



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 51686

(13) C2

(51) B A61K9/36, A61K31/785

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ТАБЛЕТКА, ЩО МІСТИТЬ АНІОНІТ

1

2

(21) 98073742

(22) 15 10 1997

(24) 16 12 2002

(86) PCT/JP97/03720, 15 10 1997

(31) 8/293328

(32) 15 10 1996

(33) JP

(46) 16 12 2002, Бюл. № 12, 2002 р

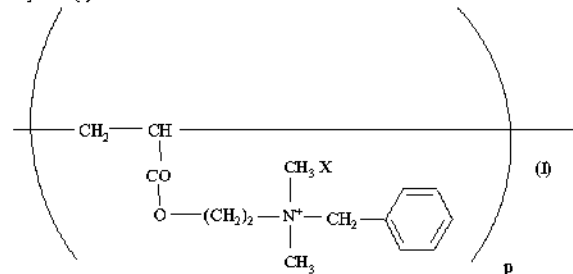
(72) Гото Такесі, JP, Мено Татсуя, JP

(73) ХІСАМІЦУ ФАРМАСЬОТІКАЛ КО, ІНК, JP

(56) EP, A2, 0021230, 07 01 1981

EP, A2, 0334873, 27 09 1989

(57) 1 Таблетка, що в основному вільна від води, яка містить аніонообмінну смолу, отримана при змішуванні незшитого аніонообмінної смоли формули (I)



де X є фізіологічно прийнятним протиіоном, p - середній ступінь полімеризації більший ніж 10000, двоокису кремнію і кристалічної целюлози, за відсутності води з наступним таблетуванням отриманої суміші

2 Таблетка згідно з п. 1, яка відрізняється тим, що кількість двоокису кремнію становить від 0,1 до 5 ваг. %

3 Таблетка згідно з п. 1 або 2, яка відрізняється тим, що кількість кристалічної целюлози, яка додається, становить від 1 до 30 ваг. %

4 Таблетка згідно з будь-яким із пп. 1-3, яка відрізняється тим, що уявна питома вага (об'ємна щільність) двоокису кремнію, який додається, становить від 20 г/л до 70 г/л, а середній розмір зерен

кристалічної целюлози, яка додається, становить від 10 до 50 мікрон

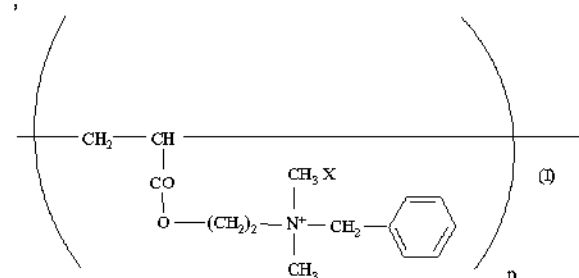
5 Таблетка в оболонці, в основному вільна від води, яка містить аніонообмінну смолу, отримана за допомогою нанесення покриття на таблетку без оболонки згідно з будь-яким із пп. 1-4, причому покриття утворене покривним агентом

6 Таблетка в оболонці згідно з п. 5, яка відрізняється тим, що покривний агент включає целюлозу

7 Таблетка в оболонці згідно з п. 6, яка відрізняється тим, що целюлозою є гідроксипропілметилцелюлоза

8 Таблетка в оболонці згідно з будь-яким із пп. 5-7, яка відрізняється тим, що на таблетку без оболонки наносять покриття покривним агентом, кількість якого становить від 1 до 10 ваг. %

9 Спосіб одержання таблетки згідно з будь-яким із пп. 1-4, що включає змішування незшитого аніонообмінної смоли формули (I)



де X є фізіологічно прийнятним протиіоном, p - середній ступінь полімеризації більший ніж 10000, двоокису кремнію і кристалічної целюлози, за відсутності води з наступним таблетуванням отриманої суміші

10 Спосіб одержання таблетки в оболонці згідно з будь-яким із пп. 5-8, який складається з покривання ядра, отриманого із таблетки за пп. 1-4, покривним агентом

Цей винахід відноситься до таблеток і до таблеток в оболонці, які містять аніонообмінну смолу, особливо незшитого аніонообмінну смолу загальної

формули (1), що наводиться далі, і які можна використовувати в якості депресанту холестерину. Більш конкретно, він відноситься до таких табле-

(13) C2

(11) 51686

(19) UA

ток в оболонці, що відрізняється високою стабільністю, у яких утримування активного інгредієнта збільшене для того, щоб їх було легше приймати, а число прийомів у день можна було б зменшити.

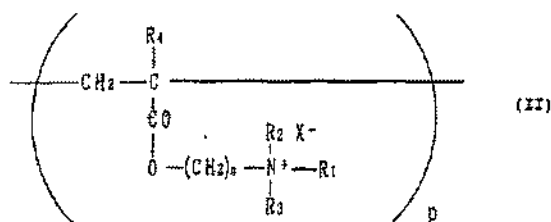
Крім того, цей винахід стосується способу одержання таблеток, а також таблеток в оболонці.

Приймання холестерамінів зшитого типу, які є звичайними депресантами холестерину, пов'язане з проблемами, які полягають у тому, що кількість препарату, яку потрібно приймати щодня, велика (8-16 г/день), а також необхідно приймати їх у формі суспензій. Тому дотепер проводилась безліч досліджень із метою одержання таблеток і таблеток в оболонці, що містять іонообмінні смоли. Так, наприклад, повідомляється про спосіб одержання таблеток в оболонці, що містять твердий холестерамінін з утримуванням води від 8 до 14% із розплавленим поліетиленгліколем і стеариновою кислотою без розчинника для одержання таблеток в оболонці, що не набухали б у роті (див. викладену японську патентну заявку № 3-236326).

