



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 90875

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/20

A61K 31/495

A61K 47/38

A61P 9/00

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

(54) ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ, ЩО МІСТЯТЬ РАНОLAЗИН

1

(21) a200707605
(22) 05.01.2006
(24) 10.06.2010
(86) PCT/US2006/000503, 05.01.2006
(31) 60/642,168
(32) 06.01.2005
(33) US
(46) 10.06.2010, Бюл.№ 11, 2010 р.
(72) САСТРІ СРІКОНДА, US, НАЙШАДХАМ ДЖА-
НАКІ, US
(73) CIBI СЕРАПЬЮТИКС, ІНК., US
(56) US 6369062 В1 09.04.2002
US 2002/090369 А1 11.07.2002
(57) 1. Лікарська форма пролонгованої дії, яка міс-
тить: приблизно 35-49 % ранолазину;
залежне від рН в'яжуче;
незалежне від рН в'яжуче;
та один або кілька фармацевтично прийнятних
наповнювачів.
2. Лікарська форма за п. 1, яка **відрізняється** тим,
що залежним від рН в'яжучим є співполімер мета-
крилової кислоти, частково нейтралізований осно-
вою.
3. Лікарська форма за п. 1, яка **відрізняється** тим,
що незалежним від рН в'яжучим є гідроксипропіл-
метилцелюлоза.
4. Лікарська форма за п. 1, яка **відрізняється** тим,
що фармацевтично прийнятними наповнювачами
є стеарат магнію та мікрокристалічна целюлоза.
5. Лікарська форма за п. 2, яка **відрізняється** тим,
що основою є гідроксид натрію, гідроксид калію
або гідроксид амонію у кількості, достатній для

2

нейтралізації співполімеру метакрилової кислоти
до ступеня приблизно 1-10 %, а ранолазин прису-
тній у кількості приблизно 35-45 %.

6. Лікарська форма за п. 1 у вигляді окремої таб-
летки, яка містить:

ранолазин 450-550 мг;

співполімер метакрилової кислоти 400-450 мг;

гідроксипропілметилцелюлозу 10-15 мг;

мікрокристалічну целюлозу 240-300 мг;

гідроксид натрію 2-5 мг; та

стеарат магнію 20-30 мг.

7. Лікарська форма за п. 6 у вигляді окремої таб-
летки, яка містить:

ранолазин 500 мг;

співполімер метакрилової кислоти 437,5 мг;

гідроксипропілметилцелюлозу 13,38 мг;

мікрокристалічну целюлозу 271,5 мг;

гідроксид натрію 2,63 мг; та

стеарат магнію 25 мг.

8. Спосіб лікування серцево-судинного захворю-
вання, який включає введення в організм хворого
лікарської форми пролонгованої дії за п. 1 у тера-
певтично ефективній кількості.

9. Спосіб за п. 8, де серцево-судинне захворюван-
ня вибрано з групи, яку складають серцева недо-
статність, в тому числі застійна серцева недостат-
ність, гостра серцева недостатність та інфаркт
міокарда, аритмії, стенокардія, в тому числі викли-
кана навантаженням стенокардія, варіантна стено-
кардія, стійка стенокардія, нестійка стенокардія та
гострий коронарний синдром, діабет та переміжна
кульгавість.

Ця заявка претендує на пріоритет попередньої
заявки на патент США № 60/642,168, поданої 6
січня 2005 р., зміст якої включено до цього опису в
повному обсязі шляхом посилання.

Ранолазин (N-(2,6-диметилфеніл)-4-[2-
гідрокси-3-(2-метокси-фенокси)пропіл]-1-
піперазинацетамід) є лікарським засобом, який

виявився корисним для лікування численних хво-
робливих станів, у тому числі серцевої недостат-
ності, аритмій, стенокардії, діабету, інфаркту міо-
карда, переміжної кульгавості тощо. Ранолазин
був предметом клінічних випробувань, що стосу-
валися лікування деяких зі згаданих хворобливих

(19) UA (11) 90875 (13) C2

станів, у тому числі стенокардії, зокрема, хронічної стенокардії.

Спочатку клінічне випробування ранолазину на людях, хворих на стенокардію, вважалося безуспішним, оскільки застосування лікарських форм ранолазину з негайним вивільненням при рівні дозування 120 мг із введенням тричі на добу виявилось неефективним. Подальші клінічні дослідження, виконані із застосуванням ранолазину, ясно показали, що, внаслідок порівняно короткого періоду напіввиведення ранолазину, для ефективного лікування стенокардії необхідно забезпечити систему постачання, яка підтримує задовільний рівень вмісту ранолазину у плазмі протягом тривалого періоду часу, тобто лікарську форму пролонгованої дії.

