляють бажане поєднання швидкого розпушення в роті пацієнта без появи гіркого смаку рисперидону і негайного вивільнення рисперидону в шлунково-кишковому тракті.

Далі винахід більш докладно пояснено з посиланням на приклади.

Приклади

Приклад 1 - Одержання гранул

Рисперидон	100г
Еудрагіт Е ПО	500г
Повідон К25	18г
Очищена вода	с.н.

"с.н." означає скільки необхідно

Рисперидон, поліметакрилат (Еудрагіт Е ПО) і полівінілпіролідон (Повідон К25) у приведених вище кількостях гомогенізували протягом 1 хвилини в змішувачі з високим зрушенням. Очищену воду розпорошували на порошкоподібну суміш, і отриману зволожену суміш додатково перемішували протягом 30 секунд. Цю перемішану суміш висушували в сушарці з киплячим шаром і просівали з одержанням грануляту.

Приклад 2 - Одержання гранул

Рисперидон	100г
Еудрагіт Е ПО	300г
Маніт	300г
Повідон К25	20г
Очищена вода	с.н.

Рисперидон, поліметакрилат (Еудрагіт Е ПО), цукровий спирт, а саме маніт, і полівінілпіролідон (Повідон К25) гомогенізували протягом 1 хвилини в змішувачі з високим зрушенням. Очищену воду розпорошували на порошкоподібну суміш, і отриману зволожену суміш додатково перемішували протягом 30 секунд. Цю перемішану суміш висушували в сушарці з киплячим шаром і просівали з одержанням грануляту.

Приклад 3 - Одержання гранул

Рисперидон	100г
Еудрагіт Л 100	290г
Очищена вода	250г

Рисперидон і поліметакрилат (Еудрагіт Л 100) гомогенізували протягом 1 хвилини в змішувачі з високим зрушенням. Очищену воду розпорошували на порошкоподібну суміш, і отриману зволожену суміш додатково перемішували протягом 30 секунд. Цю перемішану суміш висушували в сушарці з киплячим шаром і просівали з одержанням грануляту.

Приклад 4 - Одержання таблеток, що розпущуються, при пероральному прийомі

Гранули із Прикладу 1	216г
Маніт	1578г
Мікрокристалічна целюлоза	240г
Гідроксипропілцелюлоза, ни-	180г

зьюкозаміщена

Аспартам	24г
Кросповідон	240г
М'ятний ароматизатор	12г
Силікат кальцію	450г
Стеарат магнію	4мг
Очищена вода	с.н.

Маніт, мікрокристалічну целюлозу, низько заміщену гідроксипропілцелюлозу, полівінілпіролідон (Кросповідон) і аспартам змішували в змішувачі з високим зрушенням і гранулювали з очищеною водою. Отриманий гранулят змішували з гранулами із Прикладу 1. М'ятний ароматизатор і силікат кальцію додавали в отриману в результаті суміш. Наприкінці домішували стеарат магнію й отриману суміш пресували в таблетки при <60Н. Час розпушення отриманих таблеток знаходився в діапазоні від 9 до 21с. Цей час вимірювали в очищеній воді при 37°C у відповідності зі способом, описаним у Фармакопеї Європи, глава 2.9.1., тест А, стор. 4683, додаток 4.8 07/2004.

Приклади 5 і 6 - Одержання таблеток, що розпущуються, при пероральному прийомі

Таким же способом, як описано в Прикладі 4, одержували таблетки, що розпущуються при пероральному прийомі, за винятком того, що гранули із Прикладу 1 заміняли гранулами із Прикладів 2 і 3.

Приклад 7 - Вивільнення рисперидону із таблеток, що розпущуються, при пероральному прийомі

У даному прикладі картину вивільнення рисперидону із таблеток за Прикладом 4 порівнювали з картою вивільнення наявних у продажу таблеток, що розпущуються, при пероральному прийомі, Риспердал® Квіклетс®.

З цією метою проводили тест на вивільнення лікарської речовини in vitro з будь-яким типом таблеток, застосовуючи спосіб лопастевого перемішування (Paddle) Фармакопеї США (USP) в апараті 2 при 50об/хв із 500мл фосфатного буферу при рН 6,8, що подібний до рН, який переважає в роті.

Результати цього тесту показані на Фіг.1 у вигляді мас. % вивільнення рисперидону протягом даного періоду часу. Видно, що вивільнення рисперидону з наявних у продажу таблеток відбувається значно швидше, ніж із таблеток за винаходом.

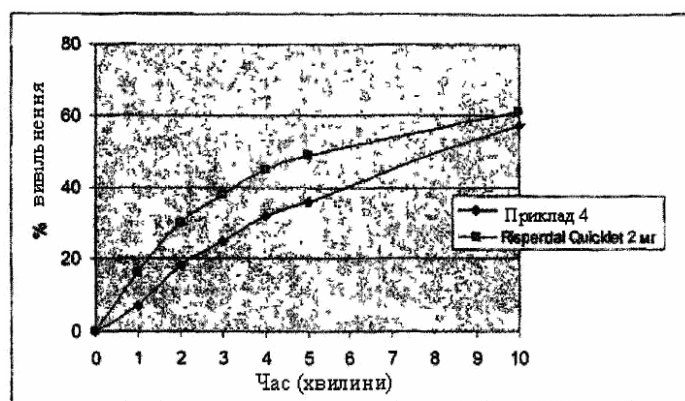


Fig.1