Що стосується таблеток з аніонообмінною смолою імідазольного типу (див. викладену японську патентну заявку № 60-209523), то відомий спосіб одержання таких таблеток у присутності визначеної кількості води (див. викладену японську патентну заявку № 2-286621), спосіб одержання таблеток в оболонці за рахунок нанесення покриття на ці таблетки, що отримані в присутності заздалегідь визначеної кількості води, із гідроксипропілцелюлози або тому подібного (див. японську патентну заявку № 4-320155, опубліковану до розгляду викладеної заявки № 6-157325), і спосіб одержання таких таблеток у присутності заздалегідь визначеної кількості води і двоокису кремнію (див. викладену японську патентну заявку № 7-97330).

Крім того, відомі способи одержання таблеток з аніонообмінною смолою в оболонці з гарною стабільністю стосовно води, що включають таблетування аніонообмінної смоли у присутності води для одержання таблеток без оболонки з наступним нанесенням на них покриття з целюлозної речовини або тому подібного, і в яких гігроскопічність аніонообмінної смоли в таблетках без оболонки знижена, за рахунок чого досягається зменшення змін діаметру кожної з таблеток без оболонки в залежності від вологості навколишнього середовища (див. викладену японську патентну заявку № 7-97330 і 6-157325). Ці відомі способи зводяться до нанесення покриття на таблетки без оболонки, які містять заздалегідь визначену кількість води, щоб за рахунок цього зменшити зміни діаметра кожної з таблеток без оболонки в залежності від вологості навколишнього середовища. Однак, звичайні способи вимагають додавання заздалегідь визначеної кількості води до гігроскопічних аніонообмінних смол, що підлягають таблетуванню.

З іншого боку, автори цього винаходу вже повідомляли, що незшита аніонообмінна смола формули (II)



де R1 є ароматичною групою, що містить від 7 до 10 атомів вуглецю, або алкільною групою, що містить від 1 до 20 атомів вуглецю, R2 і R3 ОДНАКОВІ або різні, і кожний незалежно представляє нижчу алкільну групу, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, R4 представляє атом водню або нижчу алкільну групу, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, X представляє фізіологічне прийнятний протійон, n є цілим числом від 1 до 3, а p представляє середній ступінь полімеризації від 10 до 10000, надзвичайно корисні в якості депресантів холестерину (див. W093/13781). Будучи незшитим лінійним полімером, ця аніонообмінна смола не набухає і не збільшує свого об'єму, на відміну від таких зшитих полімерів, як холестерамінін, і тому не має такі небажані побічні ефекти, як здуття живота і запор. Крім того, ефективна абсорбція жовчних кислот такою аніонообмінною смолою на одиницю ваги велика. Відповідно, така аніонообмінна смола дуже зручна.

Однак, ця смола розчинна у воді і дуже прка, а крім того, вона дуже гігроскопічна і розріджується. Тому новий незшитий депресант холестерину, що включає сполуку формули (II), проблематичний у тому, що якщо його таблетувати будь-яким із звичайних способів, що вимагають на стадії змішування присутності води, він утворить таблетки, що розсипаються і малостабільні, тому що його сипкість і здатність до таблетування дуже низькі. Навіть якщо депресант холестерину, що містить сполуку формули (II), таблетують у відсутності води, одержувані таблетки усе ще представляють проблему в тому, що вони дуже пркі, тому що ця сильна пркота властива самій сполуці формули (II). Доза сполуки формули (II), хоча і змінюється в залежності від випадку, у якому вона застосовується, відносно велика і складає, звичайно, від 0,1 до 9г/день, переважно від 0,1 до 5г/день, використання таблеток, що містять сполуку формули (II) і вміщують велику кількість носія для зменшення пркоти сполуки, проблематично, тому що при цьому потрібно буде приймати велику кількість таблеток. Для одержання практичних медичних продуктів, що містять сполуку формули (II), із такою надзвичайно високою ефективністю, бажано вводити сполуку у високостабільні препарати без сильної пркоти, при цьому, додаючи наскільки можна меншу кількість носія.

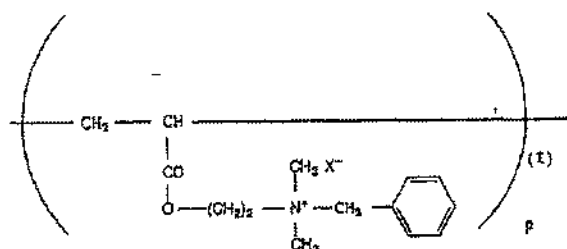
Щодо зазначених проблем авторами цього винаходу було виявлено, що суміш, яка містить депресант холестерину, незшити аніонообмінну смолу формули (II) поряд із, принаймні, двоокисом кремнію і кристалічною целюлозою, можна формувати у виді таблеток без використання води, у промисловому масштабі, причому на отримані в такий спосіб таблетки без оболонки можна нанести покриття з покриваючого матеріалу, що містить

целюлозну речовину для одержання таблеток в оболонці, і такі таблетки в оболонці дозволяють перебороти існуючі в цій області проблеми (див японську патентну заявку № 8-235718)

У незшитих аніонообмінних смол формули (II) середній ступінь полімеризації не перевищує 10000. У результаті додаткових досліджень автори виявили далі, що незшита аніонообмінна смола загальної формули (1), зазначена далі, із середнім ступенем полімеризації більш ніж 10000 має чудовий фармацевтичний ефект у якості депресанту холестерину.

Крім того автори виявили, що композиції таких смол формули (1) висувують ті ж самі проблеми з погляду одержання препаратів, що і смоли формули (II) із середнім ступенем полімеризації від 10 до 10000. Зокрема, незшиті аніонообмінні смоли формули (1) із середнім ступенем полімеризації більш ніж 10000 високо гігроскопічні, і тому відомі способи таблетування, у яких потрібна заздалегідь визначена кількість води, безпосередньо не застосовні.

