



МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119852** (13) **C2**  
(51) МПК  
**A61K 9/28** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	<b>а 2016 02494</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Трела Йолянта (PL), Ковальська Евеліна (PL)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>18.08.2014</b>	(73) Власник(и):	<b>АДАМЕД СП. З О.О., Pienków 149, PL-05-152 Czosnów k/Warszawy, Poland (PL)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>27.08.2019</b>	(74) Представник:	<b>Михайлюк Ганна Валентинівна, реєстр. №184</b>
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>PL405111</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>EP 2380563 A1, 26.10.2011 "Sugar, Compressible", Handbook of Pharmaceutical Excipients - Fifth Edition, UK / USA, Pharmaceutical Press, (2006), pages 748-749, ISBN 978-0-85-369618-6, XP055156899</b>
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>21.08.2013</b>		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>PL</b>		
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>25.04.2016, Бюл.№ 8</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>27.08.2019, Бюл.№ 16</b>		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/IB2014/063955, 18.08.2014</b>		

## (54) ТАБЛЕТКА ДУЛОКСЕТИНУ З ЕНТЕРОСОЛЮБІЛЬНИМ ПОКРИТТЯМ

### (57) Реферат:

Винахід стосується таблетки дулоксетину з ентеросолюбільним покриттям, що містить: ядро, що містить в собі дулоксетину гідрохлорид, що рівномірно змішується без застосування будь-якої рідини зі стисливим цукром, як визначено в монографії Британської фармакопеї 2013, Том II, сторінки 2117-2118, при цьому кількість вказаного стисливого цукру становить 60-85 % за вагою, що підраховано за загальною вагою ядра, і необов'язково з одним або більше фармацевтично придатними наповнювачами, і ентеросолюбільне покриття, що наноситься безпосередньо на ядро і містить в собі співполімер метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) як єдиний полімер, стійкий до шлункової кислоти, і один або більше фармацевтично припустимих наповнювачів, а також способу виготовлення вказаної таблетки.

UA 119852 C2



Даний винахід направлений на таблетку з ентросолюбільним покриттям, що містить в собі дулоксетину гідрохлорид, та на спосіб виготовлення вказаної таблетки з ентросолюбільним покриттям.

Дулоксетин, (S)-(+)-N-метил-3-(1-нафталінілокси)-2-тіофенпропиламін, є інгібітором зворотного захоплення серотоніну (5-HT) і норадреналіну (NA). Ця сполука та її властивості розкриті в EP0273658A. Дулоксетин використовується в лікуванні значних депресивних розладів, лікуванні периферичної діабетичної невропатії, лікуванні генералізованого тривожного розладу, а також в лікуванні від помірного до сильного стресового нетримання сечі у жінок. У комерційно доступних медичних препаратах, наприклад, Cymbalta® та Yentreve®, дулоксетин присутній у формі солі гідрохлориду.

Через нестабільність дулоксетину в кислотному середовищі (серед іншого, через кислотний каталізований гідроліз із формуванням токсичного 1-нафтолу) дулоксетин вводиться перорально у формі композицій, вкритих ентросолюбільним покриттям. Проте, як показано першими дослідженнями цього типу препаратів, дулоксетин реагує із багатьма інгредієнтами ентросолюбільних покриттів, які включають полімери із кислотними групами, щоб сформувати шари, що повільно розчиняються або навіть нерозчинні. Це призводить до профілю незадовільного розчинення та низької біодоступності. Рішенням вищезазначеної проблеми були пігулки, розкриті в EP0693282A, в яких між ядром, що містить дулоксетин, і покриттям, що включає ацетат-сукцинат гідроксипропілметилцеллюлози (HPMCAS), був забезпечений розділювальний шар (покриття), що попереджало прямим контактам між дулоксетином і полімером ентросолюбільного покриття.