Лікарські форми ранолазину пролонгованої дії були описані раніше — дивись наприклад, патент США № 5,506,229, у якому розкрито лікарську форму з модифікованим вивільненням у формі капсули, яка містить мікросфери ранолазину та мікрокристалічної целюлози, які мають оболонку з полімерів, що регулюють вивільнення. При клінічних випробуваннях такі лікарські форми не забезпечували задовільний рівень вмісту ранолазину у плазмі протягом тривалого періоду часу. У патенті США № 6,503,911 описано лікарські форми пролонгованої дії, які забезпечують вирішення проблеми забезпечення задовільного рівня ранолазину у плазмі у процесі проходження препарату як через кислотне середовище шлунка, так і через більш лужне середовище тонкого кишечника, і які виявилися високоефективними з точки зору забезпечення рівнів вмісту у плазмі, необхідних для лікування стенокардії та інших серцево-судинних захворювань. Однак ці лікарські форми складаються з відносно складної суміші інгредієнтів, і бажано запропонувати лікарську форму ранолазину пролонгованої дії, яка містить меншу кількість компонентів та є простішою у виготовленні, але забезпечує рівні вмісту у плазмі, ефективні для лікування стенокардії та інших серцево-судинних захворювань, протягом тривалого періоду часу, зокрема, протягом 24 год.

Повідомляється, що лікарські форми ранолазину пролонгованої дії за патентом США № 6,503,911 включають суміш ранолазину та частково нейтралізованого залежного від рН в'язучого, яке регулює швидкість розчинення ранолазину у водних середовищах в діапазоні рН у шлунку (як правило, приблизно рН 1-2) та у тонкому кишечнику (як правило, приблизно рН 5,5). Було встановлено, що лікарські форми за цим винаходом вимагають присутності щонайменше одного залежного від рН в'язучого, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, у комбінації з незалежним від рН в'язучим, і вміст ранолазину у лікарських формах варіює у межах від приблизно 50% (мас.) до приблизно 95% (мас.) або більше, відповідно до варіанта, якому віддається більша перевага, від приблизно 70% (мас.) до приблизно 90% (мас), відповідно до варіанта, якому віддається найбільша перевага, від приблизно 70% (мас.) до приблизно 80% (мас.)

Несподівано було виявлено, що можливо одержати лікарські форми ранолазину пролонгованої дії, які забезпечують відповідні рівні вмісту ранолазину у плазмі, необхідні для лікування стенокардії та інших серцево-судинних захворювань, але не вимагають застосування усіх компонентів лікарських форм пролонгованої дії за патентом США № 6,503,911. Зокрема, виявлено, що можливо одержати лікарські форми ранолазину пролонгованої дії, які забезпечують відповідні рівні вмісту ранолазину у плазмі, необхідні для лікування стенокардії та інших серцево-судинних захворювань, але які не вимагають присутності залежного від рН в'язучого. Виявлено також, що можливо одержати ефективні лікарські форми ранолазину пролонгованої дії із вмістом ранолазину менше ніж 50%.

Суть винаходу

У першому аспекті цей винахід стосується лікарських форм ранолазину пролонгованої дії для перорального застосування, які забезпечують терапевтичні рівні вмісту ранолазину у плазмі протягом щонайменше 12 год після введення в організм ссавця, в тому числі лікарських форм, які містять менше ніж 50% ранолазину, наприклад, приблизно 35-50%, відповідно до варіантів, яким віддається перевага — приблизно 40-45% ранолазину.

Відповідно до одного варіанта здійснення винаходу, лікарські форми ранолазину пролонгованої дії за цим винаходом включають залежне від рН в'язуче, незалежне від рН в'язуче та один або кілька фармацевтично прийнятних наповнювачів. До придатних залежних від рН в'язучих належать (але без обмеження поданим нижче переліком) співполімери метакрилової кислоти, наприклад, Eudragit® (Eudragit® L100-55, псевдолатекс Eudragit® L100-55 тощо), частково нейтралізовані сильною основою, наприклад, гідроксидом натрію, гідроксидом калію або гідроксидом амонію, у кількості, достатній для нейтралізації співполімеру метакрилової кислоти до ступеня приблизно 1-20%, наприклад, приблизно 3-6%. До придатних незалежних від рН в'язучих належить (але без обмеження поданим нижче переліком) гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), наприклад, Methocel® E 10M гатунку Premium CR або Methocel® E4M гатунку Premium. До фармацевтично прийнятних наповнювачів належать стеарат магнію та мікрокристалічна целюлоза (Avicel® рН101).

