



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 86731

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/20

A61K 9/22

A61K 31/64

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) РОЗДІЛЮВАНА ГАЛЕНОВА ФОРМА, ЯКА РОБИТЬ МОЖЛИВИМ МОДИФІКОВАНЕ ВИВІЛЬНЕННЯ  
АКТИВНОГО ІНГРЕДІЄНТА

1

(21) а200810556(22) 20.08.2008(24) 12.05.2009(31) 08/01561(32) 21.03.2008(33) FR(46) 12.05.2009, Бюл.№ 9, 2009 р.(72) ФОНКНЕХТЕН ЖИЛЬ, ЖЕН-ТІ ПАТРИК, ПЕН ЖАН-МАНЮЕЛЬ, ВЮТРИШ ПАТРИК(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ(56) FR 2462908; 20.02.1981 RU 2177318; 27.12.2001 UA 81040; 26.11.2007 US 4353887; 12.10.1982 US 4683131; 28.07.1987 CA 1158555; 13.12.1983(57) 1. Розділювана таблетка модифікованого вивільнення, яка містить гліклазид, похідне целюлози і зв'язувальну речовину, де нерозділена таблетка і частина вказаної таблетки, яку одержують шляхом розділення, мають однакові параметри розчинення.2. Таблетка за п. 1, яка відрізняється тим, що похідне целюлози являє собою гідроксиметилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу і/або гідроксипропілметилцелюлозу.3. Таблетка за одним з пп. 1 або 2, яка відрізняється тим, що похідне целюлози являє собою гідроксипропілметилцелюлозу низької в'язкості.4. Таблетка за одним з пп. 1-3, яка відрізняється тим, що зв'язувальна речовина являє собою мальтодекстрин, полівідон або гідроксипропілметилцелюлозу дуже низької в'язкості.5. Таблетка за одним з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що таблетка містить гідрофілізуючий засіб, і гідрофілізуючий засіб переважно являє собою колоїдний кремнезем.6. Таблетка за одним з пп. 1-5, яка відрізняється тим, що вона містить гліклазид, похідне целюлози, мальтодекстрин і безводний колоїдний кремнезем.7. Таблетка за одним з пп. 1-6, яка відрізняється тим, що відсоток активної речовини складає від 12 % до 40 % загальної ваги таблетки.8. Таблетка за одним з пп. 1-7, яка відрізняється тим, що відсоток похідного целюлози складає від 10 % до 60 % загальної ваги таблетки.9. Таблетка за одним з пп. 1-8, яка відрізняється тим, що відсоток зв'язувальної речовини складає від 2 % до 15 % загальної ваги таблетки.10. Таблетка за одним з пп. 2-9, яка відрізняється тим, що вона містить загальну кількість гліклазиду, що складає 60 мг.11. Розділювана таблетка модифікованого вивільнення, яка відрізняється тим, що вона містить 18,7 % гліклазиду, 22,3 % моногідрату лактози, 6,9 % мальтодекстрину, 50 % низькозаміщеної гідроксипропілметилцелюлози, 0,5 % стеарату магнію і 1,6