З огляду на вищевказані проблеми, автори провели ретельні дослідження, і в результаті виявили, що суміш, яка містить незшиту аніонообмінну смолу формули (1)



де X представляє фізіологічне прийнятний протион,

а р представляє середній ступінь полімеризації і більше, ніж 10000, і, принаймні, двоокис кремнію і кристалічної целюлози, можна формувати у виді таблеток у промислових масштабах, не додаючи до неї воду, і що на одержувані в такий спосіб таблетки без оболонок можна наносити покривний агент, що містить целюлозу для створення оболонок у таблеток, вирішуючи в такий спосіб вищевказані проблеми. Крім того, автори виявили далі, що за рахунок того, що такі високо гігроскопічні таблетки, покриті покривним агентом, що містить целюлозу, приводять до одержання таблеток в оболонці, що не тільки контролює протік сполуки формули (1), але також знімає проблему гігроскопічності таблеток без оболонок, отриманих без додавання води. Тому такі таблетки виявляються стабільними протягом тривалого часу збереження.

У цьому винаході запропоновані таблетки, що містять аніонообмінну смолу, отримані при таблетуванні суміші, що включає незшиту аніонообмінну смолу формули (1) і, принаймні, двоокис кремнію і кристалічну целюлозу, але не містить воду. У цьому винаході запропонований також спосіб одержання таблеток, що містять аніонообмінну смолу, який включає додавання, принаймні, двоокису кремнію і кристалічної целюлози до незшитої аніонообмінної смоли формули (1), але без додавання води, для одержання суміші, із наступним її табле-

туванням

У цьому винаході запропоновані також таблетки в оболонці, що містять аніонообмінну смолу, отримані при таблетуванні суміші, що включає зшиту аніонообмінну смолу формули (1) і, принаймні, двоокис кремнію і кристалічної целюлози, але не містить воду, із наступним нанесенням покриття на отримані таблетки з покривного матеріалу, що містить целюлозну речовину, і запропонований спосіб одержання таких таблеток в оболонці.

Препарати цього винаходу відрізняються тим, що містять мінімальну кількість носія, або тим, що містять найбільшу з можливих кількостей активного інгредієнта. Препарати цього винаходу можна одержувати на будь-якій безперервній лінії в промисловому масштабі.

Якщо суміш, із котрої треба одержати таблетки за способом цього винаходу, не містить одного з агентів двоокису кремнію і кристалічної целюлози, її не тільки буде важко таблетувати, але також і вага таблеток буде сильно відрізнятися, і, крім того, поверхня одержуваних таблеток тріскатися і їхні краї будуть кришитися, що приведе до того, що одержання таблеток прийнятної якості різко знизиться (див приклади 4 і 5 заявки, що розглядається).

Далі докладно описується незшита аніонообмінна смола формули (1).

Протион X незшитої аніонообмінної смоли формули (1) для використання в способі цього винаходу специфічно не визначений, аби він був фізіологічно прийнятним протионом. Однак, для цієї мети кращі галоїди, сульфати і фосфати, більш кращі такі іони галоїдів, як іони хлору, бром, фтору і йоду.

Середній ступінь полімеризації р незшитої аніонообмінної смоли формули (1) для використання в способі цього винаходу більше чим 10000, переважно, від більш ніж 10000 до 50000, більш переважно, від більш ніж 10000 до 30000, і ще більш переважно, від більш ніж 10000 до 15000. Більш конкретно, середній ступінь полімеризації р, кращий від 10000 до 50000, ще кращий від 10001 до 30000, і ще більш кращий від 10001 до 15000.

Одним із кращих прикладів незшитої аніонообмінної смоли формули (1) для використання у способі цього винаходу є полі(акрилоїлоксиетил-N,N-диметил-N-бензиламонійхлорид) із середнім ступенем полімеризації р від 10001 до 30000, більш переважно, від 10001 до 15000.

Для одержання середнього ступеня полімеризації р можна використовувати звичайні способи, переважно такий спосіб:

Спочатку молекулярну вагу визначають за допомогою ексклюзивної хроматографії (прилад SHIMAZU SEISAKUSHO K.K.), R1 (диференційне визначення показника переломлення в якості детектора і TOSOH G6000PWXL - G3000PWXL колонка), Температура колонки 40°C Рухлива фаза 50 mM-NaCl розчин Швидкість потоку 1 мл/хв

а потім отримане значення молекулярної ваги поділяють на молекулярну вагу основної структурної одиниці (молекулярна вага мономеру).

Незшиту аніонообмінну смолу формули (1) для використання в способі цього винаходу можна одержати будь-яким звичайним способом, у якому

одержують відповідні мономері, а потім полімеризують звичайним способом. Більш конкретно, одержують четвертинні амонієві солі відповідних мономерів і полімеризують їх до потрібного ступеня в присутності ініціатора полімеризації, такого як ініціатор радикальної полімеризації. Якщо полімеризацію ведуть у м'яких умовах, середній ступінь полімеризації p в отриманого полімеру може виявитися невеликим. Тому бажано вести полімеризацію до досягнення достатнього розміру ступеня полімеризації. Далі описуються препарати цього винаходу. Кількість сполуки формули (1) у таблетках без оболонки цього винаходу може бути від 50 до 95 ваг %, переважно, від 70 до 90 ваг %, більш переважно, від 75 до 90 ваг % стосовно повної ваги кожної таблетки без оболонки.

Двоокис кремнію і кристалічної целюлози, що використовують у способі цього винаходу, конкретно не визначені, за умови, що дозволено їхнє пероральне введення. Однак, із загальних розумінь кращі ті, що дотепер використовувалися для одержання звичайних ліків для перорального прийому.

