

Фармацевтична композиція (варіанти) та спосіб її приготування

Перехресне посилання на паралельну заявку.

Ця заявка має пріоритет попередньої заявки №60/076,770, що була подана 4 березня, 1998 до патентного відомства США і зміст якої приведено шляхом посилань.

Галузь застосування винаходу

Даний винахід стосується створення твердої дозованої форми топірамату та способу її виготовлення. Зокрема, тверда дозована форма містить гранули, які мають ядро, покрите оболонкою, що приховує смак, та можуть бути посилені на їжу для спрощення їх введення пацієнтам, яким важко ковтати таблетки або капсули, наприклад, дітям.

Передумови створення винаходу

У фармацевтичній промисловості використовуються різноманітні дозовані форми лікарських засобів для перорального призначення пацієнтам. Типові пероральні форми включають рідкі розчини, емульсії або суспензії, а також тверді форми, такі як капсули або таблетки (тут термін таблетка означає будь-яку утворену пресовану тверду дозову форму, включаючи каплетти). Оскільки ці звичайні тверді дозові форми, як правило, призначаються дорослим, які можуть легко ковтати великі таблетки повністю, часто присутній неприємний смак активного інгредієнту не береться до уваги при виготовленні препарату, окрім випадків, коли треба передбачити засоби для запобігання відчуття смаку протягом короткого періоду, коли препарат знаходиться у роті. Такими засобами можуть бути: застосування відповідного покриття на таблетці, використання форми капсули (зовнішня желатинова оболонка капсули утримує активний інгредієнт усередині, доки капсула знаходиться у роті) або просте сильне пресування таблетки для попередження дезінтеграції протягом короткого часу коли вона має бути у роті.

Діти, люди похилого віку та багато інших осіб мають труднощі при ковтанні цілих таблеток та навіть капсул. Тому часто бажано на додаток до таблеток та капсул, які треба проковтнути цілком, виробляти препарат або у рідкій формі, або у твердій жувальній формі, або у іншій твердій формі, наприклад, у вигляді маленьких гранул, які можна посипати на м'яку їжу та проковтнути разом з нею. Навіть тоді, коли препарат є рідиною, бажано створити тверду жувальну форму або іншу тверду форму, таку як мікросфери, які можуть бути посилені на м'яку їжу (наприклад, їжу для малюків), тому що часто це є більш зручним та легким для призначення.

Важливою вимогою для такої твердої форми є приємний смак, тому що несмачні форми набагато збільшують ризик того, що пацієнт відмовиться від приймання препарату. Іншою вимогою до будь-якої твердої дозової форми є біодоступність, а саме, як тільки форма досягає шлунку, окремі частки мають вивільнити активний інгредієнт швидко та повністю, щоб забезпечити повне всмоктування активного інгредієнту. У випадках, коли активний інгредієнт є особливо неприємним на смак та доволі нестійким, буває важко, якщо не неможливо, підібрати тверду форму, що відповідає цим обома вимогам (а саме, приємності на смак та біодоступності).

Відомо кілька посилань, що описують фармацевтичні композиції неприємних на смак лікарських речовин, які покриті оболонкою, що приховує неприємний смак. Julian та інші у патенті США №4,851,266 описують жувальні таблетки, виготовлені шляхом покриття гранул лікарської речовини (особливо ацетіл п-амінофенолу) із сумішшю ацетату або ацетобутирату целюлози та полівініл піролідону (також відомий як ПВП, далі повідон, згідно з Фармокопеею США). Mehta, у патенті США №5, 084, 278 описує фармацевтичну композицію, що містить фармацевтичне ядро активної дози сполуки та мікрокапсульований полімер, що його покриває і приховує неприємний смак активної сполуки. Bhardway, та інші, у патенті США №5,578,316 описують лікарську речовину, покриту сополімерами ефіру метакрилату, що приховують гіркий та неприємний смак препарату.