У другому аспекті цей винахід стосується лікарських форм ранолазину пролонгованої дії для перорального застосування, які забезпечують терапевтично ефективні рівні вмісту ранолазину у плазмі протягом щонайменше 12 год після введення в організм, в тому числі лікарських форм, які містять щонайменше приблизно 35% ранолазину, відповідно до варіанта, якому віддається перевага, приблизно 40-80% ранолазину, незалежне від рН в'язуче та один або кілька фармацевтично прийнятних наповнювачів. Відповідно до варіанта, якому віддається перевага, незалежне від рН в'язуче має в'язкість приблизно 4000-12000 сПз (4-12 Па·с). До придатних незалежних від рН в'язучих належить гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), наприклад, Methocel® E10M гатунку Premium CR

або Methocel® E4M гатунку Premium. До фармацевтично прийнятних наповнювачів належать стеарат магнію, мікрокристалічна целюлоза, альгінат натрію, ксантен, лактоза тощо.

У третьому аспекті цей винахід стосується застосування лікарських форм ранолазину пролонгованої дії перорального застосування для лікування різноманітних хворобливих станів, особливо серцево-судинних захворювань, наприклад, серцевої недостатності, гострої серцевої недостатності, інфаркту міокарда тощо, аритмій, стенокардії, в тому числі викликаній навантаженням стенокардії, варіантної стенокардії, стійкої стенокардії, нестійкої стенокардії, гострого коронарного синдрому тощо, діабету та переміжної кульгавості. Лікування цих хворобливих станів розкрито у численних патентах США та заявках на патенти, в тому числі у патенті США № 6,503,911, заявках на патенти СІ-ЛА № 2003-0220344 та № 2004-0063717, зміст котрих включено до цього опису у повному обсязі шляхом посилання.

Визначення та загальні параметри

Подані нижче слова та вислови, вжиті в цьому описі, як правило, мають вказані нижче значення, за винятком випадків, коли в контексті, в якому вони вживаються, обумовлено інше.

Приклади залежних від рН в'язучих матеріалів, придатних для цілей цього винаходу, включають (але без обмеження поданим нижче переліком) фталевокислотні похідні вінілових полімерів та співполімерів, гідроксіалкілцелюлози, алкілцелюлози, ацетилцелюлози, ацетилгідроксіалкілцелюлози, прості ефіри целюлози, ацетилалкілцелюлози та їхні часткові складні ефіри, полімери та співполімери нижчих алкілакрилових кислот та нижчих алкілакрилатів, а також їхні часткові складні ефіри.

Особливо придатним є співполімер метакрилової кислоти типу С за Фармакопеею США (USP) ((Eudragit® L100-55 або псевдо латекс Eudragit® L100-55), який являє собою співполімер метакрилової кислоти та етил акрил ату, що містить ланки метакрилової кислоти в кількості від 46,0% до 50,6%. Такий співполімер постачається на ринок фірмою Rohm Pharma під назвою Eudragit® RTM L100-55 (у формі порошку) або L30D-55 (у формі 30% дисперсії у воді). До інших прикладів залежних від рН в'язучих матеріалів, які можуть застосовуватися окремо або у комбінаціях у складі лікарських форм ранолазину пролонгованої дії належать (але без обмеження поданим нижче переліком) фталат гідроксипропілцелюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, фталат ацетилцелюлози, фталат полівінілацетату, фталат полівінілпіролідону тощо.

Приклади незалежних від рН в'язучих матеріалів, придатних для цілей цього винаходу, включають (але без обмеження поданим нижче переліком) гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу, полівінілпіролідон, нейтральні складні ефіри поліметакрилатів тощо. Особливо придатною є гідроксипропілметилцелюлоза, яка постачається на ринок, наприклад, фірмою Dow

Chemical Company у різних формах - наприклад, Methocel® E5 гатунку Premium LV JP, Methocel® E10M гатунку Premium CR, Methocel® E5 гатунку Premium LV EP JP тощо. Перевага віддається таким незалежним від рН в'язучим, які мають в'язкість приблизно 4000-12000 сПз (4-12 Па·с) (вимірюється в'язкість розчину 2% в'язучого у воді при 20°C). Приклади таких незалежних від рН в'язучих включають (але без обмеження поданим нижче переліком) гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), наприклад, Methocel® E10M гатунку Premium CR або Methocel® E4M гатунку Premium, яку можна одержати від фірми Dow Chemical Company.