Попередній рівень техніки описує багато ентросолюбільних композицій дулоксетину, в яких дулоксетин зазвичай розділений ізоляційним шаром від ентросолюбільного покриття. Такі композиції описані, серед іншого, в WO2007/139886, WO2008/020286, EP1938840A, WO2009/066181, WO2009/001043, WO2009/010238 і WO2010/037849. В деяких композиціях, серед іншого, описаних в EP2133072A, WO2009/087657 і WO2009/150238, на додачу до розділювального шару, додаткові речовини, що стабілізують дулоксетин, були використані, щоб зменшити несприятливий вплив кислотного середовища, включаючи ефект кислотних груп полімерів, присутніх в ентросолюбільних покриттях.

WO2004/047830 описує композицію таблетки, що містить дулоксетин, де таблетка безпосередньо вкривалась покриттям, що містить в собі Eudragit L-30 D55 (сополімер метакрилової кислоти та етилацетату 1:1). Проте, як знайдено авторами даного винаходу, композиція ядра не була достатньою, щоб забезпечити відповідну стабільність і профіль вивільнення дулоксетину. Рівні забруднення збільшувались дуже швидко, серед іншого, через застосований спосіб вологої грануляції, а також через присутність лактози і розширюваний контакт площі поверхні ентросолюбільного полімеру.

Композиція подвійного покриття дулоксетину збільшує вартість, заважає способу виробництва і не завжди приводить до досягнення бажаного ефекту, особливо в контексті стабільності дулоксетину і відповідного профілю вивільнення. Як зазначено в WO2007/139886, суміш композиції покриття дулоксетину, що містить в собі ацетат-сукцинат гідроксипропілметилцеллюлози (HPMCAS), а також трубка і наконечник машини для нанесення покриття мають бути попередньо охолоджені перед застосуванням. Більше того, як описано в EP0693282A, HPMCAS піддається нейтралізації з амонієм для полегшення розчинення.

Внаслідок цього, щоб полегшити технології виготовлення і покриття, сополімери метакрилової кислоти та фталату гідроксипропілметилцеллюлози мають численні переваги в якості полімерів ентросолюбільного покриття, порівняно з HPMCAS. Наприклад, вони можуть бути нанесені за температур навколишнього середовища із застосуванням звичайного обладнання, і не потребують нейтралізації із основами. Проте, P. J. Jansen et al. (J. Pharm. Sci., Vol 87 (1) p. 81-85 (1998)), в контексті фталату гідроксипропілметилцеллюлози, описували феномен підвищення продуктів деградації дулоксетину, що були результатом міграції складових частин композиції ентросолюбільного покриття через розділювальний шар або через пошкодження цього шару. Підвищення товщини розділювального шару було запропоноване як рішення цієї проблеми.

Внаслідок цього існує потреба у стабільній композиції дулоксетину з підходящим профілем вивільнення, що досягається простим економічним способом.

Було несподівано знайдено, що стабільній композиції з ентросолюбільним покриттям дулоксетину із біодоступністю і профілем вивільнення, що відповідає комерційно доступним композиціям дулоксетину, можуть бути виготовлені без піддавання дулоксетину контакту з гранулювальними рідинами та без нанесення розділювального покриття. Автори даного винаходу знайшли, що можна одержати таблетки дулоксетину з ентросолюбільним покриттям,

де ядро безпосередньо вкрите одним ентросолюбильним покриттям, і де активний інгредієнт залишається стабільним протягом періоду зберігання, і яке можна виготовити у простий та економічний спосіб.

Даний винахід відноситься до таблетки дулоксетину з ентросолюбильним покриттям, що складається з:

- ядра, яке містить в собі дулоксетину гідрохлорид, що рівномірно змішаний без застосування будь-якої рідини з стислим цукром, як зазначено в монографії Британської фармакопеї 2013, Том II, сторінки 2117-2118, при цьому кількість вказаного стислого цукру становить 60-85 % за вагою, що підраховано за загальною вагою ядра, і необов'язково за одним або більше фармацевтично придатними наповнювачами, і

- ентросолюбильного покриття, яке нанесено безпосередньо на ядро і містить в собі сополімер метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) як єдиний полімер, стійкий до шлункової кислоти, і один або більше фармацевтично придатних наповнювачів.