2

% безводного колоїдного кремнезему.12. Таблетка за одним з пп. 1-11, яка відрізняється тим, що вона має одну або більше канавок розлому, перпендикулярних висоті і довжині таблетки.13. Таблетка за одним з пп. 1-12, яка відрізняється тим, що вона робить можливим пролонговане вивільнення.14. Таблетка за одним з пп. 1-13, яка відрізняється тим, що від 13 до 27 % загальної кількості активної речовини вивільняється протягом 2 годин, від 32 до 52 % загальної кількості активної речовини вивільняється протягом 4 годин і більше ніж 85 % загальної кількості активної речовини вивільняється протягом 12 годин.15. Таблетка за одним з пп. 1-14, яку застосовують як лікарський засіб для лікування діабету.16. Спосіб одержання таблетки за одним з пп. 1-15, який відрізняється тим, що це є спосіб одержання шляхом вологої грануляції, який включає наступні стадії:а) змішування гліклазиду, мальтодекстрину, моногідрату лактози, частини похідного целюлози і частини колоїдного кремнезему;б) після змішування проводять змочування; вологу масу, одержану таким чином, потім гранулюють, висушують і класифікують;с) гранулят, який одержують на стадії б), складає внутрішню фазу і його перемішують із залишковою частиною похідного целюлози низької в'язкості;д) змашування гранулята, який одержують на стадії с), за допомогою колоїдного кремнезему і стеарату магнію;е) компресія змашеної суміші, використовуючи пуансони, які дозволяють зробити канавки розлому в таблетці.17. Спосіб одержання таблетки за одним з пп. 1-15, який відрізняється тим, що це є спосіб одержання шляхом прямої компресії, який включає наступні стадії:а) змішування гліклазиду, мальтодекстрину, моногідрату лактози, похідних целюлози і частини колоїдного кремнезему;б) змашування гранулята, який одержують на стадії а), за допомогою колоїдного кремнезему і стеарату магнію;с) компресія змашеної суміші, використовуючи пуансони, які дозволяють зробити канавки розлому в таблетці.18. Спосіб одержання таблетки за одним з пп. 1-15, який відрізняється тим, що це є спосіб одержання шляхом сухої грануляції, який включає наступні стадії:а) змішування гліклазиду, мальтодекстрину, моногідрату лактози, частини похідного

(19) UA (11) 86731 (13) C2

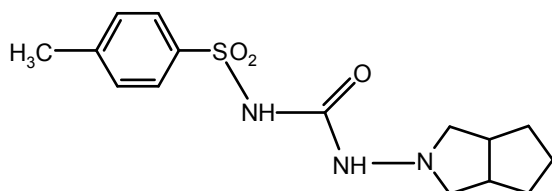
целюлози і частини колоїдного кремнезему; b) після змішування проводять ущільнювання і потім класифікування; c) гранулят, який одержують на стадії b), складає внутрішню фазу і його перемішують із залишковою частиною похідного целюло-

Даний винахід стосується галузі дослідження і розробки нових галенових форм фармацевтичних препаратів. Даний винахід стосується розділюваної галенової форми, яка дозволяє модифіковане вивільнення активного інгредієнта. Фармацевтичні композиції з модифікованим вивільненням - наприклад, пролонгованим вивільненням, відстроченим вивільненням або безперервним вивільненням - активної речовини були відомі протягом тривалого часу. Зокрема, вони дають можливість уникнути викидів активного інгредієнта в кров і одержати стійку концентрацію крові у людини. Це включає зменшення небажаних ефектів, які можуть виникнути в результаті "ефекту викиду", який може супроводжуватись гідроелектролітичними проблемами і проблемами метаболічного типу, асоційованими зі змінами в рівнях плазми активного інгредієнта. Форма з модифікованим вивільненням є особливо переважною у порівнянні з формою негайного вивільнення, тому що у конкретних пацієнтів вона дозволяє уникнути концентрацій активного інгредієнта в крові, які є підвищеними і короткотривалими, і ефект від яких може виявитись шкідливим при лікуванні конкретних патологій. Розділювана галенова форма, така як розділювана таблетка, має такі ознаки, як лінії розлому, які дозволяють вказаній галеновій формі бути розколотій і які дають в результаті дози практично рівної маси, які містять практично рівні кількості активної речовини. Поділ таблетки складає традиційну, але все ж таки знову виникаючу проблему в галузі галенових препаратів. Загально використовуваними є таблетки, які мають канавки для розлому, що дозволяють легке розділення і роблять можливим одержання розколених доз, які містять точну і рівну кількість активного інгредієнта. Задачею даного винаходу є забезпечити одну й ту ж саму галенову форму зі звичайними і ще взаємно антагоністичними властивостями, а саме бути розділюваною і мати модифіковане вивільнення. Директивна CPMP/QWP/604/96 ЕМЕА, Європейське Агентство Лікарських Засобів, явно відмовляє від поєднання властивостей розділювання і пролонгованого вивільнення в одній і тій же галеновій формі: "Помилковою практикою є розділяти дозовані форми з пролонгованим вивільненням, але це може бути виправдане у виняткових випадках." Хоч має місце те, що таблетки, які мають відносно глибокі канавки для розлому, дозволяють одержати більш легкий розлом вказаних таблеток і точну кількість активної речовини в кожній розколеній дозі, ці розділювані таблетки, які мають глибокі канавки для розлому і які використовуються у формі розколених доз, мають суттєве збільшення площі їх поверхні, що відповідає поверхні розлому, яка може досягати 20% загальної площі поверхні. Це значне зростання у площі поверхні у випадку розколених доз має надзвичайно руйнуючий ефект на характеристики вивільнення активної речовини.