ПРИКЛАД 1

Виготовлення лікарської форми пролонгованої дії з 40% ранолазину

Методика:

Ранолазин (400 г), Avicel® (212,3 г), Eudragit® L100-55 (350 г) та гідроксипропілметилцелюлозу HPMC (10,7 г) змішували у грануляторі (змішувачі KG-5 із високим зусиллям зсуву) протягом 5 хв при швидкості обертання крильчатки 250 об/хв та швидкості обертання ножа 2500 об/хв.

Розчиняли гідроксид натрію (6,67 г) у 230 мл води, і додавали одержаний розчин до порошкоподібної суміші зі швидкістю 50 мл/хв при швидкості обертання крильчатки 500 об/хв та швидкості обертання ножа 10000 об/хв.

Додавали додаткову кількість води (30 мл) зі швидкістю 100 мл/хв при швидкості обертання крильчатки 500 об/хв та швидкості обертання ножа 10000 об/хв.

Для полегшення агломерації порошок місили при швидкості обертання крильчатки 250 об/хв та швидкості обертання ножа 5000 об/хв протягом 15 хв.

Гранули, одержані на попередній стадії, сушили у сушарці з псевдозрідженим шаром протягом 25 хв при температурі подаваного повітря 60°C та номінальному значенні встановленої швидкості повітряного потоку 8.

Висушені гранули пропускали через млин із периферичним вивантаженням, застосовуючи відповідне сито (розмір отворів 0,083 дюйма — 2,1 мм).

Одержані гранули вивантажували, зважували та змішували зі стеаратом магнію (20 г, попередньо пропущеним через сито 40 меш — розмір отворів 0,42 мм) протягом 3 хв, застосовуючи змішувач.

Гранули сумарною масою 1250 мг пресували із зусиллям від 2500 до 3500 фунтів (1135-1590 кг), застосовуючи напівавтоматичний прес Carver, і одержували таблетки ранолазину пролонгованої дії із вмістом лікарської речовини 40%.

Виготовлення інших лікарських форм пролонгованої дії із вмістом ранолазину менше ніж 50%

Аналогічним чином були виготовлені інші лікарські форми пролонгованої дії із вмістом ранолазину в межах від 35% до 50%.

Тест на розчинення

Таблетки випробовували із застосуванням приладу для розчинення типу II за Фармакопеею США (який є стандартним приладом для випробування швидкості розчинення) при швидкості пере-

мішування 50 об/хв. Як середовище для розчинення застосовували 900 мл 0,1-н. хлористоводневої кислоти при температурі 37°C. Через різні інтервали часу відбирали проби розчину об'ємом 3

мл та замінювали їх свіжим середовищем. Проби аналізували шляхом вимірювання поглинання на довжині хвилі 272 нм.

Результати:

	75% ранолазину	40% ранолазину
Час (год)	Вивільнення лікарської речовини (%)	Вивільнення лікарської речовини (%)
0,5	17,2	29,4
1	25,4	35,9
2	36,0	44,8
4	49,0	56,0
6	57,0	64,8
8	63,0	72,0
12	73,0	80,4
20	87,0	89,2
24	93,0	89,2
F1 (<15)		13,7
F2 (>50)		54,2

Висновок

У поданій вище таблиці зіставлено профілі розчинення лікарської форми пролонгованої дії з 40% ранолазину та лікарської форми пролонгованої дії з 75% ранолазину, яку використовували при клінічних випробуваннях ранолазину. Значення F відомі під назвою «підганяльних коефіцієнтів» («fit factors»), описаних у роботі Мура та Фленнера «Математичне зіставлення профілів розчинення» (J.F.Moore, H.H.Flanner, 1996, "Mathematical Comparison of Dissolution Profiles", Pharmaceutical Technology 20(6):64-74), зміст якої включено до цього опису у повному обсязі шляхом посилання. Для лікарських форм, які вважаються порівнянними з точки зору профілів розчинності числове значення F1 має бути менше ніж 15, а F2 має перевищувати 50. Як видно з поданої вище таблиці, лікарські форми із вмістом ранолазину 40% та 75% є порівнянними за цими критеріями.