Численні ефіри хлорсульфату та сульфамату 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетилідон)-β-D-фруктопіранози та їх протисудомна дія у свавців та відповідно до їх використання при лікуванні таких хвороб, як епілепсія та глаукома, описані у патенті США №4, 513, 006. Зокрема, сполука сульфамату 2,3:4,5-біс-О-(1-метилетилідон)-β-D-фруктопіранози, далі топірамат, у даний час існує на ринку у таблетках по 25,50,100,200,300, та 400мг як додаткова терапія для дорослих, схильних до приступів парціальних судом (таблетки TOPAMAX®). Топірамат може бути виготовлений за способом, описаним у патентах США №4, 513,006 та №5,387,700, і переважно за способом, описаним у прикладах від 1 до 3 патенту США №5,387,700. Труднощі з визначенням твердої жувальної форми топірамату виникли через його надзвичайно гіркий смак та проблеми, пов'язані із стійкістю активної речовини, особливо після піддавання її волозі та теплу, що, як відомо, викликають деградацію топірамату. Деградація топірамату легко розпізнається через зміни у фізичному вигляді, тобто знебарвлення до коричневого або чорного кольору та утворення іонів сульфату, які можуть бути легко впізнані стандартними методами, відомими фахівцю у даній галузі (наприклад рідинна хроматографія високого тиску) Відповідно мета винаходу - запропонувати стійку тверду форму топірамату, приємну на смак та біодоступну для вживання дітьми та іншими пацієнтами, яким важко ковтати традиційні тверді дозові форми (наприклад, таблетки, капсули). Інша мета винаходу - запропонувати приємну на смак тверду форму топірамату, яка може бути посилена на м'яку їжу перед споживанням (тобто "посипка") та яка забезпечує негайне виділення активного інгредієнту у шлунку.

Сутність винаходу

Даний винахід стосується способу виготовлення фармацевтичної композиції, який складається із:

- (a) приготування гранул, що містять активну речовину топірамат;
- (b) висушування гранул, виготовлених на етапі (a), для отримання осушених гранул;
- (c) покриття гранул, виготовлених на етапі (b) сумішшю, яка приховує смак, для утворення гранули в оболонці; та
- (d) висушування гранул в оболонці, виготовлених на етапі (c), для отримання фармацевтичної композиції, яка містить кількість суміші, що приховує смак, в межах приблизно від 7% до 15% від маси фармацевтичної композиції, переважно від 9 до 13%, та найбільш переважно приблизно 11% від маси фармацевтичної композиції.

Винахід стосується також фармацевтичної композиції, яка складається

(а) з гранул, що вміщують активну речовину топірамат, а первинний розмір гранул становить від 0,100мм до 2,5мм; та

(б) оболонки, що приховує смак, маса яких становить приблизно від 7% до 15% від маси фармацевтичної композиції, переважно приблизно від 9 до 13%, найбільш переважно приблизно 11% від маси фармацевтичної композиції, та в якому покриті гранули фармацевтичної композиції мають остаточний розмір приблизно від 0,100мм до 2,5мм.

У одному варіанті винаходу гранули включають активний агент топірамату та хоча б один наповнювач; бажано, щоб гранула вміщала активну речовину топірамат, в'язуче та розчинник; переважно, щоб гранула вміщала активну речовину топірамат, в'язуче та цукрові кульки.

В даному винаході фармацевтична композиція містить кулькоподібні гранули, які складаються з кульок приблизно від 85% до 93% маси, та покриття приблизно від 7% до 15% маси; при цьому кулькоподібні гранули містять топірамат приблизно від 18% до 21% маси, повідон приблизно 8% до 11% маси, та цукрові кульки приблизно від 58% до 61% маси; та покриття містить ацетат целюлози приблизно від 6% до 9% маси та повідон приблизно від 2% до 5% маси.

Переважно фармацевтична композиція складається з кульок - приблизно 89% маси та покриття - приблизно 11% маси; при цьому кульки складаються з топірамату приблизно 19.8% маси, повідону- приблизно 9.9% маси, цукрових кульок приблизно 59.3% маси; та покриття містить ацетат целюлози приблизно 7.2% маси та повідон приблизно 3.8% маси.

Спосіб лікування конвульсій та/або епілепсії у ссавців відрізняється призначенням ссавцям терапевтично ефективної дози будь-якої фармацевтичної композиції даного винаходу.

Крім того, винахід стосується способу лікування таких симптомів, як невропатичний біль, бічний аміотрофічний склероз, гостра ішемія, ожиріння, діабет, псоріаз або біполярні розлади (включаючи маніакально депресивний синдром) у ссавців, яка включає призначення ссавцям терапевтично ефективної дози будь-якої фармацевтичної композиції даного винаходу.

Детальний опис винаходу

Даний винахід стосується твердої дозової форми топірамату, яка призначена, у першу чергу, для використання в педіатрії чи для пацієнтів, які не можуть ковтати таблетки. Зокрема, тверда дозова форма є посилкою, гранулами якої є активна речовина, чий смак приховується другим шаром для зменшення надзвичайно гіркого смаку топірамату. Гранули можуть містити тільки топірамат у гранульованій або кристалічній формі або топірамат з одним або більше наповнювачами, які потім формуються у гранули або кульки за відомими фахівцям методами, наприклад, валковим пресуванням та подрібненням, сферізацією, екструзією або іншими методами виготовлення гранул або кульок. За даним винаходом бажаною твердою дозовою формою є мікросфери, що посипають на м'яку їжу (наприклад, на їжу для малюків) та які ковтаються пацієнтами разом з їжею.