Двоокис кремнію призначена для гарної флюїдизації підлягаючої таблетуванню суміші. Так, наприклад, можна використовувати колоїдний гідрат двоокису кремнію (тобто біле вуглєля), двоокис кремнію (наприклад, силкагель, ангідрид кремнієвий) і т.д. Краща безводна з дрібними частками двоокис кремнію або легкий кремнієвий ангідрид. Двоокис кремнію для використання в способі цього винаходу має уявну питому вагу від 20 г/літр до 70 г/літр, переважно, від 20 г/літр до 50 г/літр. Кращий легкий кремнієвий ангідрид із невеликою уявною питомою вагою. Кількість двоокису кремнію, що додається, може бути від 0,01 до 5 ваг %, переважно від 0,1 до 3 ваг %, більш переважно від 0,1 до 1 ваг % у розрахунку на повну вагу кожної таблетки без оболонки.

У якості кристалічної целюлози кращою є мікрокристалічна целюлоза й розмір її зерен може бути від 5 до 50 мк, переважно від 10 до 30 мк. Кількість кристалічної целюлози, що додається, може складати від 0,1 до 30 ваг %, переважно від 1 до 30 ваг %, більш переважно від 10 до 30 ваг % у розрахунку на повну вагу кожної таблетки без оболонки.

Що стосується двоокису кремнію, особливо легкого кремнієвого ангідриду, що додається до суміші для таблетування цього винаходу, то збільшення його кількості й зменшення його уявної питомої ваги (об'ємної щільності) приводить до підвищення сипкості порошкоподібної суміші, при цьому, дуже часто погіршуючи здатність до таблетування (у щільні таблетки) цієї суміші. Тому, якщо двоокис кремнію додають до суміші в кількості 5 частин або більш у розрахунку на сполуку формули (1), здатність суміші до таблетування виявляється поганою, і це приводить до великої кількості зруйнованих таблеток.

З іншого боку, що стосується кристалічної целюлози, що додається до підлягаючої таблетуванню суміші цього винаходу, то збільшення її кількості і зменшення середнього розміру зерен приведе до поліпшення здатності до таблетування (у компактні таблетки) порошкоподібної суміші, але при

цьому часто знижує сипкість суміші. Зокрема, якщо до суміші добавляють кристалічну целюлозу в кількості більш ніж 30 частин у розрахунку на сполуку формули (1), вага таблеток, що утворюються, сильно коливається. Тому що немає серйозних причин додавати кристалічну целюлозу до суміші в таких кількостях (більш ніж 30 частин), бажано додавати будь-який дешевий носій, такий, як лактози, до отриманої суміші, при необхідності додавання великої кількості носія.

Обговорюючи більш докладно, у цьому винаході запропоновані таблетки, що містять аніонообмінну смолу, які включають незшиту аніонообмінну смолу формули (1), і які містять, принаймні, легкий кремнієвий ангідрид із невеликою уявною питомою вагою від 20 г/л до 70 г/л, переважно від 20 г/л до 50 г/л, і кристалічну целюлозу із середнім розміром зерен від 10 мк до 50 мк, переважно від 10 мк до 30 мк, але не містять води і запропонований спосіб одержання таблеток.

Також більш докладно, у цьому винаході запропоновані таблетки, що містять аніонообмінну смолу, отримані шляхом таблетування суміші, яка включає незшиту аніонообмінну смолу формули (1), і яка містить, принаймні, двоокис кремнію з невеликою уявною питомою вагою від 20 г/л до 50 г/л, переважно від 20 г/л до 40 г/л, і кристалічну целюлозу із середнім розміром зерен від 10 мк до 50 мк, переважно 50 мк, переважно від 10 мк до 30 мк, але без води, у якій аніонообмінна смола складає від 50 до 95 ваг %, переважно від 70 до 90 ваг %, більш переважно від 75 до 90 ваг % у розрахунку на повну вагу кожної таблетки, і запропонований спосіб одержання таких таблеток.

Далі в цьому винаході запропоновані таблетки в оболонці, що містять незшиту аніонообмінну смолу, отримані шляхом нанесення на таблетки без оболонки покриття, що утворене з покривного матеріалу, який включає целюлозну речовину, і запропонований спосіб одержання таблеток в оболонці.

Таблетки без покриття цього винаходу, що потім можна покрити оболонкою, можуть містити, у доповненні до вищевказаних двоокису кремнію і кристалічної целюлози, будь-які інші звичайні добавки, які, звичайно, використовують при формуванні таблеток, із тих, що не заважають цілям цього винаходу. Так, наприклад, таблетки цього винаходу можуть містити будь-які носії, наприклад, біози й монози, такі, як лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і сорбіт, і такі крохмалі, як картопляний крохмаль, пшеничний крохмаль, кукурудзяний крохмаль, такі ковзкі, як, наприклад, неорганічні речовини, наприклад, фосфат кальцію й сульфат кальцію, вищі жирні кислоти і їхні солі металів (наприклад, стеаринова кислота, стеарат магнію), вищі спирти, тальк і синтетичний силікат алюмінію, такі розпушувачі, як крохмалі, натрієва й калієва солі карбоксиметилцелюлози, метилцелюлоза, карбоксиметилкрохмаль і альпінат натрію, і такі сполучні, як крохмалі, сахароза, желатини, гуміарабік, метилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, полівініл-піролідон і поліметилпіролідон. Таблетки без оболонки цього винаходу, що можуть бути основою таблеток з оболонкою, можна одержати, змішуючи складові компоненти і, таблетуючи

отриману суміш. Порядок додавання компонентів для одержання суміші конкретно не визначений. Однак, краще спочатку змішати кристалічну целюлозу і двоокис кремнію, а потім додати сполуку формули (1), краще поступово, і усе разом змішати. Потім можна додати необов'язкові компоненти, і перемішати їх з отриманою сумішшю.