зи низької в'язкості; d) змащування гранулята, який одержують на стадії c), за допомогою колоїдного кремнезему і стеарату магнію; e) компресія змашаної суміші, використовуючи пуансон, які дозволяють зробити канавки розлому в таблетці.

Отже, у випадку, коли загальна площа поверхні значно збільшена в результаті розділення, модифіковане вивільнення активної речовини з розколених доз змінюється до такої міри, що вказані розколені дози більше не мають, або мають тільки частково, бажані властивості, зокрема нормальне модифіковане вивільнення. Отже, використання розділюваних таблеток, які мають відносно глибокі канавки для розлому призводить до відсутності впевненості щодо властивостей і ефективності, що не прийнятне для пацієнта. Для того, щоб подолати проблеми, пов'язані з розділенням галенових форм з модифікованим вивільненням, досліджувались галенові розчини. Зокрема, була розроблена нова форма розділюваних таблеток з модифікованим вивільненням для того, щоб збільшення загальної площі поверхні завдяки поверхням розлому було якомога меншим при розділенні (FR 2 462 908). Ця продовгувата таблетка має точні умовні співвідношення довжини/ширини/висоти від 2,5 до 5 / від 0,9 до 2/1. Крім того, ширина складає не більше ніж 2/3 довжини, і загальну глибину канавок доводять до між 1/3 і 1/2 висоти так, щоб продукт ділянки поверхні розлому і кількість можливих фрагментів складали не більше ніж 15% зовнішньої площі поверхні нерозділеної таблетки. Однак, через збільшену легкість, з якою ці розділювані таблетки ламаються, завдяки малій ділянці поверхні розлому, вказані таблетки мають тенденцію до розлому на роздільній панелі, що є небажаним ефектом в ході виробничого процесу. Задачею даного винаходу є, відповідно, запропонувати альтернативну стратегію, яка дає можливість, уникнути проблем, властивих при розробці вже доступних розділюваних таблеток з модифікованим вивільненням, з метою подолати, щонайменше частково, недоліки, пов'язані із розділенням таблеток на розколені дози. Ця альтернативна стратегія базується на новизні фармацевтичної композиції галенової форми. Даний винахід має стосуватись розділюваної галенової форми, наприклад, розділюваної таблетки, з модифікованим вивільненням і яка містить один або більше активних інгредієнтів і наступні наповнювачі: полімер похідного целюлози і зв'язувальну речовину. Ця нова галенова форма характеризується тим, що вона має однаковий профіль розчинення, розділена вона або ні. Наприклад, розділювана таблетка з пролонгованим вивільненням у нерозділеній формі і частина вказаної форми, яку одержують розділенням, мають однакові параметри розчинення. В контексті даного винаходу, під "однаковими параметрами розчинення" мається на увазі кінетика розчинення, яка має коефіцієнти варіації статистично значущих відмінностей. Однакова *in vitro* кінетика розчинення відповідно до даного винаходу призводить до однакової кінетики плазми. Вираз "активний інгредієнт" відповідно до даного винаходу включає активний інгредієнт як

такий або один з його гідратів, кристалічних форм і адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою. Відповідно до даного винаходу, вираз "активна речовина" або "активний інгредієнт" стосується, без жодного обмеження, наступних терапевтичних сімейств: антибіотики, серцево-судинні засоби, знеболювальні засоби, антикоагулянти, антитромботичні засоби, вазоконстриктори, судинорозширювальні засоби, протипухлинні засоби, гіперглікемічні і гіпоглікемічні засоби, протизапальні засоби, протиаритмічні засоби, протихолестеринемічні засоби, вітаміни, мінерали, кожний з цих активних інгредієнтів може бути в поєднанні один з одним. Переважно, активний інгредієнт відповідно до даного винаходу являє собою гіпоглікемічний засіб, особливо протидіабетичний засіб. Більш переважно, активний інгредієнт являє собою сполуку сульфонілсечовини. Перевага віддається активному інгредієнту, використаному в даному винаході, який являє собою гліклазид формули (I):