У бажаному варіанті, посипка топірамату, який нанесено на цукрові кульки, де повідон використай як в'язуче, а приховування смаку досягається шляхом покриття ацетатом целюлози та повідоном, надано у трьох дозованих формах-по 15, 25, або 50мг. Різні дії цих форм диференціюються різним рівнем заповнення капсул за масою та відповідним пропорційним розміром капсули. Для досягнення споживання пацієнтом відповідної дози кількість покритих кульок, достатніх для потрібної дози може бути інкапсульована у капсули, наприклад, розміром 0 , розміром 1, розміром 2 желатинової капсули, яка складається з білого корпусу та ковпачка з природного матеріалу. Для ідентифікаційного надпису на капсулі можуть бути використані чорні фармацевтичні чорнила. Для дітей капсули можуть бути відкриті, а вміст посилено на їжу та спожито, однак, якщо потрібно, дорослі пацієнти можуть ковтати препарат у вигляді цілих капсул.

Спосіб виготовлення посипки включає етап, під час якого частки, а саме, гранули, кульки або кристали топірамату окремо або в комбінації з одним або більше наповнювачами покривають сумішшю, що приховує смак, та в подальшому висушують. Термін "частка", яке вжите тут, відноситься до вільно текучих речовин будь-якої форми, що більша, ніж порошок, включаючи кристали, кульки, (гладкі, круглі або сферичні частки) та гранули.

Різноманітність методів, відомих фахівцям у даній галузі фармацевтичної науки, можуть використовуватися для виготовлення часток, що містять активну речовину топірамату. За одним способом, гранули та великі поодинокі кристали топірамату використовуються як частки та покриваються сумішшю, що приховує смак. Покритий матеріал, виготовлений у формі гранул або кристалів топірамату, якщо потрібно, пресують у жувальні таблетки або посипають ними м'яку їжу та ковтають.

За другим способом активну речовину топірамат (у формі порошку) спочатку поміщають в обладнання з псевдозрідженим шаром, а потім - в аерозольний розчин в'язучого або суспензію, яка містить, наприклад, повідон, крохмаль, цукор, сироп, НРМС та ін. наповнювачі, відомі фахівцям у даній галузі, у фармацевтично прийнятному розчиннику (наприклад, воді, етанолу ацетоні та ін.) розпилюють на порошок, формують у гранули, а потім висушують, доки розчинник не випариться до утворення часток. Температура сушіння може варіювати у великому діапазоні, але не повинна бути такою високою, щоб викликати інактивацію активної речовини. Як незначна модифікація цього другого способу, суспензія топірамату та в'язуче у фармацевтично прийнятному розчиннику напильються на цукрові кульки в апараті з псевдозрідженим шаром та висушуються до створення кульок. За третім способом утворення часток активна речовина у вигляді порошку або гранул та розріджувач або агент, що збільшує об'єм, змішують з водою або фармацевтично прийнятним розчинником (наприклад, водою, етанолом) для утворення вологої маси. Суміш змішують, наприклад, у міксері Хобарта або іншому відповідному міксері, до утворення вологої або тістоподібної маси. Вологу масу потім поміщають під прес-екструдер та витягують у довгу тонку нитку. Потім суміш можна висушити та подрібнити або можна помістити у відповідний сферізатор, щоб приготувати фармацевтичну частку, яку потім знов висушують. Температура висушування може варіюватись у широкому діапазоні, але не повинна бути настільки високою, щоб викликати інактивацію активної речовини.

Іншим способом виготовлення часток є валкове пресування топірамату, окремо або у комбінації з одним чи більше наповнювачами. Наприклад, топірамат у формі порошку або гранул може бути змішаний з наповнювачем для створення відповідного зв'язування та змашування, наприклад, з мікрокристалічною целюлозою, стеаратом магнію або тальком та ін., а потім пропущений крізь ущільнювач, щоб із суміші сформувати масу. Масу потім пропускають крізь подрібнюючий прилад для отримання часток необхідного розміру. У розумінні даного опису термін "топірамат" та "активна речовина топірамату" є синонімами та взаємозамінюються в описі для посилання на сполуку сульфамату 2,3:4-біс-О-(1-метилетшідон)-β-D-фруктопіранозу, яка складає активну речовину фармацевтичних композицій цього винаходу. Топірамат та його використання при лікуванні епілепсії та глаукоми описані у патенті США №4,513,006. Топірамат може бути синтезований у відповідності до способу, який описано у патентах США №4,513,006 та 5,387,700, та переважно за способом, описаним в прикладах 1-3 патенту США 5,387,700. Термін "терапевтично ефективна кількість" у даному описі означає, що кількість активної сполуки або фармацевтичної речовини, що викликає біологічну чи медичну реакцію у тканині, системі, тварини чи людини, яка вивчається дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим клініком для полегшення симптомів хвороби, що лікується.