У переважному варіанті здійснення відсотковий вміст стислого цукру становить 65-70 % за вагою і ще більш переважно 67 % за вагою, що підраховано за загальною вагою ядра.

Стислий цукор, також описаний в рівні техніки як безпосередньо стислий цукор або безпосередньо стиснений і таблетований цукор, в контексті даного винаходу означає речовину, визначену в монографії Британської фармакопеї 2013, Том II, сторінки 2117-2118. Стислий цукор визначено в даному документі як такий, що містить цукрозу (95-98 % за вагою) і мальтодекстрин або сухий глюкозний сироп (2-5 % за вагою). Він може, крім того, містити в собі підходящий мастильний засіб, інвертний цукор або підходящий фарбувальний засіб. Стислий цукор має форму сухого вільно сипучого порошку або мікрокристалічних агрегатів.

У переважному варіанті здійснення таблетки з ентросолюбильним покриттям даного винаходу стислий цукор представляє собою висушену розпиленням суміш із цукрози, інвертного цукру і мальтодекстринів, де відсотковий вміст цукрози становить 95-98 % за вагою, а відсотковий вміст кількостей інвертного цукру і мальтодекстринів загалом становить 2-5 % за вагою, що підраховано за загальною вагою стислого цукру. Прикладом комерційно доступного стислого цукру є Compressuc MS.

У наступному варіанті здійснення таблетки дулоксетину з ентросолюбильним покриттям згідно даного винаходу відсотковий вміст дулоксетину гідрохлориду становить 15-30 % за вагою, і переважно 23 % за вагою, що підраховано за загальною вагою ядра.

Таблетка дулоксетину із ентросолюбильним покриттям згідно даного винаходу може, крім того, містити в ядрі один або більше фармацевтично придатні наповнювачі, переважно відібрані з групи, що складається з регулятора сипкості, мастильного засобу та їх сумішей.

У переважному варіанті ядро таблетки дулоксетину з ентросолюбильним покриттям на додачу до активного інгредієнта і стислого цукру містить в собі суміш із регулятора сипкості і мастильного засобу.

У переважному варіанті здійснення відсотковий вміст регулятора сипкості складає 7-11 % за вагою, переважно 9 % за вагою, а відсотковий вміст мастильного засобу складає 0,5-3 % за вагою, переважно від 1 до 0,5 % за вагою, найбільш переважно 0,5 % за вагою, що підраховано за загальною вагою ядра.

Переважно регулятор сипкості представляє собою кукурудзяний крохмаль, а мастильним засобом є стеарат магнію.

Переважно ентросолюбильне покриття таблетки згідно даного винаходу містить в собі сополімер метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) в кількості 60-70 % за вагою, більш переважно 67 % за вагою, що підраховано за загальною вагою ентросолюбильного покриття.

Несподівано автори даного винаходу знайшли, що у випадку із ентросолюбильним покриттям згідно даного винаходу немає потреби у застосуванні основних речовин, які нейтралізують вільні карбоксильні групи сополімеру метакрилової кислоти та етилакрилату.

Прикладами комерційно доступних сополімерів метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) є EUDRAGIT® L 100-55 у формі твердої речовини і Eudragit® L 30 D-55, що знаходяться у готовій до застосування формі 30 % водної дисперсії вказаного сополімеру.

Таблетка з ентросолюбильним покриттям згідно даного винаходу має забезпечити проходження лікарського засобу крізь шлунок пацієнта, по суті, без вивільнення активної речовини. Активна речовина, що міститься в таких таблетках, має вивільнятися і розчинятися лише у тонкому кишечнику пацієнта, і це забезпечується ентросолюбильним покриттям, що є нерозчинним у кислотному середовищі шлункового соку.