Гліклазид являє собою сполуку сульфонілсечовини, визнану завдяки своїм протидіабетичним властивостям. Одинична доза гліклазиду може змінюватись відповідно до віку і ваги пацієнта, і природи і тяжкості діабету. Вона зазвичай знаходиться в діапазоні від 30 до 120 мг, у формі єдиного введення, для денного лікування. Процентне відношення гліклазиду в галеновій формі складає від 12 до 40% загальної ваги таблетки. Досі існуючі формулювання складались з: - таблетки негайного вивільнення, яка містить 80 мг; і- матричної таблетки, яка містить 30 мг гліклазиду. Ця таблетка дає можливість дотримуватись режиму одиничної дози, що знаходиться в діапазоні від 30 до 120 мг у формі єдиного щоденного введення, що відповідає прийому від 1 до 4 таблеток 30 мг. Ця таблетка гліклазиду, введена у формі гідрофільного матриксу, яка розкрита в описі патенту EP 1 148 871, забезпечує пролонговане і контрольоване вивільнення активного інгредієнта без *in vitro* кінетики розчинення згаданого матриксу, що знаходиться під впливом pH. Ця форма пролонгованого вивільнення гліклазиду забезпечує стійкі рівні плазми і низькі зміни  $C_{\text{макс}}-C_{\text{мін}}$ . Схема дозування, яка рекомендується для гліклазиду, включає введення гліклазиду в дозі 30 мг протягом першого періоду і потім, протягом другого періоду, гліклазиду в дозі 60 мг, яка являє собою дозу лікування, що вводиться більшості пацієнтів. До того ж, пацієнтів, які більш серйозно уражені хворобою, необхідно лікувати дозами 90 мг, або навіть 120 мг, гліклазиду. Надзвичайно переважним чином, у порівнянні до існуючих формулювань, даний винахід, який складається з розділюваної матричної таблетки з тривалим вивільненням, яка містить 60 мг гліклазиду, гарантує кращу схему лікування через обме-

ження кількості таблеток, які приймає пацієнт, а також дозволяє оптимізувати виробництво лікарських засобів на єдиній виробничій лінії. У формулі полімер похідного целюлози має функцію утворення матриксу, який гарантує, між іншим, модифіковане вивільнення активного інгредієнта. Вивільнення активного інгредієнта має місце як за допомогою дифузії, так і за допомогою ерозії матриці і, зокрема, дає пролонговане вивільнення активного інгредієнта. Як зрозуміло відповідно до даного винаходу, похідні целюлози, або полімери целюлози, являють собою, наприклад, етилцелюлозу, метилцелюлозу, ацетат целюлози, ацетатфталат целюлози, гідроксиметилцелюлозу, гідроксіетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу і гідроксипропілметилцелюлозу. Похідні целюлози, яким віддають перевагу відповідно до даного винаходу, являють собою: гідроксиметилцелюлозу, гідроксіетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу і гідроксипропілметилцелюлозу. Перевага віддається таблетці відповідно до даного винаходу, яка містить похідне целюлози низької в'язкості. Надалі перевага віддається таблетці відповідно до даного винаходу, яка містить гідроксипропілметилцелюлозу, або HPMS. HPMS являють собою комерційно доступні полімери, відомі кваліфікованому в даній галузі фахівцю і які звичайно використовують в галузі технології виготовлення лікарських засобів. Необхідно також відмітити, що ці полімери доступні на ринку, особливо під торговельною маркою Methocel™ і Metolose™. HPMS високої в'язкості можуть бути вибрані з Methocel K15M™ і Methocel K100M™, 2% за вагою водні розчини яких мають в'язкість 15000 і 100000 сП, відповідно. HPMS середньої в'язкості можуть бути вибрані з Methocel E4M™, Methocel K4M™ і Methocel K4MCR™, 2% за вагою водні розчини яких мають в'язкість 4000 сП. HPMS низької в'язкості можуть бути вибрані з Methocel E5™, Methocel E5 LV™, Methocel E15 LV™, Methocel E50 LV™, Methocel K100 LV™ і Metolose 90SH100™, 2% за вагою водні розчини яких мають в'язкість 5, 5, 15, 50, 100 і 100 сП, відповідно. У фармацевтичній композиції відповідно до даного винаходу зв'язувальна речовина служить для того, щоб зв'язувати разом частинки, які не можуть бути зв'язані разом виключно під дією тиску. Винахід переважно стосується зв'язувальних речовин, включених у наступний перелік: розчин сахарози, розчин глюкози, розчин сорбіту, сироп глюкози, переважно мальтодекстрин, гуміарабік, трагакант, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, желатин, крохмаль, PEG 4000 і 6000, полівідон (PVP) і HPMS дуже низької в'язкості. Таблетка відповідно до даного винаходу переважно містить мальтодекстрин, полівідон або HPMS дуже низької молекулярної ваги як зв'язувальну речовину для даної галенової форми. Даний винахід відповідно стосується переважно розділюваної таблетки пролонгованого вивільнення: а) гліклазид, похідне целюлози і мальтодекстрин або б) гліклазид, похідне целюлози і полівідон або в) гліклазид, похідне целюлози і HPMS від низької до дуже низької молекулярної ваги. У переважному втіленні, таблетка відповідно до даного винаходу також містить гідрофілізуючий засіб. Відповідно до звичайного за-