Термін "наповнювач" у даному описі відноситься до будь-якої інертної субстанції, яка може бути поєднана з активною речовиною для створення зручної форми дозування, включаючи, наприклад, розчинники, в'язуче, змашувачі, дезінтегранти, барвники, ароматизатори та підсолоджувачі. Розчинники, що використовуються у композиції та способом даного винаходу, включають, але не обмежують, фосфат дікальцію, сульфат кальцію, лактозу, сорбітол, мікрокристалічну целюлозу, каолін, манітол, хлорид натрію, сухий крохмаль, цукрову пудру та цукрові кульки. У переважному варіанті винаходу цукрові кульки (20-60 розмір комірки, бажано 20-40 розмір комірки та переважно 20-24 розмір комірки) використовують як, розріджувач у гранулах. У переважному варіанті використовують цукрові кульки NF (20/25 розмір комірки), що виробляє корпорація Кромптон та Ноулз під торговою назвою NU-PAREIL PG ®.

В'язучі, що використовуються у композиції та способом даного винаходу, включають, але не обмежують, синтетичні смоли, такі, як метилцелюлоза гідроксіпропілу ("HPMC"), повідон, карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза та метилцелюлоза, крохмаль, попередньо желатизований крохмаль, желатин, цукри (наприклад, чорна патока) та натуральні смоли (наприклад, гуміарабік, алгінат натрію, панварова смола). Бажано як в'язуче використовувати повідон (зокрема, повідон за ФАРМАКОПЕЄЮ США). У переважному варіанті, використовують повідон PLASDONE® (K 29/32), який постачає ІСП Текнолоджиз, Інк. як виробник GAF продуктів.

Дезінтегранти, що можуть використовуватися у композиції та способом даного винаходу, включають, але не обмежують, метилцелюлозу, целюлозу, карбоксиметилцелюлозу, силікат магнію алюмінію, повідон, крохмаль, гліколят натрієвого крохмалю, попередньо желатизований крохмаль, алгінальну кислоту та гуарову смолу. Бажано як дезінтегрант використовувати повідон. У переважному варіанті, використовують повідон PLASDONE® (K29/32), який постачає ІСП Текнолоджиз, Інк. як виробник GAF продуктів.

Агенти, що приховують смак, які можуть використовуватися у композиції та способом даного винаходу, включають, але не обмежують, ацетат целюлозу, бутират ацетату целюлози, етилцелюлозу, метилцелюлозу (включаючи комбінації етилцелюлози та метилцелюлози) та широкий спектр сополімерів, що виробляються під торговою назвою Eudragits (Рем Фарма у Дармштаті, Німеччина). У переважному варіанті, агентом, що приховує смак, є ацетат целюлози (Ацетат Целюлози, NF).

Різнорозчинні розчинники можуть бути використані як первинні, так вторинні у способах приготування фармацевтичної композиції. Відповідні розчинники, які можуть використовуватися у композиції та способом даного винаходу, включають, але не обмежують воду, ацетон, спирти, (наприклад, метанол, етанол, ізопропанол, хлорид метилу, ацетат етилу, метил етил кетон, та їх суміші. У переважному варіанті вода є первинним розчинником, що використовується для утворення кульок, а вторинним, який використовується для покриття кульок сумішшю, що приховує смак, є ацетон-спиртова суміш, бажано ацетон-етанольна суміш, переважно суміш ацетону з дегідратованим спиртом.

У бажаному варіанті суспензії топірамату та в'язуче у першому розчиннику напильють на цукрові кульки (20-25 розмір комірки) та висушують до утворення кульок ядра. Кульки потім просіюють, щоб вилучити надто маленькі кульки та агломерати. Кульки, знов покривають сумішшю, що приховує смак, та висушують. Суміш, що приховує смак, яку розпиляють на кульки, містить агент, що маскує смак, та дезінтегрант, розчинений або суспендований у другому розчинникові, який може бути тим самим або іншим. Перед інкапсуляцією кульки з покриттям просіюють, щоб вилучити надто маленькі кульки та агломерати.