Один або більше фармацевтично придатних наповнювачів, присутніх в ентросолюбильному покритті, переважно вибрані з групи, що складається з пом'якшувача, засобу, що запобігає

злипання, пігменту, барвнику, речовини, що запобігає піноутворенню суспензії покриття під час процесу покриття, та їх сумішей.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу один або більше наповнювачів в ентросолюбільному покритті знаходиться в формі суміші пом'якшувача, засобу, що запобігає злипання, і пігменту.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу відсотковий вміст пом'якшувача складає 8-12 % за вагою, переважно 10 % за вагою, відсотковий вміст засобу, що запобігає злипання, складає 18-22 % за вагою, переважно 20 % за вагою, а відсотковий вміст пігменту складає 2-5 % за вагою, переважно 3 % за вагою, що підраховано за загальною вагою ентросолюбільного покриття.

Переважно пом'якшувачем є триетиловий цитрат, засобом, що запобігає злипання, є тальк, а пігментом є діоксид титану.

Відсотковий вміст ентросолюбільного покриття переважно складає 8-13 % за вагою, більш переважно 9-10 % за вагою, що підраховано за загальною вагою таблетки із ентросолюбільним покриттям даного винаходу.

Таблетка згідно даного винаходу містить в собі дулоксетину гідрохлорид у кількості, еквівалентній 20, 30, 40 або 60 мг вільної основи дулоксетину. При цих дозах дулоксетин у даний час використовується в лікуванні депресії і діабетичної нейропатії (30 і 60 мг) і лікуванні стресового нетримання сечі (20 і 40 мг).

Інша мета даного винаходу представляє собою спосіб виготовлення таблеток з ентросолюбільним покриттям, як описано вище, що включає наступні стадії:

а) виготовлення суміші дулоксетину гідрохлориду зі стисливим цукром і необов'язково одним або більше фармацевтично придатними наповнювачами, де суміш виготовлена без застосування будь-якої рідини,

б) таблетування отриманої в результаті суміші для формування ядер таблеток і

с) покриття ядер таблеток матеріалом ентросолюбільного покриття, що містить в собі сополімер метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) і один або більше фармацевтично придатні наповнювачі, де вказане покриття наносить безпосередньо на ядро таблетки.

Суміш виготовлена на стадії а) і таблетована на стадії б) може бути простою сумішшю.

Суміш виготовлена на стадії а) може бути також ґранулятом, виготовленим шляхом сухого ґранулювання, або сумішшю вказаного ґрануляту з мастильним засобом.

Відповідно, суміш виготовлена на стадії а) шляхом змішування дулоксетину гідрохлориду зі стисливим цукром і необов'язково одним або більше фармацевтично придатними наповнювачами, де суміш виготовлена без застосування будь-якої рідини.

Переважно суміш, виготовлена на стадії а) шляхом змішування дулоксетину гідрохлориду зі стисливим цукром і регулятором сипкості.

У переважному варіанті здійснення вищезазначеного способу на стадії а) дулоксетину гідрохлорид змішується зі стисливим цукром і необов'язково одним або більше фармацевтично придатними наповнювачами, і отримана в результаті суміш далі піддається сухому ґранулюванню перед таблетуванням на стадії б).

У більш переважному варіанті вищезгаданого варіанту здійснення даного винаходу дулоксетину гідрохлорид змішується зі стисливим цукром і регулятором сипкості, переважно кукурудзяним крохмалем, підсумкова суміш далі піддається сухому ґранулюванню, потім отриманий в результаті ґранулят перемішується із мастильним засобом, переважно стеаратом магнію, і одержана таким чином суміш піддається стадії б) таблетування.

Пряме застосування ентросолюбільного покриття в контексті даного винаходу означає, що ядро таблетки знаходиться у прямому контакті із всією поверхнею ентросолюбільного покриття; отже, поміж ядром і ентросолюбільним покриттям немає розділювального покриття (шару).