стосування, мається на увазі, що гідрофілізуючий засіб означає будь-яку речовину, здатну покращити просочення матриксу водою так, щоб швидко утворити гель. У контексті даного винаходу, гідрофілізуючі засоби являють собою ті, які включені у наступний список: колоїдний кремнезем, полісорбат, складний ефір сорбіту. Переважно, таблетка відповідно до даного винаходу містить колоїдний кремнезем як гідрофілізуючий засіб даної галенової форми. Процентний вміст колоїдного кремнезему як гідрофілізуючого засобу в таблетці відповідно до даного винаходу складає від 0,1% до 5% загальної ваги таблетки. Даний винахід стосується особливо розділюваної таблетки пролонгованого вивільнення, яка містить гліклазид, похідне целюлози, мальтодекстрин і колоїдний кремнезем. Даний винахід стосується також таблетки, яка містить, в доповнення до активних інгредієнтів і наповнювачів, які вже розкрито, - щонайменше, один розріджувач або заповнювач, такий як моногідрат лактози, маніт, поліол, незаміщену целюлозу або альтернативно крохмаль і мінеральну сіль; фосфат дикальцію; і /або- щонайменше, одну змащувальну речовину, особливо компресійну змащувальну речовину, таку як стеарат магнію або альтернативно стеарат кальцію, стеарат цинку, стеарат алюмінію, натрій стеарил фумарат; і/або- щонайменше, один засіб, що забезпечує текучість, такий як безводний колоїдний кремнезем. Переважно, винахід стосується розділюваної таблетки модифікованого вивільнення, яка містить від 12 % до 40 % активного інгредієнта відносно загальної ваги таблетки. Переважно, розділювана таблетка відповідно до даного винаходу також містить від 10 % до 60 % похідного целюлози відносно загальної ваги таблетки. Дуже особливо, розділювана таблетка відповідно до даного винаходу містить від 2 % до 15 % зв'язувальної речовини відносно загальної ваги таблетки. До того ж, розділювана таблетка відповідно до даного винаходу має одну або більше канавок розлому, розташованих на одній стороні або обох сторонах, перпендикулярно напрямку висоти і довжини таблетки. Канавки розлому, забезпечені на обох сторонах, розташовані переважно одна навпроти одної або ж чергуються, і більш того однакової глибини або різних глибин. Розділювана таблетка може відповідно бути розколеною на дві або декілька заздалегідь визначених частин. Це дає можливість пристосувати дозу лікарського засобу до конкретного режиму дозування, пов'язаного з патологією або пацієнтом. Винахід переважно стосується розділюваної таблетки, в якій від 13 до 27% загальної кількості активної речовини вивільняється протягом 2 годин, від 32 до 52% загальної кількості активної речовини вивільняється протягом 4 годин і більш ніж 85% загальної кількості активної речовини вивільняється протягом 12 годин. Переважно, таблетка відповідно до даного винаходу має наступний єдиний склад (в мг/таблетка) і наступний процентний склад: L0014022:

- гліклазид	60,00	18,7%
- моногідрат лактози	71,36	22,3%
-HPMC 100 cП	160,00	50%

- мальтодекстрин	22,00	6,9%
- безводний колоїдний кремнезем	5,04	1,6%
- стеарат магнію	1,60	0,5%
Загальна вага:	320,00	

Наступний склад таблетки відповідно до даного винаходу наданий, як функція, з одного боку, кількості в одиницях мг/загальна вага кожної сполуки і, з іншого боку, розташування вказаної сполуки у внутрішній фазі або зовнішній фазі: L0014022:

Внутрішня фаза:	
Гліклазид	60
Лактоза	71,36
HPMC 100 cП	64
Мальто декстрин	22
Безводний колоїдний кремнезем	4,4
Зовнішня фаза:	
HPMC 100 cП	96
Стеарат магнію	1,6
Безводний колоїдний кремнезем	0,64
Загальна вага	320

Винахід стосується способу одержання, за допомогою вологої грануляції, розділюваної таблетки, як описано тут вище, який включає щонайменше наступні стадії: а) змішування гліклазиду, мальтодекстрину, моногідрату лактози, частини похідного целюлози і частини колоїдного кремнезему; б) після змішування проводять змочування; вологу масу, одержану таким чином, потім гранулюють, висушують і класифікують; с) гранулят, який одержують на стадії б), складає внутрішню фазу і його перемішують із залишковою частиною похідного целюлози низької в'язкості; д) змащування грануляту, який одержують на стадії с), за допомогою колоїдного кремнезему і стеарату магнію; е) компресія змащеної суміші, використовуючи пуансони, які дозволяють зробити канавки розлому в таблетці. Винахід стосується способу одержання, за допомогою прямої компресії, розділюваної таблетки, як описано тут вище, який включає щонайменше наступні стадії: а) змішування гліклазиду, мальтодекстрину, моногідрату лактози, похідних целюлози і частини колоїдного кремнезему; б) змащування суміші, яку одержують на стадії с), за допомогою колоїдного кремнезему і стеарату магнію; с) компресія змащеної суміші, використовуючи пуансони, які дозволяють зробити канавки розлому в таблетці. Нарешті, винахід стосується способу одержання, за допомогою грануляції ущільнювання або сухої грануляції, розділюваної таблетки, як описано тут вище, який включає щонайменше наступні стадії: а) змішування гліклазиду, мальтодекстрину, моногідрату лактози, частини похідного целюлози і частини колоїдного кремнезему; б) після змішування проводять ущільнювання і потім класифікування; с) гранулят, який одержують на стадії б), складає внутрішню фазу і його перемішують із залишковою частиною похідного целюлози низької в'язкості; д) змащування грануляту, який одержують на стадії с), за допомогою колоїдного кремнезему і стеарату магнію; е) компресія змащеної суміші, використовуючи пуансони, які дозволяють зробити канавки розлому в таблетці. Переважно, в кінці процесу одержують

таблетки, твердість яких, що вимірюється переломлюванням по діаметру, складає від 60 до 120 N і розламування яких за допомогою канавок розлому удосконалює схему лікування. Переважно, розділювані галенові форми модифікованого вивільнення гліклазиду відповідно до даного винаходу використовують при виробництві лікарських засобів для лікування діабету. Даний винахід ілюстрований наступними Фігурами і Прикладами, які жодним чином не обмежують його: Фігура 1: Порівняльна кінетика розчинення для цілої таблетки і половини таблетки композиції L0014022; Фігура 2: Порівняльна кінетика розчинення для цілої таблетки і половини таблетки композиції L0023844; Фігура 3: Порівняльна кінетика розчинення для цілої таблетки і половини таблетки композиції L0023845; Фігура 4: Порівняльна кінетика розчинення для цілої таблетки і половини таблетки композиції L0023849. Приклади 1 - 4: Порівняння кінетики розчинення. Приклади 1 - 4 порівнюють кінетику вивільнення *in vitro* нерозділених таблеток з кінетикою вивільнення *in vitro* розколотих доз. Параметри розчинення порівнюють, використовуючи коефіцієнт подібності ( $f_2$ ). Вважається, що два параметри розчинення є однаковими, коли значення ( $f_2$ ) більше ніж або дорівнює 50. Директиви EMEA і FDA рекомендують обчислення коефіцієнта подібності ( $f_2$ ) для того, щоб порівняти два параметри розчинення і для того, щоб вирішити, чи є вказані параметри розчинення однаковими. Коефіцієнт подібності ( $f_2$ ) має формулу:

ента подібності ( $f_2$ ) для того, щоб порівняти два параметри розчинення і для того, щоб вирішити, чи є вказані параметри розчинення однаковими. Коефіцієнт подібності ( $f_2$ ) має формулу:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right],$$

в якому  $f_2$  являє

собою коефіцієнт подібності,  $n$  являє собою кількість стандартизованих точок,  $\bar{R}(t)$  означає середній процент активного інгредієнта, який розчиняється з нерозділеної таблетки і  $\bar{T}(t)$  означає середній процент активного інгредієнта, який розчиняється з розколеної дози згаданої таблетки. У Прикладах 1-4, стандартизовані точки знаходяться у  $t = 2$  години,  $t = 4$  години і  $t = 12$  годин. Таблетки, які оцінюють, мають різні склади; ці склади відрізняються особливо за природою похідних целюлози і за природою зв'язувальних речовин, які використовують. Таблетки виробляють відповідно до способу за даним винаходом, який розкрито тут вище. Приклад 1:

L0014022	Кількість мг
Гліклазид	60
НРМС 100 сП	64
НРМС 100 сП (зовнішня фаза)	96
Повідон	22
Моногідрат лактози	71,36
Безводний колоїдний кремнезем	0,64
Безводний колоїдний кремнезем (зовнішня фаза)	4,4
Стеарат магнію (зовнішня фаза)	1,6

Час(години)	L0014022	L0014022	L0014022	L0014022	L0014022
	$\frac{1}{2}$ таблетки	$\frac{1}{2}$ таблетки	Ціла таблетка	Ціла таблетка	Ціла таблетка/ $\frac{1}{2}$ таблетки
	% вивільненого А.І.	Середньо-квadraticне відхилення	% вивільненого А.І.	Середньо-квadraticне відхилення	$f_2$
0	0	0	0	0	75%
0,5	4,34	0,33	3,61	0,95	
1	9,93	0,57	8,68	1,05	
2	22,38	1,07	20,25	2,09	
4	47,8	1,78	43,77	3,54	
8	90,17	2,87	84,64	3,26	
12	98,58	2,93	99,1	0,8	

Приклад 2:

L0023844	Кількість мг
Гліклазид	60
НРМС 100 сП	64
НРМС 100 сП (зовнішня фаза)	96
Повідон	22
Моногідрат лактози	71,36
Безводний колоїдний кремнезем	0,64
Безводний колоїдний кремнезем (зовнішня фаза)	4,4
Стеарат магнію (зовнішня фаза)	1,6

Час (години)	L0023844	L0023844	L0023844	L0023844	L0023844
	$\frac{1}{2}$ таблетки	$\frac{1}{2}$ таблетки	Ціла таблетка	Ціла таблетка	Ціла таблетка / $\frac{1}{2}$ таблетки
	% вивільненого А.І.	Середньо- квадратичне відхилення	% вивільненого А.І.	Середньо- квадратичне відхилення	$f_2$
0	0,00	0,00	0,00	0,00	52,8%
0,5	3,17	0,24	2,79	0,48	
1	8,94	0,44	7,04	0,59	
2	22,11	1,04	17,65	1,19	
4	51,10	1,36	41,04	1,63	
8	102,52	2,42	84,31	1,52	
12	107,17	2,32	106,48	1,91	

Приклад 3:

L0023845	Кількість мг
Гліклазид	60
НРМС 100 сП	64
НРМС 100 сП (зовнішня фаза)	96
Моногідрат лактози	71,36
Безводний колоїдний кремнезем	0,64
Безводний колоїдний кремнезем (зовнішня фаза)	4,4
Стеарат магнію (зовнішня фаза)	1,6
НРМС низької молекулярної ваги	22