ПРИКЛАД 2

Виготовлення лікарської форми ранолазину пролонгованої дії з незалежним від pH полімером

Методика:

Ранолазин (750 г) та гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC E10M Premium CR, 230 г) змішували у грануляторі (змішувачі KG-5 із високим зусиллям зсуву) протягом 5 хв при швидкості обертання крильчатки 250 об/хв та швидкості обертання ножа 2500 об/хв.

Додавали до порошкоподібної суміші 260 мл води зі швидкістю 100 мл/хв при швидкості обертання крильчатки 250 об/хв та швидкості обертання ножа 2500 об/хв.

Для полегшення агломерації порошок місили при швидкості обертання крильчатки 250 об/хв та

швидкості обертання ножа 5000 об/хв протягом 5 хв.

Гранули, одержані на стадії 3, сушили у сушарці з псевдозрідженим шаром протягом 25 хв при температурі подаваного повітря 60°C та номінальному значенні встановленої швидкості повітряного потоку 8.

Висушені гранули пропускали через млин із периферичним вивантаженням, застосовуючи відповідне сито (розмір отворів 0,083 дюйма - 2,1 мм).

Одержані гранули вивантажували, зважували та змішували з 2% стеаратом магнію (20 г, попередньо пропущеним через сито 40 меш — розмір отворів 0,42 мм) протягом 3 хв, застосовуючи змішувач (наприклад, V-змішувач).

Гранули масою 666,7 мг пресували на пресі Carver, а потім на пресі Stokes 16-Station при кількості пуансонів 4.

Аналогічним чином виготовляли інші лікарські форми ранолазину пролонгованої дії з незалежним від pH полімером, варіюючи кількості ранолазину та/або незалежного від pH в'язучого.

Тест на розчинення

Таблетки випробовували із застосуванням приладу для розчинення типу II за Фармакопеєю США при швидкості перемішування 50 об/хв. Як середовище для розчинення застосовували 900 мл 0,1-н. хлористоводневої кислоти. Задана температура становила 37°C. Через різні інтервали часу відбирали проби розчину об'ємом 3 мл та замінювали їх свіжим середовищем. Проби аналізували шляхом вимірювання поглинання на довжині хвилі 272 нм.

Результати

	75% ранолазину із залежними від pH в'язучими	75% ранолазину без залежних від pH в'язучих
Час (год)	Вивільнення лікарської речовини (%)	Вивільнення лікарської речовини (%)
0,5	17,2	9,082
1	25,4	14,385

2	36,0	23,326
4	49,0	35,840
6	57,0	46,251
8	63,0	54,723
12	73,0	69,757
20	87,0	88,860
24	93,0	93,546
F1 (<15)		13,9
F2 (>50)		52,3

Висновок

У поданій вище таблиці зіставлено профілі розчинення лікарської форми пролонгованої дії із 75% ранолазину без присутності залежного від рН в'язучого та лікарської форми пролонгованої дії із 75% ранолазину із вмістом залежного від рН в'язучого, яку використовували при клінічних випробуваннях ранолазину. Значення F відомі під назвою «підганяльних коефіцієнтів» («fit factors»), описаних у роботі Мура та Фленнера «Математичне зіставлення профілів розчинення» (J.F.Moore, H.H.Flanner, 1996, "Mathematical Comparison of Dissolution Profiles", Pharmaceutical Technology 20(6):64-74), зміст якої включено до цього опису у повному обсязі шляхом посилання. Для лікарських форм, які вважаються порівнянними з точки зору профілів розчинності числове значення F1 має бути менше ніж 15, а F2 має перевищувати 50. Як видно з поданої вище таблиці, вищезгадані лікарські форми є порівнянними за цими критеріями.

ПРИКЛАД 3

Виготовлення лікарської форми ранолазину пролонгованої дії з незалежним від рН полімером

Методика:

Ранолазин (750 г), Avicel® (75 г) та HPMC E10M Premium CR (155 г) змішували у грануляторі (змішувачі KG-5 із високим зусиллям зсуву) протягом 5 хв при швидкості обертання крильчатки 250 об/хв та швидкості обертання ножа 2500 об/хв.

Додавали до порошкоподібної суміші 260 мл води зі швидкістю 100 мл/хв при швидкості обертання крильчатки 250 об/хв та швидкості обертання ножа 2500 об/хв.