Згідно даного винаходу термін "рівномірно змішаний", що використовується для визначення ядра таблетки, означає, що дулоксетину гідрохлорид, стисливий цукор і необов'язково один або більше фармацевтично придатних наповнювачів означають, що вказані компоненти ядра піддаються розмішуванню без будь-яких рідин (наприклад, розчинників), і що у зразках, що є частиною маси або об'єму отриманої в результаті суміші, пропорції (відсотковий вміст/частки) компонентів є по суті однаковими.

Виробництво і покриття таблеток згідно даного винаходу виконані згідно технологічних операцій, відомих у фармацевтичній технології, що можуть бути реалізовані із застосуванням стандартних способів і засобів, відомих в рівні техніки і описаних, наприклад, у „Farmacja stosowana” під редакцією S. Janicki, A. Fiebig, PZWL, ed. 4.

Операції змішування можуть бути виконані в звичайних блендерах, що використовуються у фармацевтичній технології дозованих форм.

Сухе ґранулювання, тобто ґранулювання без застосування будь-якої рідини, може бути виконано із застосуванням стандартного обладнання. У переважному варіанті здійснення способу згідно даного винаходу ґранулювання без застосування будь-яких рідин виконується шляхом стиснення або брикетування. Переважно стиснення виконується із застосуванням роликового преса.

Таблетування для формування ядер може бути виконано із застосуванням роликового таблеткового преса.

Покриття ядер таблеток ентросоліюбильним покриттям згідно даного винаходу може бути виконано із застосуванням дражувального котла з перфорованим барабаном або із застосуванням машини для нанесення покриття з псевдорозріженим шаром.

Даний винахід і дане розкриття будуть далі описані у наступних прикладах, що не обмежують рамки даного винаходу.

Приклад 1

Чотири партії таблеток дулоксетину з ентросоліюбильним покриттям різних доз виготовляли згідно способу даного винаходу, як описано нижче. Кількості компонентів для кожної дози дулоксетину представлено в таблиці 1 нижче.

Таблиця 1

Компонент	доза дулоксетину [мг] у таблетці (підрховано за вільною основою дулоксетину)			
	20	30	40	60
Компоненти ядра таблетки [% за вагою, підрховано за загальною вагою ядра]				
Дулоксетину гідрохлорид	23	23	23	23
Стисливий цукор (Compressuc MS)	67	67	67	67
Кукурудзяний крохмаль	9	9	9	9
Стеарат магнію	1	1	1	1
Компоненти ентросоліюбильного покриття [% за вагою, підрховано за загальною вагою покриття]				
Сополімер метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1)	67	67	67	67
Триетилу цитрат	10	10	10	10
Тальк	20	20	20	20
Діоксид титану	3	3	3	3
Відсоток ентросоліюбильного покриття [% за вагою, підрховано за загальною масою таблетки]	10	10	9	9
Загальна маса таблетки [мг]	111,0	166,5	220,0	330,0

\*як суха маса; 30 % водну дисперсію сополімеру метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) (Eudragit® L30 D-55) використовували для покриття

Дулоксетину гідрохлорид, стисливий цукор і кукурудзяний крохмаль інтенсивно мішали протягом 20 хвилин, застосовуючи міксер-ґранулятор з великим зусиллям зсуву DIOSNA. Отриману в результаті суміш пресували, застосовуючи роликовий прес Fitzpatrick при контактному тиску роликів пресу 60 бар і застосовуючи очисну решітку з 1 мм отвором. Отриманий в результаті ґранулят перемішували зі стеаратом магнію в міксері Pharmatech (час розмішування: 5 хвилин) і потім таблетували, застосовуючи ротаційний таблетковий прес Fette. Одержані таким чином ядра таблеток вкривали за допомогою дражувального котла з перфорованим барабаном, застосовуючи суспензію, виготовлену шляхом перемішування 30 % водної дисперсії сополімеру метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) з іншими інгредієнтами покриття (як зазначено в таблиці 1).

Приклад 2

Дві партії таблеток дулоксетину з ентросоліюбильним покриттям різних доз виготовляли аналогічно способу даного винаходу, описаного в прикладі 1. Кількості компонентів для кожної дози дулоксетину представлено в таблиці 2 нижче.