Час (години)	L0023845	L0023845	L0023845	L0023845	L0023845
	$\frac{1}{2}$ таблетки	$\frac{1}{2}$ таблетки	Ціла таблетка	Ціла таблетка	Ціла таблетка / $\frac{1}{2}$ таблетки
	% вивільненого А.І.	Середньо- квадратичне відхилення	% вивільненого А.І.	Середньо- квадратичне відхилення	$f_2$
0	0,00	0,00	0,00	0,00	62,2%
0,5	3,53	0,68	2,97	0,05	
1	8,06	0,71	6,86	0,12	
2	19,15	0,88	15,87	0,61	
4	43,17	0,94	35,74	1,14	
8	84,60	1,58	73,65	1,49	
12	98,11	2,75	97,37	2,03	

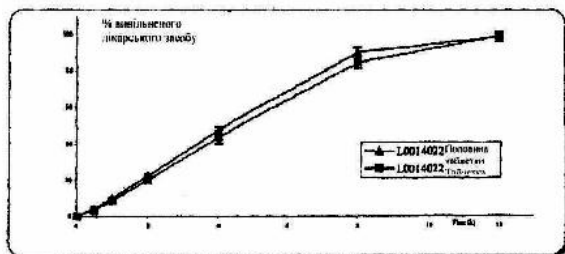
Приклад 4:

L0023849	Кількість мг
Мальтодекстрин	22
Гідроксіетилцелюлоза	64
Гідроксіетилцелюлоза (зовнішня фаза)	96
Гліклазид	60
Моногідрат лактози	71,36
Безводний колоїдний кремнезем	0,64
Безводний колоїдний кремнезем (зовнішня фаза)	4,4
Стеарат магнію (зовнішня фаза)	1,6

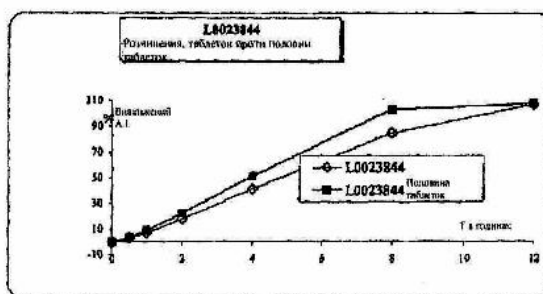
Час (години)	L0023849	L0023849	L0023849	L0023849	L0023849
	$\frac{1}{2}$ таблетки	$\frac{1}{2}$ таблетки	Ціла таблетка	Ціла таблетка	Ціла таблетка / $\frac{1}{2}$ таблетки
	% вивільненого А.І.	Середньо-квадратичне відхилення	% вивільненого А.І.	Середньо-квадратичне відхилення	
0	0,00	0,00	0,00	0,00	53,4%
0,5	4,63	0,29	3,80	0,10	
1	8,91	0,31	7,27	0,25	
2	19,32	0,62	15,78	0,58	
4	41,34	1,04	37,47	2,02	
8	86,61	2,62	67,37	3,10	
12	95,71	2,76	95,00	1,92	

Фармацевтичні композиції, які оцінюють у Прикладах 1 - 5, мають подібні параметри розчи-

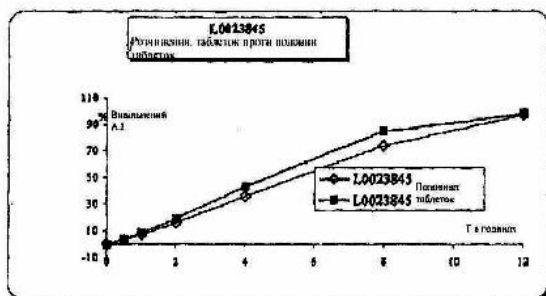
нення для нерозділеної форми і для частин форми, яку одержують розділенням



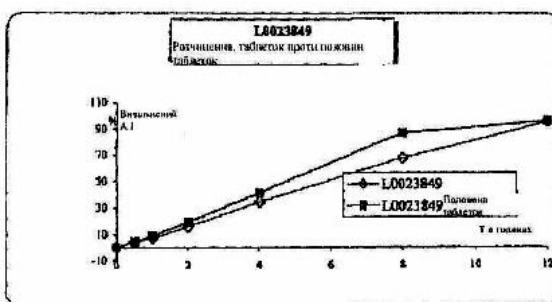
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