В особливо переважному варіанті способу виготовлення посипки суспензії топірамату у розчині повідону в очищеній воді розпиляють на цукрові кульки (20-25 розмір комірки) та висушують в апараті із псевдозрідженим шаром, який обладнано стовбцем Вурстера. Пропорція топірамат:повідон, що використовують у суспензії, може бути наступною 50:25, 50:30, або 50:35. Бажано використовувати пропорцію топірамат:повідон 50:25. Кульки просіюють, щоб вилучити надто маленькі кульки та агломерати, так щоб розмір кульок був приблизно між 0,100мм та 2,5мм, переважно приблизно між 0,710мм та 1,18мм. Кульки, знов покривають сумішшю, що приховує смак, ацетату целюлози та повідону, суспендованому у суміші ацетон/спирт, у процесорі з псевдозрідженим шаром, який обладнано стовбцем Вурстера, та висушують. Пропорція ацетат целюлози: повідон у суміші, що приховує смак, може бути 60:40, 50:50, 65:35 або 55:45, бажано використовувати пропорцію ацетат целюлози: повідон 65:35. Кульки з покриттям просіюють, щоб вилучити надто маленькі кульки та агломерати, так щоб остаточний розмір кульок був приблизно між 0,100 мм та 2,5мм, переважно приблизно між 0,5мм та 1,5мм, найбільш переважно приблизно від 0,850мм та 1,18мм. Кульки з покриттям пакуються (наприклад у капсули, маленькі пакети або використовують інші методи, відомі фахівцям), щоб забезпечити пацієнта бажаною кількістю активної речовини.

Коли діапазон розміру частинок визначають для самих часток та часток з покриттям (наприклад, приблизно між 0,100мм та 2,5мм), то передбачається, що принаймні 75%, переважно 85% та найбільш переважно 95% часток мають розмір, який співпадає з визначеним (наприклад, приблизно між 0,100мм та

2,5мм).

Винахід буде описано більш конкретно на основі переважного варіанту, а саме, приготування посипки топірамату. На першому етапі процесу кульки виготовляють шляхом покриття цукрових кульок (20-25 розмір комірки) суспензією топірамату та повідону у воді. Зокрема, цукрові кульки заповнюють у розпилювач із псевдозрідженим шаром та зріджують струмом теплого повітря. Оскільки не визначено критичної температури повітря, то вона може широко варіюватися, однак температура не повинна бути настільки високою, щоб призвести до декомпозиції, агломерації, або плавлення цукрових кульок. Температуру приблизно від 50° до 75° визнано відповідною для покриття цукрових кульок топірамат:повідон суспензією (бажано в пропорції 50:25).

Рівень струму повітря регулюють можливості зрідження цукрових кульок. Цим струмом варіюють в залежності від таких факторів, як специфічне обладнання, що використовують, розмір окремих цукрових кульок, розмір вмісту цукрових кульок, очевидна специфічна маса кульок та інші фактори, відомі спеціалісту у сфері нанесення покриття у псевдозрідженому шарі. Після того, як цукрові кульки були зріджені, суспензія топірамату у розчині повідону у воді, яка була виготовлена раніше, напильється на зріджений шар для утворення часток. Струм повітря крізь основу продовжують доти, доки кількість води, яка залишається у кульках топірамату не зменшиться до значного рівня. Кульки стають взагалі сухими на дотик у дуже короткий проміжок часу після того, як суспензія топірамату, була напилена на цукрові кульки. Однак, увесь час висушування, який потрібно для того, щоб впевнитися, що вміст води зменшився до бажаного рівня, може бути більш довгим в залежності від температури повітря, розміру порції та подібного. Для того, щоб визначити відповідну температуру повітря та весь необхідний час у кожному окремому випадку, буде достатньо звичайного експериментування. Розмір кульок вимірюється шляхом просіювання крізь сито з розміром комірки 16 та 25.