Таблиця 2

Компонент	доза дулоксетину [мг] в таблетці (підрховано за нейтральною основою дулоксетину)			
	20	30	40	60
Компоненти ядра таблетки [% за вагою, підрхований за загальною вагою ядра]				
Дулоксетину гідрохлорид	23	23	23	23
Стисливий цукор (Compressuc MS)	67	67	67	67
Кукурудзяний крохмаль	9,5	9,5	9,5	9,5
Стеарат магнію	0,5	0,5	0,5	0,5
Компоненти ентросолубільного покриття [% за вагою, підрховано за загальною масою покриття]				
Сополімер метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1)	67	67	67	67
Триетилу цитрат	10	10	10	10
Тальк	20	20	20	20
Діоксид титану	2,85	2,85	2,85	2,85
Відсоток ентросолубільного покриття [% за вагою, підрховано за загальною масою таблетки]	9	9	8	8
Загальна маса таблетки [мг]	108,5	162,68	214,92	322,38

\* як суха маса; 30 % водну дисперсію сополімеру метакрилової кислоти та етилакрилату 1:1 (Eudragit® L30 D-55) використовували для покриття.

#### 5 Приклад 3

Дослідження стабільності, виконане для таблеток 60 мг (композиція таблетки, описана в прикладі 1). Вміст забруднень визначали шляхом HPLC. Умови випробування і результати представлені в таблиці 3 нижче.

Таблиця 3

умови	вміст забруднень	
	старт	1 місяць
25 °C/60 % RH	0,07 %	0,09 %
30 °C/60 % RH	0,07 %	0,11 %
40 °C/75 % RH	0,07 %	0,14 %

10

#### Приклад 4

Дослідження стабільності, виконане для таблеток 60 мг (композиція таблетки, описана в прикладі 2). Вміст забруднень визначали шляхом HPLC. Умови випробування і результати представлені в таблиці 4 нижче.

15

Таблиця 4

умови	вміст забруднень			
	старт	3 місяці	6 місяців	12 місяців
25 °C/60 % RH	0,1 %	0,1 %	0,2 %	0,1 %
30 °C/60 % RH	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,2 %
40 °C/75 % RH	0,1 %	0,1 %	0,2 %	

Таблетки з ентросолубільним покриттям, одержані згідно прикладу 1 і прикладу 2, також тестували in vitro, і профіль вивільнення визначали, застосовуючи спосіб коефіцієнту подібності згідно директиви для модифікованого вивільнення пероральних дозованих форм CPMR/QWP/604/96. Наприклад, у випробуванні щодо подібності таблеток з ентросолубільним покриттям 30 і 60 мг згідно даного винаходу показано коефіцієнти подібності f<sub>2</sub> 69 і 74, відповідно, порівняно з профілем Симбалти 30 і 60 мг, як з еталонним профілем. Згідно з вищевказаною директивою значення f<sub>2</sub> вище 50 свідчить про подібність профілів.

20

Шляхом застосування стисливого цукру як наповнювача авторам даного винаходу несподівано вдалося одержати ядра таблеток дулоксетину із дуже специфічними і корисними властивостями активної речовини. Ядра таблеток під час випробувань вивільнення і розпаду поводитись шляхом, описаним фахівцями в даній галузі техніки як "витік" таблеток. Цей феномен оснований на поступовому елююванні поверхні таблеток в аналізі вивільнення. У випадку дулоксетину ядро таблетки з такою властивістю має дуже корисні якості, що забезпечують захист проти занадто швидкого руйнування таблетки і запобігають контакту занадто великої поверхні дулоксетину з полімером ентросоліюбильного покриття, що призводило б до підвищення рівнів забруднення.

Не зважаючи на присутність кислотних груп у сополімері метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) та їх контакт з дулоксетину гідрохлоридом, присутнім на поверхні ядер таблеток згідно даного винаходу, негативний феномен (формування помірно розчинних шарів, істотне підвищення забруднень) не спостерігається у випадку таблеток дулоксетину даного винаходу. Тому, є несподіваним, що відсутня потреба застосування розділювального шару, що приводить до значного спрощення процесу виготовлення таблеток дулоксетину.

