

Цей винахід належить до швидкорозчинних таблеток для внутрішнього призначення, які містять гідробромід галантаміну як активний інгредієнт (1:1) у обсязі, достатньому для терапевтичного ефекту, та фармацевтично сприйнятливую основу, яка складається із висушеної розпиленням суміші моногідрату лактози та мікрокристалічної целюлози (75:25) як розчинника та дезінтегруючого агента; та до способів виготовлення таких швидкорозчинних таблеток прямим пресуванням.

Галантамін, третичний алкалоїд, виділений із цибулин Кавказьких пролісків *Galanianus woronowi* (Проскуріна Н.Ф. та Яковлева А.П. 1952, Алкалоїди із *Galanthus woronowi* II. Виділення (отримання) нового алкалоїду (на російській мові). Основи заїаїїської хімії (J. Gen. Chem.) 22, 1899-1902, Він також може бути виділений із звичайного проліску *Galanthus nivalis* (Boit, 1954). Хімічна назва галантаміну - [4aS- (4aα, 6β, 8aR\*)]-4a, 5, 9, 10, 11, 12-гексагідро-3-метокси-11-метил-6H-бензофуран [3a, 3, 2-ef] [2] бензаценіл-6-ол; як основна сполука, так і його гідробромід мають ліве обертання площини поляризації. Галантамін це широко відомий інгібітор ацетилхолінестерази, який показує активність в центрах нікотинових, а не мускаринічних рецепторів. Призначаючи людині терапевтично ефективні дози цього препарату, можна пройти гемоенцефалічний бар'єр у людини без важких побічних ефектів.

Галантамін широко використовувався як зворотній агент кураре (екстракт різних рослин) в країнах Європейської Співдружності в області анестезії, (див. огляд Паскова, 1986), а також експериментально на Заході (див. Бретань і Валетта, 1965р.; Вісліці, 1967р.; Консанітіс, 1971р.)

Галантамін був введений Вальдхаймом в ринок під назвою Nivalin™ у Німеччині та Австрії з 1970 року і рекомендований для лікування лицевої невралгії.

Використання галантаміну або його аналогу або солі фармацевтично ісприйнятливої кислотної добавки для виготовлення медикаментів для лікування недоумства Альцгеймера (НА) та відповідних недоумств було описано в EP-0,236,684 (US-4,663,318). Цей патент має тільки загальний опис можливого дозування галантаміну.

Використання галантаміну для лікування алкоголізму та призначення через трансдермальну систему переносу (ТСП) (TTS) або бляшки було описано в Європейському патенті EP-0,449,247. Подібним чином, у патенті WO-94/16708 було описано використання галантаміну для лікування від паління призначенням його через трансдермальну систему переносу (ТСП) (TTS) або бляшки.

В ряді заявок Е.Снорасона було описано використання галантаміну, його аналогів та фармацевтично сприйнятливих солей для виготовлення медикаментів для лікування маніакального синдрому (US-5,336,675), синдрому постійної втоми (СПВ) (CPS) (EP-0,515,302; US-5,312,817), та засобів для компенсації негавних ефектів при прийомі беізодіазепіну (EP-0,515,301). В цих заявках та патентах, зокрема в US-5,312,817, наданий ряд визначених рецептур для виготовлення таблеток галантамін гідробромиду. Зокрема, нижче наведені наступні рецептури:

Склад 1 таблетки (60мг) містить 1мг гідроброміду галантаміну

Гідробромід галантаміну	0,001г
Фосфат кальцію	0,032г
Лактоза	0,005г
Пшеничний крохмаль	0,0056г
Мікрокристалічна целюлоза	0,015г
Тальк	0,0007г
Стеарат магнію	0,0007г

Склад 1 таблетки (80мг) містить 5 мг гідроброміду галантаміну; композиція із плівковим покриттям невідома [Nivalin™, Вальдхайм лтд.» Вена, Австрія] (F3)

Галантамін гідробромід	0,005г
Фосфат кальцію	0,024г
Лактоза	0,004г
Пшеничний крохмаль	0,004г
Мікрокристалічна целюлоза	0,04г
Тальк	0,002г
Стеарат магнію	0,001г

Склад 1 таблетки (120мг) містить 10мг гідроброміду галантаміну

Гідробромід галантаміну	0,010г
Лактоза	0,040г
Пшеничний крохмаль	0,0234г
Мікрокристалічна целюлоза	0,00374г
Тальк	0,0036г
Стеарат магнію	0,0012г
Желатин	0,0044г

Запропоновані склади таблеток можуть бути виготовлені за технологією вологої грануляції.

Розчинність Nivalin™ (USP 23, <711> Розчинність, ст.ст. 1791-1793, апарат 2 (змішування, 50об/хв.; 500мл води або водний буферний розчин при 37°C)), розповсюдженого в торговельній мережі у виді таблетки 5мг з плівковим покриттям (F3) має наступні етапи:

Час(хв.)	Обчислена концентрація (вагові %) активної дози ,				
	H <sub>2</sub> O	pH 4,5 USP	pH 6,5 USP	pH 7,5 USP	0,1 NHCl
0	0.00	0,00	0.00	0.00	0.00
5	6.23	21.38	5,25	12.80	41.95
15	51.75	86.33	43.88	37.70	91.05
30	80.88	97,63	79.78	66.18	98.88

45	93.28	98.60	87.88	82.70	102.08
60	100.75	99.20	90.70	90.93	101.63

Для отримання урядового дозволу на продаж ліків, необхідно не тільки показати, що їх активні інгредієнти мають стабільну активність та є безпечними при використанні, але необхідно доказати, що їх склад викличе позитивний результат у різних пацієнтів. Наприклад, у випадку виготовлення твердої субстанції у виді таблетки попередньою умовою є дезінтеграція та розчинність таблеток до визначеного рівня за певний період часу. В цьому винаході пропонуються нові таблетки гідроброміду галантаміну, які розчиняються при наймі до 80% за 30 хвилин ( $Q=80\%$  за 30') (USP 23, <711> Розчинність, ст.ст.1791-1793. Апарат 2 (змішування. 50об/хв.; 500 мл дистильованої води при 37°C)). Згідно з технічними умовами розчинності можна використовувати розчинник із одного або двох дезінтегруючих агентів.