Для полегшення агломерації порошок місили при швидкості обертання крильчатки 250 об/хв та

швидкості обертання ножа 5000 об/хв протягом 5 хв.

Гранули, одержані на стадії 3, сушили у сушарці з псевдозрідженим шаром протягом 25 хв при температурі подаваного повітря 60°C та номінальному значенні встановленої швидкості повітряного потоку 8.

Висушені гранули пропускали через млин із периферичним вивантаженням, застосовуючи відповідне сито (розмір отворів 0,083 дюйма — 2,1 мм).

Одержані гранули вивантажували, зважували та змішували з 2% стеаратом магнію (20 г, попередньо пропущеним через сито 40 меш — розмір отворів 0,42 мм) протягом 3 хв, застосовуючи змішувач (наприклад, V-змішувач).

Гранули масою 666,7 мг пресували на пресі Carver, а потім на пресі Stokes 16-Station при кількості пуансонів 4.

Аналогічним чином виготовляли інші лікарські форми ранолазину пролонгованої дії з незалежним від рН полімером, варіюючи кількості ранолазину, незалежного від рН в'язучого та Avicel.

Тест на розчинення

Таблетки випробовували із застосуванням приладу для розчинення типу II за Фармакопсею США при швидкості перемішування 50 об/хв. Як середовище для розчинення застосовували 900 мл 0,1-н. хлористоводневої кислоти. Задана температура становила 37°C. Через різні інтервали часу відбирали проби розчину об'ємом 3 мл та замінювали їх свіжим середовищем. Проби аналізували шляхом вимірювання поглинання на довжині хвилі 272 нм.

Результати

	75% ранолазину із залежними від рН в'язучими	75% ранолазину без залежного від рН в'язучого
Час (год)	Вивільнення лікарської речовини (%)	Вивільнення лікарської речовини (%)
0,5	17,2	11,6
1	25,4	16,8
2	36,0	25,2
4	49,0	36,2
6	57,0	48,0
8	63,0	55,0
12	73,0	67,0
20	87,0	83,9
24	93,0	89,6
F1 (<15)		13,4
F2 (>50)		54,5

Висновок

У поданій вище таблиці зіставлено профілі розчинення лікарської форми пролонгованої дії із 75% ранолазину без присутності залежного від рН в'язучого (але у присутності Avicel®) та лікарської форми пролонгованої дії із 75% ранолазину із вмістом залежного від рН в'язучого, яку використовували при клінічних випробуваннях ранолазину. Значення F відомі під назвою «підганяльних коефіцієнтів» («fit factors»), описаних у роботі Мура та Фленнера «Математичне зіставлення профілів розчинення» (J.F.Moore, H.H.Flanner, 1996, "Mathematical Comparison of Dissolution Profiles", Pharmaceutical Technology 20(6):64-74), зміст якої включено до цього опису у повному обсязі шляхом посилання. Для лікарських форм, які вважаються порівнянними з точки зору профілів розчинності числове значення F1 має бути менше ніж 15, а F2 має перевищувати 50. Як видно з поданої вище таблиці, вищезгадані лікарські форми є порівнянними за цими критеріями.

ПРИКЛАД 4

Виготовлення лікарської форми ранолазину пролонгованої дії з незалежним від рН полімером

Методика: Ранолазин (750 г), Avicel® (30 г) та HPMC E10M Premium CR (155 г) змішували у грануляторі (змішувачі KG-5 із високим зусиллям зсуву) протягом 5 хв при швидкості обертання крильчатки 250 об/хв та швидкості обертання ножа 2500 об/хв.

Додавали до порошкоподібної суміші 260 мл води зі швидкістю 100 мл/хв при швидкості обертання крильчатки 250 об/хв та швидкості обертання ножа 2500 об/хв.

Для полегшення агломерації порошок місили при швидкості обертання крильчатки 250 об/хв та швидкості обертання ножа 5000 об/хв протягом 5 хв.

Одержані гранули сушили у сушарці з псевдо-зрідженим шаром протягом 25 хв при температурі подаваного повітря 60°C та номінальному значенні встановленої швидкості повітряного потоку 8.

Висушені гранули пропускali через млин із периферичним вивантаженням, застосовуючи відповідне сито (розмір отворів 0,083 дюйма — 2,1 мм).