Ентросоліюбильні покриття, попри відсутність розчинення в шлунку, звожуються під час вимочування в кислотному середовищі. У випадку ядра таблетки, що має якості набрякання і руйнування на невеликі частини (гранули чи порошок), як, наприклад, у випадку ядра, відомого з WO2004/047830, зволоження ентросоліюбильного покриття підвищує ризик деградації активної речовини, чутливої до кислого середовища, що порівнюється з так званим "витіканням" ядра згідно даного винаходу. Це пояснюється тим, що структура зволоженого ядра легше піддається послабленню та поглинає вологу із шлункового соку, що через значення pH руйнує дулоксетин.

Як було встановлено для таблеток даного винаходу, композиція ядра на основі стисливого цукру є фактором, що посилює захист дулоксетину проти руйнівального ефекту кислотного середовища. Більше того, форма таблетки дулоксетину в даному документі набагато більш сприятлива, ніж, наприклад, гранули або пігулки, тому що за відсутності розділювального шару контактна площа полімеру ентросоліюбильного покриття є припустимо найменшою. На противагу покриттям на основі фталату гідроксипропілметилцеллюлози, в таблетках даного винаходу сополімер метакрилової кислоти та етилакрилату, попри присутність не нейтралізованих кислотних груп, не призводить до підвищення рівня забруднень за межу дозволених рамок.

Крім того, таблетки дулоксетину згідно даного винаходу проявляють властивості поліпшеної текучості. Придатна концентрація мастильного засобу, переважно стеарату магнію, присутня в таблетці згідно даного винаходу, знижує злипання і агломерацію суміші під час процесу виробництва. Автори даного винаходу знайшли, що кількість переважного мастильного засобу стеарату магнію в ядрі таблетки дулоксетину знаходиться переважно у діапазоні від 1 до 0,5 % за вагою, що підраховано за загальною вагою ядра, найбільш переважно 0,5 % за вагою, що підраховано за загальною вагою ядра.

#### ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Таблетка дулоксетину з ентросоліюбильним покриттям, що містить:

- ядро, що містить в собі дулоксетину гідрохлорид, що рівномірно змішується без застосування будь-якої рідини зі стисливим цукром, як визначено в монографії Британської фармакопеї 2013, Том II, сторінки 2117-2118, при цьому кількість вказаного стисливого цукру становить 60-85 % за вагою, що підраховано за загальною вагою ядра, і необов'язково з одним або більше фармацевтично придатними наповнювачами, і

- ентросоліюбильне покриття, що наноситься безпосередньо на ядро і містить в собі співполімер метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) як єдиний полімер, стійкий до шлункової кислоти, і один або більше фармацевтично припустимих наповнювачів.

2. Таблетка дулоксетину з ентросоліюбильним покриттям за п. 1, яка **відрізняється** тим, що стисливий цукор являє собою висушену розпиленням суміш із цукрози, інвертного цукру і мальтодекстринів, де відсотковий вміст цукрози становить 95-98 % за вагою, а відсотковий вміст інвертного цукру і мальтодекстринів становить загалом 2-5 % за вагою, що підраховано за загальною вагою стисливого цукру.

3. Таблетка дулоксетину з ентросоліюбильним покриттям за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що відсотковий вміст стисливого цукру становить 65-70 % за вагою, переважно 67 % за вагою, що підраховано за загальною вагою ядра.