Додавання при пресуванні спеціально не визначено, але, переважно, воно повинне бути не більш 2г. Целюозна речовина, включена в покривний матеріал, який використовують при нанесенні покриття на таблетки цього винаходу без оболонки спеціально не визначена, за умови, що вона не залежить від розміру pH і є водорозчинною. Більш конкретно, наприклад, можна використовувати гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу й метилцелюлозу, причому краща гідроксипропілметил-целюлоза.

Ці целюозні матеріали можна використовувати окремо, але, при бажанні їх можна використовувати разом із невеликою кількістю воску, окису титана, тальку, гідроксипропілцелюлози з низьким ступенем заміщення, поліетиленгліколю, триетилцитрату і т.п. З огляду на міцність плівки покриття й економічні розуміння, до матеріалу оболонки краще додавати поліетиленгліколь (Macrogol).

Що стосується концентрації целюозної речовини в покривній рідині, то якщо вона занадто висока, тоді кількість целюозної речовини в покривному матеріалі може бути занадто великою. Тому небажано використовувати занадто високі концентрації целюозної речовини в покривній рідині. Краще щоб концентрація целюозної речовини була менше 20ваг %, і більш переважно, від 6 до 15ваг %, або біля цього. Якщо до покривної рідини додають поліетиленгліколь (Macrogol), то його концентрація повинна становити, переважно від 1 до 50ваг % або біля цього, більш переважно від 5 до 40ваг % або біля цього, стосовно целюозної речовини. Для нанесення покриття на таблетки без оболонки можна також використовувати розчинні у кислоті, плівкотворні речовини. Так, наприклад, можна використовувати покривні матеріали, здатні розчинятися у шлунковому соку, наприклад, діетиламінометакрилат, полівінілацетальдіаміноацетат (AEA), співполімер диметиламіноетилметакрилат-метилметакрилату (у продажі як EUDRAGIT (співполімер метилметакрилат-бутилметакрилат-диметиламіноетилметакрилату), N,N-ди-н-бутилгідроксипропіловий ефір ацетату целюлози (CABP) і т.п.

Спосіб нанесення покриття специфічно не визначений, але переважно нанесення розпиленням.

Кількість покривного матеріалу, яке треба нанести на таблетки без покриття, переважно, таке, щоб покривна плівка складала від 1 до 10ваг % від ваги кожної таблетки без оболонки. Щоб замаскувати гіркоту таблеток без оболонки, на таблетки можна нанести плівку, що складає 1ваг % або більше. Але, навіть якщо таблетки покривають плівкою більше ніж 10ваг %, це не дає додаткової вигоди. Більш переважно, щоб оболонка складала біля 3ваг %. Перед нанесенням покриття, переважно визначити наявність води в таблетках без оболонки, і нанесення покриття продовжують до того, поки більше не спостерігається збільшення

наявності води у таблетках з оболонкою.

Далі винахід, описаний більш докладно зі зверненням до цих прикладів. Однак, очевидно, що винахід цими прикладами не обмежений, але може охоплювати будь-які інші зміни й модифікації, не виходячи за рамки об'єму й суті винаходу.

Приклад 1

(1) Стадія змішування

Для змішування використовуваних складових компонентів застосовують такий змішувальний пристрій

Змішувач V-типу, FMV100 (POWREX)

(1-1) Спосіб змішування

Для змішування визначених далі компонентів 1000г кристалічної целюлози і 50г легкого кремнієвого ангідриду зважують, поміщують у змішувач і змішують у ньому протягом 5 хвилин.

Повну кількість полі (акрілоїлоксіетил-N-N-диметил-N-бензиламонійхлориду) (формули (1), де X представляє іон хлору - тут і далі іменоване як "сполука 1") із середнім ступенем полімеризації 12000 поділяють на 4 порції, які по окремої додають до суміші з інтервалами 5 хвилин при безперервному перемішуванні. Потім 50г стеарату магнію зважують, додають до суміші і перемішують протягом 1 хвилини.

(122) Суміш Композиція (10кг)

Сполука 1 8900г

Кристалічна целюлоза 1000г

(у продажі як Avicel PH-F20 (середній розмір зерен 17мк))

Стеарат магнію 50г

Легка кремінна кислота 50г

(уявна питома вага (об'ємна щільність) 30г/л)

(2) Стадія таблетування

Для формування суміші у таблетки використовують такий таблетуючий пристрій

Роторна таблетуюча машина HT-AP-15SS (Hata Ironworks Co.)

(2-1) Умови таблетування

Число оборотів 35об/хв

Товщина таблетки 5мм

Міцність таблетки 7 або більш

Вертикальний тиск для таблетування 2 тони або менше

Система подачі використовують систему подачі під тиском

(3) Стадія нанесення покриття

Для покриття таблеток без оболонки використовують пристрій для нанесення покриття

Dna Coater 650 (POWREX) (3-1) Спосіб нанесення покриття

7 кг таблеток без оболонки, отриманих на попередній стадії (2) поміщують у барабан для нанесення покриття, у якому температуру парів, які повинні абсорбуватися таблетками, підтримують при 80°C, причому піддон не обертають (число оборотів 0) доти, поки температура парів, що виходять із барабана, не стає постійною. На цій стадії температура вихідних парів повинна бути 50°C або вище. 20 таблеток витягають із барабана і зважують. Потім їх подрібнюють, і вимірюють вміст в них води. Після цього покривну рідину із позначеним далі складом розпорошують на таблетки в барабані при швидкості розпилення 12г/хв, при цьому барабан обертається зі швидкістю 7об/хв.