На другому етапі способу, кульки покриваються сумішшю, що приховує смак, для створення посипки, яка складається з кульок з оболонкою. А саме, кульками заповнюють апарат з псевдозрідженим шаром та зріджують струмом теплого повітря. Не визначено критичної температури повітря, тому вона може широко варіюватися, однак температура не повинна бути настільки високою, щоб призвести до декомпозиції, агломерації, або плавлення кульок топірамату. Температуру приблизно від 30° до 75° визнано відповідною для покриття кульок топірамату. Рівень струму повітря регулюється так, щоб його було достатньо для зрідження кульок топірамату. Струм варіюється в залежності від таких факторів як обладнання, що використовують, розмір окремих кульок, розмір вмісту кульок, очевидна специфічна маса кульок та інші фактори, відомі спеціалісту у сфері нанесення покриття у псевдозрідженому шарі. Після того, як кульки зріджують, суміш, що приховує смак, напильється на псевдозріджений шар. Оболонкова суміш, що маскує смак, складається з: розчину ацетату целюлози та повідону (бажано у пропорції 65:35) у розчині суміші ацетон-спирт (бажано ацетон-дегідратований спирт). Струм повітря крізь основу продовжують доти, доки кількість розчинника, яка залишається у оболонці, не зменшиться у мільйони разів. Кульки з оболонкою стають взагалі сухими на дотик у дуже короткий проміжок часу після того, як оболонковий розчин, було напилено на кульки топірамату. Однак весь час висушування, який потрібно для того, щоб впевнитися, що вміст розчинника в оболонці зменшився до бажаного рівня, може бути більш довгим, в залежності від температури повітря, розміру порції та подібного. Для того, щоб визначити відповідну температуру повітря та весь необхідний час у кожному окремому випадку, буде достатньо звичайного експериментування. Розмір кульок з оболонкою потім вимірюється шляхом просіювання крізь сітку з розміром комірки 16 та 20.

Посипка має задовільні властивості щодо маскування смаку та біодоступності у разі, коли покриття, що приховує смак, має масу від 7 до 15% від маси фармацевтичної композиції. Бажано, щоб оболонка мала масу від 9 до 13% та переважно приблизно 11% за масою фармацевтичної композиції у висушеному стані.

У Таблиці 1 надані результати розчинності у воді фармацевтичної композиції, які свідчать про біодоступність. Маса оболонки, що приховує смак, тут становить від 7 до 15% від маси фармацевтичної композиції.

Таблица 1

Результати розчинності у воді
(%) розчинено

Оболонка (%)	10хв.	20хв.	30хв.	45хв.	60хв.
7	35.0	72.9	91.2	98.4	99.2
9	26.8	58.1	84.3	97.7	100.8
11	21.7	52.3	79.1	97.3	99.7
13	15.5	40.9	66.3	91.4	98.8
15	12.5	35.3	59.7	85.6	96.6

Для того, щоб допомогти пацієнту прийняти правильну дозу, можна використати інкапсуляційну машину для інкапсулювання деякої кількості кульок з покриттям, щоб створити 15мг, 25мг та 50мг дози топірамату в желатинових капсулах розміром 2,1 або 0 відповідно.

Хоча використання нанесення покриття у псевдозрідженому шарі було описано як найбільш бажаний спосіб створення кульок та кульок з оболонкою, для цього можуть використовуватися також інші способи, відомі фахівцю у даній галузі. До інших методів відносяться різноманітні методи мікроінкапсуляції, такі як консервація та випаровування розчинника.

У Таблиці 2 надано переважний варіант інгредієнтів та кількості кожного інгредієнту, які використовуються для приготування топірамату у формі посипки, що складається з кульок.

Таблиця 2

Цільовий компонент/композиція
Міцність одиничної дози (мг)

Інгредієнт	Посилання	Роль	50мг	25мг	15мг
Топірамат		Активна речовина	50,0	25,0	15,0
Повідон	Фармакопея США	В'яжуче	25,0	12,5	7,5
Очищена вода*	Фармакопея США	Активатор	-	-	-
Цукрові сфери 20-25 розмір комірки	NF	Ядро кульки	150,0	75,0	45,0
Ацетат целюлози	NF	Плівкове покриття	18,076	9,038	5,423
Повідон	Фармакопея США	Плівкове покриття	9,733	4,8665	2,9199
Ацетон*	NF	Активатор	-	-	-
Де гідратований спирт*	Фармакопея США	Активатор	-	-	-
Капсули желатину	Тип IV	Оправа медикаменту	Одиниця розмір 0	Одиниця розмір 1	Одиниця розмір 2
Друкувальна Фарба		Ідентифікатор			
*Під час сушки значна частина вилучена.					

Доза топірамату у формі посипки, яка складається з кульок, що міститься у капсулах, 15,25 та 50мг отримана з єдиної форми кульок, що покриті топіраматом, шляхом інкапсуляції пропорційної кількості кульок з покриттям у капсули з відповідним розміром та маркуванням. В Таблиці 3 наведена загальна формула для серійного виробництва топірамату у формі кулькової посипки.