4. Таблетка дулоксетину з ентеросолюбільним покриттям за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що відсотковий вміст дулоксетину гідрохлориду становить 15-30 % за вагою, переважно 23 % за вагою, що підраховано за загальною вагою ядра.
5. Таблетка дулоксетину з ентеросолюбільним покриттям за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що один або більше фармацевтично придатних наповнювачів в ядрі переважно вибрані з групи, що містить регулятор сипкості, мастильний засіб та їх суміші.
6. Таблетка дулоксетину з ентеросолюбільним покриттям за п. 5, яка **відрізняється** тим, що один або більше фармацевтично придатних наповнювачів в ядрі являють собою суміш з регулятора сипкості в кількості 7-11 % за вагою, переважно 9 % за вагою, і мастильного засобу в кількості 0,5-3 % за вагою, переважно від 1 до 0,5 % за вагою, найбільш переважно 0,5 % за вагою, що підраховано за загальною вагою ядра.
7. Таблетка дулоксетину з ентеросолюбільним покриттям за п. 6, яка **відрізняється** тим, що регулятором сипкості є кукурудзяний крохмаль, а мастильним засобом є стеарат магнію.
8. Таблетка дулоксетину з ентеросолюбільним покриттям за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що відсотковий вміст співполімеру метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) становить 60-70 % за вагою, більш переважно 67 % за вагою, що підраховано за загальною вагою ентеросолюбільного покриття.
9. Таблетка дулоксетину з ентеросолюбільним покриттям за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що один або більше фармацевтично придатних наповнювачів, присутніх в ентеросолюбільному покритті, вибрані з групи, що містить пом'якшувач, засіб, що запобігає злипанню, пігмент, барвник, речовину, що запобігає піноутворенню суспензії покриття під час процесу покриття, і їх суміші.
10. Таблетка дулоксетину з ентеросолюбільним покриттям за п. 9, яка **відрізняється** тим, що один або більше фармацевтично придатних наповнювачів, присутніх в ентеросолюбільному покритті, являють собою суміш пом'якшувача з відсотковим вмістом 8-12 % за вагою, переважно 10 % за вагою, засобу, що запобігає злипанню, з відсотковим вмістом 18-22 % за вагою, переважно 20 % за вагою, і пігменту з відсотковим вмістом 2-5 % за вагою, переважно 3 % за вагою, що підраховано за загальною вагою ентеросолюбільного покриття.
11. Таблетка дулоксетину з ентеросолюбільним покриттям за п. 10, яка **відрізняється** тим, що пом'якшувачем є триетилу цитрат, засобом, що запобігає злипанню, є тальк, а пігментом є діоксид титану.
12. Таблетка дулоксетину з ентеросолюбільним покриттям за будь-яким з пп. 1-11, яка **відрізняється** тим, що відсотковий вміст ентеросолюбільного покриття складає 8-13 % за вагою, переважно 9-10 % за вагою, що підраховано за загальною вагою таблетки з ентеросолюбільним покриттям.
13. Таблетка дулоксетину з ентеросолюбільним покриттям за будь-яким з пп. 1-12, яка **відрізняється** тим, що містить в собі дулоксетину гідрохлорид в кількості, еквівалентній 20, 30, 40 або 60 мг дулоксетину у формі вільної основи.
14. Спосіб для виготовлення таблетки з ентеросолюбільним покриттям за пп. 1-13, який **відрізняється** тим, що спосіб включає стадії:
  - а) виготовлення суміші дулоксетину гідрохлориду з цукром і необов'язково одним або більше фармацевтично придатними наповнювачами, де суміш виготовляють без застосування будь-якої рідини,
  - б) таблетування отриманої в результаті суміші для формування ядер таблеток, і
  - в) покриття ядер таблеток матеріалом ентеросолюбільного покриття, що містить в собі співполімер метакрилової кислоти та етилакрилату (1:1) і один або більше фармацевтично придатних наповнювачів, де вказане покриття наносять безпосередньо на ядро таблетки.
15. Спосіб за п. 14, який **відрізняється** тим, що на стадії а) дулоксетину гідрохлорид змішують зі стисливим цукром і регулятором сипкості, переважно кукурудзяним крохмалем, отриману в результаті суміш піддають сухому ґранулюванню, потім отриманий в результаті ґранулят перемішують з мастильним засобом, яким є стеарат магнію, і одержану таким чином суміш піддають стадії б) таблетування.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601