Через 30хв число оборотів барабана змінюють на 15об/хв, і розпилення продовжують при швидкості розпилення близько 18г/хв. З регулярними інтервалами під час розпилення відбирають по 20 таблеток і вимірюють їхню вагу й уміст у них води. Якщо у зразка не виявляють збільшення вмісту води, вважають, що таблетки покриті оболонкою, і коли вага таблетки в оболонці досягає 103% від ваги таблетки без оболонки, напilenня припиняють. Потім барабан продовжують обертати зі швидкістю 5об/хв, ще приблизно 60хв для висушування таблеток в оболонці.

(3-2) Рідка покривна композиція
Гідрооксиметилцелюлоза 2910 400г
Макрогол 6000 120г
Іонообмінна вода 4600г

Приклад 2

(1) Стадія змішування

Для змішування складових компонентів використовують пристрій для змішування. Змішувач V-типу, FMV100 (POWREX) (1-1) Спосіб змішування

З зазначеного далі складу суміші 2000г кристалічної целюлози і 50г легкого кремнієвого ангідриду зважують, поміщують у змішувач і змішують у ньому протягом 5 хвилин.

Повну кількість сполуки 1 поділяють на чотири порції, які окремо додають до суміші одну за одною з інтервалами 5 хвилин, продовжуючи перемішувати суміш.

Потім зважують 50г стеарату магнію і додають до суміші, і перемішування продовжують ще 1 хвилину. (1 - 2) Склад суміші (10кг)

Сполука 1 7900г Кристалічна целюлоза 1000г
(у продажу як Avicel PH-310 (середній розмір зерен 40мк))

Стеарат магнію 50г

Легка кремнієва кислота 50г

(уявна питома вага (об'ємна щільність 50г/л))

(2) Стадія таблетування, стадія нанесення покриття

Способом прикладу 1 суміш таблетують і наносять на таблетки покриття.

Приклад 3

(1) Стадія змішування

Для змішування використовуваних складових компонентів використовують змішувач V-типу, FMV100 (POWREX) (1) Спосіб змішування

Як для суміші, склад якої наводиться далі, 1000г кристалічної целюлози, 550г лактози і 50г легкого кремнієвого ангідриду зважують, поміщують у змішувач і змішують протягом 5 хвилин.

Повну кількість сполуки 1 розділяють на чотири порції, які по окремоності додають до суміші по черзі з інтервалами 5 хвилин, продовжуючи перемішувати суміш. Потім зважують 50г стеарату магнію, додають до суміші і продовжують перемішувати ще 1 хвилину.

(1-2) Композиція суміші (10кг)

Сполука 1 8350г

Кристалічна целюлоза 1000г

(У продажу як Avicel PH-F20 (середній розмір зерен 17мк)) Лактоза 550г

Стеарат магнію 50г

Легка кремнієва кислота 50г

(уявна питома вага (об'ємна щільність) 50г/л)

(2) Стадія таблетування, Стадія нанесення покриття

Способом прикладу 1 отриману суміш таблетують і на таблетки наносять оболонку.

Приклад 4

(1) Стадія змішування, стадія таблетування

Способом прикладу 1 складові компоненти змішують і таблетують.

(2) Стадія нанесення покриття

(2-1) Спосіб нанесення покриття

Способом прикладу 1 таблетки без оболонки покривають зазначеною далі покривною рідиною, а потім сушать. Потім 5 г воску Карнауба додають у барабан для нанесення покриття, у якому знаходяться висушені таблетки в оболонці, і барабан продовжують обертати зі швидкістю 5об/хв, протягом 5 хвилин.

(2) Склад покривної рідини

Гідроксипропілметил целюлоза 2910	400г
Макрогол 6000	120г
Окис титану	28г
Іонообмінна вода	4000г

(2-3) Ковзке

Порошок воску Карнауба 5г

Приклад 5

Таблетки без оболонки одержують за способом прикладу 1-(1) і (2), за винятком того, що використовують полі (акрилоїлокси-етил-М,М-диметил-М-бензиламонійхлорид (формули 1), де X представляє іон хлору) із середнім ступенем полімеризації 13000. Потім таблетки покривають оболонкою способом прикладу 1-(3) для одержання таблеток в оболонці.

Приклад 6

Таблетки без оболонки одержують за способом прикладу 1-(1) і (2), за винятком того, що використовують полі (акрилоїлокси-етил-N,N-диметил-N-бензиламонійхлорид (формула (1), де X представляє іон хлору) із середнім ступенем полімеризації 15000. Потім ці таблетки покривають оболонкою за способом прикладу 1-(3) для одержання таблеток в оболонці.

Порівняльний приклад 1 (1) Стадія змішування

Для змішування складового компоненту використовують наступний змішувач V-типу, FMV100 (POWREX)

Змішувач V-типу, FMV100 (POWREX)

(1-1) Спосіб змішування

Як у зазначеному далі складі суміші, 1000 г кристалічної целюлози і 50г легкого кремнієвого ангідриду зважують, поміщують у змішувач і перемішують протягом 5 хвилин.

Повну кількість сполуки 1 розділяють на чотири порції, які додають до суміші одна за одною з інтервалами 5 хвилин, продовжуючи перемішувати суміш.

Потім зважують 50г стеарату магнію, додають його до суміші й перемішування продовжують протягом 1 хвилини.

У зв'язку з тим, що виявляється важко змішати сполуку 1 і воду, 890г води розпорошують на систему, яка підлягає перемішуванню.