Одержані гранули вивантажували, зважували та змішували з 2% стеаратом магнію (20 г, попередньо пропущеним через сито 40 меш - розмір отворів 0,42 мм) протягом 3 хв, застосовуючи змішувач (наприклад, V-змішувач).

Гранули масою 666,7 мг пресували на пресі Carver, а потім на пресі Stokes 16-Station при кількості пуансонів 4.

Аналогічним чином виготовляли інші лікарські форми ранолазину пролонгованої дії з незалежним від рН полімером, варіюючи кількості ранолазину, незалежного від рН в'язучого та Avicel.

Тест на розчинення

Таблетки випробовували із застосуванням приладу для розчинення типу II за Фармакопеею США при швидкості перемішування 50 об/хв. Як середовище для розчинення застосовували 900 мл 0,1-н. хлористоводневої кислоти. Задана температура становила 37°C. Через різні інтервали часу відбирали проби розчину об'ємом 3 мл та замінювали їх свіжим середовищем. Проби аналізували шляхом вимірювання поглинання на довжині хвилі 272 нм.

Результати

	75% ранолазину із залежними від рН в'язучими	75% ранолазину без залежного від рН в'язучого
Час (год)	Вивільнення лікарської речовини (%)	Вивільнення лікарської речовини (%)
0,5	17,2	17,7
1	25,4	25,4
2	36,0	36,3
4	49,0	50,7
6	57,0	63,6
8	63,0	70,2
12	73,0	83,0
20	87,0	94,8
24	93,0	97,0
F1 (<15)		7,60
F2 (>50)		62,51

Висновок

У поданій вище таблиці зіставлено профілі розчинення лікарської форми пролонгованої дії із 75% ранолазину без присутності залежного від рН в'язучого (але у присутності Avicel®) та лікарської форми пролонгованої дії із 75% ранолазину із вмістом залежного від рН в'язучого, яку використовували при клінічних випробуваннях ранолазину. Значення F відомі під назвою «підганяльних коефіцієнтів» («fit factors»), описаних у роботі Мура та Фленнера «Математичне зіставлення профілів

розчинення» (J.F.Moore, H.H.Flanner, 1996, "Mathematical Comparison of Dissolution Profiles", Pharmaceutical Technology 20(6):64-74), зміст котрої включено до цього опису у повному обсязі шляхом посилання. Для лікарських форм, які вважаються порівнянними з точки зору профілів розчинності числове значення F1 має бути менше ніж 15, а F2 має перевищувати 50. Як видно з поданої вище таблиці, вищезгадані лікарські форми є порівнянними за цими критеріями.

ПРИКЛАД 5

Виготовлення лікарської форми ранолазину пролонгованої дії із застосуванням гранулювання способом екструзії Методика:

Ранолазин (750 г), Avicel® (150,6 г), Eudragit® L100-55 (100 г) та HPMS (20 г) змішували у змішувачі KG-5 із високим зусиллям зсуву протягом 5 хв при швидкості обертання крильчатки 250 об/хв та швидкості обертання ножа 2500 об/хв.

Розчиняли гідроксид натрію (4,4 г) у 230 мл води, і додавали одержаний розчин до порошкоподібної суміші зі швидкістю 100 мл/хв при швидкості обертання крильчатки 250 об/хв та швидкості обертання ножа 2500 об/хв.

Додавали залишкову кількість води (290 мл) з тією самою швидкістю (100 мл/хв), що й розчин гідроксиду натрію, при тій самій швидкості обертання крильчатки (250 об/хв) та швидкості обертання ножа (2500 об/хв).

Порошок місили при швидкості обертання крильчатки 250 об/хв та швидкості обертання ножа 5000 об/хв протягом 5 хв.

Потім переносили масу у екструдер Kenwood Major Classic KM800 та різали на дрібні шматки (з одержанням сферичних гранул).

Одержані гранули сушили у сушарці з псевдо-зрідженим шаром протягом 25 хв при температурі подаваного повітря 60°C та номінальному значенні встановленої швидкості повітряного потоку 8.

Висушені гранули подрібнювали на млині CoMill із ситом із розміром отворів 0,083 дюйма (2,1 мм).

Одержані гранули вивантажували, зважували та змішували з 2% стеаратом магнію (20 г, попередньо пропущеним через сито 40 меш - розмір отворів 0,42 мм) протягом 3 хв, застосовуючи V-змішувач.

Гранули масою 666,7 мг пресували на пресі Stokes 16-Station при кількості пуансонів 3.