Таблиця 3

Форма серійного випуску
Цільова композиція

Інгредієнт	Цільове значення (кг)	Діапазон (кг)	Діапазон (%)
Кульки Топірамат	37.5	-	-
Повідон, ФАРМАКОПЕЯ США	18.75	±0.09375	±0.5%
Очищена вода, ФАРМАКОПЕЯ США	93.75	±0.9375	±1.0%
Цукрові кульки 20-25 (комірка)	112.50	-	-
Кульки, розмір порції	168.75		
Кульки з оболонкою Кульки	150.0		
Ацетат целюлози, НФ	12.051	±0.12051	±1.0%
Повідон, Фармакопея США	6.489	±0.06489	±1.0%
Ацетон, НФ	120.00	±1.2%	±1.0%
Дегідратований спирт, Фармакопея США	30.00	±0.3%	±1.0%
Кульки з оболонкою Розмір порції	168.54		
Желатинові капсули			
Желатин			
Печатна фарба			

*Під час сушки значна частина вилучена.

Порівняння рівня розчинності у воді між TOPAMAX®100мг у таблетках та топіраматом у капсулах, що містять посипку у дозах 25 та 50мг (у відповідності до характеристик, наведених у Таблиці 2, приведені у Таблиці 4.

Таблиця 4

Порівняння розчинності

% розчинено (в середньому)				
Продукт	10хв.	20хв.	30хв.	45хв.
100мг	85.0	92.6	96.4	-
таблетка	(79-89)	(89-96)	(93-99)	
25мг	19.7	51.4	75.0	94.7
посипка	(17-22)	(48-55)	(71-80)	(90-99)
50мг	17.8	48.1	71.2	93.5
посипка	(17-19)	(45-50)	(69-73)	(91-96)

Стійкість форми посипки, що описується у даному винаході, порівнювали зі стійкістю TOPAMAX® (топірамат) у таблетках шляхом зберігання обох форм у ємностях з регульованою стійкістю з метою визначення характеристик стійкості цих продуктів. Зразки поміщали у температуру 30°C. Посипку поміщали у 60% відносної вологості (BV), яку для порцій таблеток контролювали на рівні 35% або не контролювали взагалі, але у будь-якому випадку вологість була набагато меншою за 60% (BV). Збирали проби для визначення таких даних: кількість препарату, що залишалась, сульфат та сульфамат, фізичний вигляд у обрані проміжки часу, наприклад, 18 місяців, 24 місяці. Фізичний вигляд, а саме, знебарвлення до коричневого або чорного кольору та кількість поміченого сульфату, - добрі індикатори деградації активної речовини (топірамату). Для кожного моля топірамату, що деградує, формується молярний еквівалент неорганічної домішки (сульфат/сульфамат). Присутність неорганічної домішки визначається фахівцем у галузі звичайними методами, наприклад, рідинною хроматографією високого тиску (ВТРХ).

Через 18 місяців деяка нестійкість була помічена за даними про зовнішній вигляд таблеток, у той же час посипка не виявила ніяких ознак нестійкості/деградації.

Щодо таблеток, явні ознаки деградації були очевидні за зовнішнім виглядом та за даними відносно сульфату після 24 місяців. 25мг та 50мг дози посипки у капсулах залишилися стійкими після 24 місяців збереження при температурі 25°C та відносній вологості 60%, у той же час 15мг доза виявила нестійкість. Всі 3 форми дозування посипки залишилися стійкими після 24 місяців при температурі збереження 25°C та відносній вологості 60%.

Відомо, що волога прискорює деградацію топірамату. Зараз несподівано виявили, що покриття, яке використовували для приховування смаку кульок топірамату, також створює бар'єр, що заважає абсорбуванню води та відповідно поліпшує стійкість посипки. Для збереження таблеток було необхідно додавати у пляшечки секатив, щоб збільшити стійкість таблеток. Однак, щодо посипки, то немає необхідності додавати секатив. На додаток капсули, що використовують для полегшення споживання відповідної дози посипки, містять більш, ніж 10% води за масою, та все ж таки ця вода не прискорює деградацію топірамату через покриття, що приховує смак, у посипці.

Наступні приклади наведені для подальшого визначення винаходу, однак винахід не обмежується характеристиками цих прикладів.

Приклад 1

Приготування Кульок (основних)

Інгредієнт	Розмір порції (кг)
Топірамат	37.50
Повідон, Фармакопея США	18.75
Цукрові кульки, NF (розмір комірки 20-24)	112.50
Очищена вода, Фармакопея США	93.70

Необхідну порцію всіх інгредієнтів, що входять до кульок ретельно зважили. В обшитий котел (приблизно 10 галонів), обладнаний відсіувачем, гомогенізатором (Сильверсон або подібний) та міксером (LIGHTNING® або подібний), помістили відповідну порцію очищеної води, Фармакопея США. Додали порцію Повідону, Фармакопея США, та отриману суміш перемішували мінімум 15 хвилин, щоб розсіяти повідон в очищеній воді. Додавали Топірамат (37,50кг) та суміш перемішували мінімум 15 хвилин для розсіювання. Воду пропускали крізь чохол. Використовуючи міксер та гомогенізатор, суспензію топірамату гомогенізували приблизно 90 хвилин (діапазон: 80-100 хвилин). Розмішування продовжувалося і протягом етапів, що слідували за приготуванням кульок.