(1-2) Склад суміші (10 кг)

Сполука 1 8010г

Вода 890г

Кристалічна целюлоза 1000г

(продається як Avicel PH-F 20 (середній розмір зерен 17мк))

Стеарат магнію 50г

Легка кремнієва кислота 50г

(уявна питома вага (об'ємна щільність) 30г/л)

Порівняльний приклад 2

(1) Стадія змішування

Для змішування складових компонентів використовують змішувач V-типу, FMV100 (POWREX)

(1-1) Спосіб змішування

Як зазначено далі для композиції суміші, приведені далі 1000г кристалічної целюлози і 50г легкого кремнієвого ангідриду зважують, поміщують у змішувач і змішування проводять протягом 5 хвилин

Повну кількість сполуки 1 поділяють на чотири порції, які по окремої додають до суміші одна за одною з інтервалом 5 хвилин, продовжуючи при цьому перемішувати суміш

Потім зважують 50г стеарату магнію і додають до отриманої суміші, а перемішування продовжують ще 1 хвилину

(1-2) Композиція суміші (10кг)

Сполука 1 8900г

Кристалічна целюлоза 1000г

(продається як Avicel PH-301 (середній розмір зерен 40мк))

Стеарат магнію 50г

Легка кремнієва кислота 50г

(уявна питома вага (об'ємна щільність) 30г/л)

(2) Стадія таблетування, стадія нанесення покриття

Способом прикладу 1 отриману суміш таблетують, і на таблетки наносять покриття, одержуючи таблетки в оболонці. Порівняльний приклад 3

(1) Стадія змішування

для змішування складових компонентів використовують змішувач V-типу, FMV100 (POWREX)

(1-1) Спосіб змішування

Як зазначено далі для композиції суміші, 1000г кристалічної целюлози і 50г легкого кремнієвого ангідриду зважують, поміщують у змішувач, і перемішують у ньому протягом 5 хвилин

Повну кількість сполуки 1 поділяють на чотири порції, які по окремої додають до суміші одну за одною з інтервалом 5 хвилин, при цьому, перемішуючи суміш

Потім зважують 50г стеарату магнію, додають до суміші, і перемішування продовжують ще 1 хвилину

(1-2) Композиція суміші (10кг)

Сполука 1 8900г

Кристалічна целюлоза 1000г

(продається як A weel PH-302 (середній розмір зерен 120мк))

Стеарат магнію 50г

Легка кремнієва кислота 50г

(уявна питома вага (об'ємна щільність) 30г/л)

(2) Стадія таблетування, стадія нанесення покриття

Способом прикладу 1 отриману суміш таблетують і наносять на таблетки покриття, одержуючи таблетки в оболонці. Порівняльний приклад 4 (1) Стадія змішування. Для змішування складових компонентів використовують наступний змішувачий

пристрій Змішувач V-типу, FMV100 (POWBEX) (1-1) Спосіб змішування

Як зазначено далі для композиції суміші, 50г легкого кремнієвого ангідриду зважують і поміщують у змішувач

Повну кількість сполуки 1 поділяють на чотири порції, які по окремої додають до ангідриду одна за одною з інтервалами 5 хвилин, причому суміш продовжують перемішувати

Потім зважують 50г стеарату магнію, додають до отриманої суміші, і перемішування продовжують протягом 1 хвилини

(1-2) Композиція суміші (10кг)

Сполука 1 9900г

Стеарат магнію 50г

Легка кремнієва кислота 50г

(уявна питома вага (об'ємна щільність) 30г/л)

(2) Стадія таблетування, стадія нанесення покриття

Способом прикладу 1 отриману суміш таблетують, на таблетки наносять покриття, одержуючи таблетки в оболонці

Порівняльний приклад 5

Для змішування складових компонентів використовують такий змішувальний пристрій

Змішувач V-типу, FMV100 (POWREX)

(1-1) Спосіб змішування

Як зазначено далі для композиції суміші, 1000г кристалічної целюлози зважують і поміщують у змішувач

Повну кількість сполуки 1 поділяють на чотири порції, які окремо додають до кристалічної целюлози одна за одною з інтервалами 5 хвилин, при перемішуванні

Потім 50г стеарату магнію зважують, додають до суміші і продовжують перемішування протягом 1 хвилини

(1-2) Композиція суміші (10кг)

Сполука 1 8950г

Кристалічна целюлоза 1000 г

(продається як Avicel PH-F20 (середній розмір зерен 17мк))

Стеарат магнію 50г

(2) Стадія таблетування, стадія нанесення покриття

Способом прикладу 1 отриману суміш таблетують, на таблетки наносять покриття, одержуючи таблетки в оболонці

Порівняльний приклад 6

(1) Стадія перемішування

Для змішування складових компонентів використовують такий змішувальний пристрій

Змішувач V-типу, FM100 (POWREX)

(1-1) Спосіб змішування

Як визначено далі для композиції суміші, 9950г сполуки 1 і 50г стеарату магнію зважують і поміщують у змішувач, і перемішують протягом 1 хвилини

(1-2) Композиція суміші (10кг)

Сполука 1 9950г

Стеарат магнію 50г

(2) Стадія таблетування, стадія нанесення покриття

Способом прикладу 1 отриману суміш таблетують, на таблетки наносять покриття, одержуючи таблетки в оболонці

Порівняльний приклад 7

Способом приклада 1 одержують таблетки без оболонки

Тестовий приклад 1

Отримані як зазначено раніше зразки тестують по силкості їхнього порошку й здатності до пресування (таблетування). Як подано в таблиці 1, відхилення у вазі для таблеток без оболонки вказують на силкість порошку, а частота відколювання і

розтріскування таблеток в оболонці, для яких таблетки без покриття одержували в результаті пресування порошкоподібної суміші при тиску 2т або нижче, продемонстрували здатність до пресування. Завдяки тому що таблетки без оболонки були високо гігроскопічні, їхня вага в тесті на абразивність збільшується. Зовнішній вигляд тестованих таблеток свідчить про їхню здатність до пресування. Дані тестів подані в таблиці 1.