Помпу (Мастерфлекс або подібну) обладнали трьома помповими голівками для розпилювання. Порцію цукрових кульок НФ поміщали у псевдозріджений шар (Аппарат із псевдозрідженим шаром Глета, обладнаний 32 дюймовим стовпцем Вурстера, 3 розпилювачами з 2,2мм-ними форсунками або подібний прилад). Цукрові кульки зріджували та суспензію топірамату напілювали крізь розпилювачі (приблизна швидкість розпилення: 1кг/хв. Приблизний час розпилення 2,25 касів) у відповідності до параметрів, наведених у Таблиці 5.

Таблиця 5

Функція	Параметр
Струм повітря	2400 CFM (діапазон: 1900-2900)
Температура у вхідному отворі	60C (діапазон: 50C-70C)
Температура поверхневого шару	40C (діапазон: 38C-45C)
Розпилення струмом	3 бара (діапазон: 2.7-

повітря	3.5 бар)
---------	----------

Після того, як температура шару досягала 60°C, кульки сушили при температурі 60°C (діапазон: 55°C-65°C) принаймні 15 хвилин (діапазон: 15-18 хвилин) у відповідності до параметрів, наведених у Таблиці 6.

Таблиця 6

Функція	Параметр
Струм повітря	2100 CFM (діапазон : 1800-2200CFM)
Температура у вхідному отворі	60°C (діапазон 50°C-70°C)
Розпилення струмом повітря	1 бара

Потім кульки просіювали крізь сито 48 (Свеко або його еквівалент) з розміром комірки у сітці 16 та 25 для вилучення надто маленьких кульок та агломератів.

Приклад 2

Приготування кульок (з оболонкою)

Інгредієнт	Розмір порції(кг)
Топірамат-кульки(основні)	150.00
Ацетат целюлози,НФ	12.051
Повідон, Фармакопея США	6.489
Ацетон, НФ	120.00
Дегідратований спирт, Фармакопея США	30.00

Порцію Ацетону, НФ та Дегідратованого спирту, Фармакопея США, помістили у придатний антикорозійний сталевий бак та змішали. Порцію Повідону, Фармакопея США, додавали за допомогою придатного міксеру (LIGHTNIN¹® або його еквівалент).

Порцію Ацетату целюлози НФ додавали у вир під час змішування придатним міксером та розчин для покриття кульок візуально перевіряли на прозорість.

Кульки топірамату з розміром комірки 16-25 (150кг) за прикладом 1 зріджували в апараті з киплячим шаром Глетта, який було обладнано стовпцем Вурстера (або подібним приладом). На кульки напиляли розчин для покриття доти, доки увесь розчин не було вичерпано. Кульки з покриттям сушили при температурі приблизно 60°C мінімум 30 хвилин (діапазон: 28-32 хвилини). Робочі параметри наведені у таблиці 7.

Таблиця 7

Робочі діапазони для розпилення/висушування

Параметр	Діапазон
Струм повітря	15 00-3 000CFM
Температура у вхідному отворі	30°C -70°C
Розпилення струмом повітря	1-4 бара
Температура поверхневого шару	30°C-70°C

Сито Свеко (або подібний прилад) було встановлено зверху з розміром комірки 16 та низу - 20. Порція кульок з оболонкою була просіяна та кульки з оболонкою, що перевищували розмір комірки у діапазоні 16-20, бракувалися.

Приклад 3

Інкапсуляція кульок з оболонкою.

Інкапсуляційну машину (Інкапсулятор Н & К або подібний) обладнували фільтром для кульок та інкапсулювали кульки з оболонкою за прикладом 2.

Масу вмісту визначали шляхом кількісного аналізу кульок з оболонкою перед інкапсуляцією. Варіювання маси вмісту регулювали шляхом сортування, що необхідно для дози 15мг, але не обов'язкове, та використовували при необхідності для доз 25мг та 50мг. Сортувальна машина ККЕ (або подібна) використовувалась для зважування наповнених капсул при сортуванні за масою. Наповнені капсули, маса яких не відповідала необхідній, бракувалися.

У той час, як вищенаведений опис роз'яснює основні принципи даного винаходу та наведені приклади дані для ілюстрації, зрозуміло, що в практиці зустрічатимуться усі звичайні варіації, адаптації та/або модифікації у межах формули та варіантів виконання винаходу.