Таблиця 1

	Відхилення у вазі для таблеток в оболонці	Відколювання, розтріскування	Здатність до таблетування
Приклад 1	невелике	ні	А
Приклад 2	невелике	ні	А
Приклад 3	невелике	ні	А
Порівняльний приклад 1	не таблетується	-	-
Порівняльний приклад 2	невелике	поверхня тріснула	С
Порівняльний приклад 3	невелике	поверхня тріснула краї зколоті	С
Порівняльний приклад 4	невелике	поверхня тріснула краї обсипалися	С
Порівняльний Приклад 5	середнє	ні	В
Порівняльний Приклад 6	велике	поверхня тріснула краї обсипалися	Д

У порівняльному прикладі 1, коли компоненти змішують разом із водою, їх не можливо добре перемішати, тому що вони розріджуються й утворюють грудки, але не таблетуються.

В усіх прикладах і порівняльних прикладах, у яких компоненти змішували без води, суміші можна було таблетувати і наносити на отримані таблетки покриття. Однак, тільки зразки прикладів 1, 2 і 3 не представляли проблем у відношенні силкості складового композицію порошку й у відношенні здатності до пресування.

У порівняльному прикладі 4 не використовували кристалічну целюлозу, у порівняльному прикладі 5 не використовували легкий кремнієвий ангідрид, а в порівняльному прикладі 6 не використовували ні те, ні інше. Без кристалічної целюлози здатність до таблетування (здатність до пресування) була вкрай низькою, а поверхня таблеток в оболонці покривалася тріщинами. Без легкого кремнієвого ангідриду силкість суміші була поганою, і при цьому збільшилися відхилення у вазі таблеток. Без обох компонентів, кристалічної целюлози і легкого кремнієвого ангідриду, відхилення у вазі таблеток сильно зростають, а самі таблетки тріскаються й розсипаються, це означає, що таблетуємість такої суміші погана.

У порівняльному прикладі 2 використовують кристалічну целюлозу із середнім розміром зерен 40мк, а у порівняльному прикладі 3 використовують кристалічну целюлозу з розміром зерен 120мк. У цих двох випадках використовують легкий кремнієвий ангідрид з уявною питомою вагою (об'ємною щільністю) 30г/л. Навіть, якщо використовують кристалічну целюлозу з великим середнім розміром зерен, отриману суміш не вдається таб-

летувати, якщо до неї додають легкий кремнієвий ангідрид із низькою уявною питомою вагою (об'ємною щільністю) (див приклад 2). Однак, як видно з порівняльних прикладів, якщо до суміші додають легкий кремнієвий ангідрид із великою уявною питомою вагою (об'ємною щільністю), виявляється, що такі таблетки тріскаються або розсипаються, а таблетуємість такої суміші погана.

У прикладі 1, коли використовують легкий кремнієвий ангідрид із невеликою уявною питомою вагою (об'ємною щільністю) і кристалічну целюлозу з невеликим середнім розміром зерен, одержані таблетки містять багато активного інгредієнта. Таким чином, таблетки цього винаходу мають перевагу у тому, що можна зменшити дозу прийнятих таблеток. Крім того, композицію суміші для таблеток цього винаходу можна легко таблетувати при безперервному фабричному виробництві без посередньо після стадії II перемішування, без необхідності використання ще і стадії гранулювання.

Тестовий приклад 2

Таблетки цього винаходу руйнуються, якщо місткість води в них перевищує 7%. Крім того, після того, як абсорбується більша кількість води, вони починають зріджуватися. Стабільність таблеток можна забезпечити, укладаючи їх в оболонку. Для оцінки стабільності таблеток, таблетки прикладу 1, прикладу 4 і порівняльного прикладу 7 витримують при 60°C і при 90% RH (відносної вологості) протягом 20 хвилин і визначають, чи відбулася зміна їхнього зовнішнього вигляду і чи не з'явилися тріщини. Крім того, їх атестують на гіркоту, беручи їх у рот на 30 секунд. Отримані результати приведені в таблиці 2.

Таблиця 2

	Деформація	Гіркота
Приклад 1	ні	ні
Приклад 4	ні	ні
Порівняльний приклад 7	так	так

Ці результати свідчать про те, що стабільність таблеток в оболонці висока, і що таблетки в оболонці легко приймати, тому що їхня гіркота маскується оболонкою.

Таблетки, отримані в прикладах 5 і 6 також піддавали mimo ж самим тестам у тестових прикладах 1 і 2, і були отримані такі ж гарні результати.

Не зшита аніонообмінна смола формули (1) цього винаходу демонструє чудову фармацевтичну дію, і може бути використана в якості депресанту холестерину для перорального прийому. У від-

повідності зі способом таблетування цього винаходу, пероральний депресант холестерину для перорального прийому формули (1) із гарним фармацевтичним ефектом можна готувати у виді ліків, що легко приймати.

У цьому винаході запропоновані таблетки для перорального прийому, що містять аніонообмінну смолу, які є депресантами холестерину, та перевершують по своїх якостях відомі в тому, що дозволяють зменшити дозу, і їх більш легко приймати. Крім того, спосіб таблетування цього винаходу дуже вигідний у тому плані, що не вимагає додаткової стадії гранулювання. Таблетки цього винаходу можна покрити покривним матеріалом, який включає целюлозний матеріал. Отримані при цьому таблетки в оболонці легше приймати, тому що вони не гіркі.

Спосіб цього винаходу вигідний, тому що може бути застосований у промисловості.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)
вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна
(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна
(044) 216 – 32 – 71