Таким чином, цей винахід належить до таблеток, які містять гідробромід галантаміну як активний інгредієнт (1:1) у обсязі, достатньому для терапевтичного ефекту, та фармацевтично сприйнятливую основу, яка складається із висушеної розпиленням суміші моногідрату лактози та мікрокристалічної целюлози (75:25) як розчинника та дезінтегруючого агента. Запропоновані таблетки розчиняються при наймі до 80% за 30 хвилин ( $Q=80\%$  за 30') (USP 23, <711> Розчинність, ст.ст.1791-1793, Апарат 2 (змішування. 50об/хв.)).

Перші експерименти почалися з використанням розчинника у виді твердої (кристалічної) або моногідратної лактози та дезінтегруючого агента у виді порошку або мікрокристалів целюлози (див. рецептури F1 та F2 в експериментальній частині). Особливою проблемою, яка зустрічалась під час подачі осушеної суміші для таблетки в прес для прямого пресування, була сегрегація (розділення) наповнювачів таблетки, що викликало різний склад таблеток. Крім того, рецептури F1 та F2 не відповідали на стадії 1 умовам розчинності  $Q=80\%$  за 30.

Для вирішення важливих проблем розчинник був замінений на висушену розпиленням суміш моногідрату лактози та мікрокристалічної целюлози (75:25), відомими у торговельній мережі під назвою Мікроцелак™ (Microcelac™). Крім того, маючи знижену тенденцію до сегрегації під час подачі в прес для таблеток, суха суміш, яка містить вищевказаний розчинник, крім того, показала близькі реологічні властивості (текучість), а також легкість змішування з активними інгредієнтами та іншими сприйнятливими добавками у складі таблеток. Однак, умови розчинності не виконувались без подрібнювача, який має високий коефіцієнт розширення, особливо при застосуванні нерозчинного або слабо розчинного полімера із поперечними зв'язками, наприклад, кросполівідин або кроскармелоза. Міст вказаних дезінтегруючих агентів у швидко розчинних таблетках згідно з цим винаходом знаходиться в діапазоні 3-8 вагових % (w/w), переважно приблизно 5 вагових % (w/w).

З метою полегшення виконання процесу змішування та прямого пресування основа додатково містить емульгатор дамасіда. Переважно емульгатор це колоїдний безводний розчин діоксиду кремнію, а мастило це стеарат магнію. В ході перших експериментів (див. F1 та F2) тальк використовується як емульгатор, а лаурил сульфат натрію - як зволожувальна добавка/мастило. Перший показав зворотній ефект на властивість розчинення таблеток (відносно розчинення активних інгредієнтів), а наступний виявив здатність до повного та легкого розчинення таблеток до кінця.

Швидко розчинні таблетки згідно з цим винаходом у ваговому співвідношенні складових частин до повної чистої ваги містять:

- (a) від 2 до 10% гідроброміду галантаміну (1:1);
  - (b) від 83 до 93% висушеної розпиленням суміші моногідрату лактози та мікрокристалічної целюлози (75:25);
  - (c) від 0,1 до 0,4 % емульгатора;
  - (d) від 3 до 8% дезінтегруючого агента; та (e) від 0,2 до 1% мастила.
- Зокрема, таблетка містить:
- (a) приблизно від 2 до 10% гідроброміду галантаміну (1:1);
  - (b) приблизно від 83 до 93% висушеної розпиленням суміші моногідрату лактози та мікрокристалічної целюлози (75:25);
  - (c) приблизно 0,2 % колоїдного безводного розчину кремнію;
  - (d) приблизно 5% кросполівідону; та
  - (e) приблизно 0,5% стеарату магнію.

Швидко розчинні таблетки гідроброміду галантаміну (1:1) згідно з цим винаходом можуть, крім того, містити інші альтернативні сприйнятливі добавки, наприклад, ароматизатори, підсолоджувачі та барвники.

Таблетки гідроброміду галантаміну (1:1) виготовляють з плівковим покриттям за відомою технологією. Такі покриті плівкою таблетки легше проковтнути ніж таблетки в чистому виді, та легше відрізнити від інших таблеток, особливо, коли покриття містить барвник або пігмент, крім того, має поліпшену стабільність (термін зберігання). В даному випадку суміш, яка містить полімер та пластифікатор (пом'якшувач) для виготовлення плівки, зокрема гідроксипропіл метилцелюлози та поліетиленгліколь, а саме макрогол 6000, може використовуватись для покриття таблеток, описаних тут. У швидко розчинних таблетках дуже важливою вимогою є недопущення зворотного ефекту дезінтеграції та розчинення, іншими словами, зникнення активних інгредієнтів із таблетки, У зв'язку з цим, вага плавкового покриття оптимально вибрана в діапазоні 3-8%, зокрема 4-7,5% ваги непокритих таблеток. Як показано експериментами (F5, F6, F7) як покриті, так і непокриті таблетки, згідно з цим винаходом, задовольняють вимогам розчинності  $Q=80\%$  за 30' (USP).

Згідно з цим винаходом таблетки придатні для внутрішнього призначення пацієнтам в дозованій формі при лікуванні галантаміном. Для зручності використання таблетки містять від 2 до 20мг галантаміну (2,563-25,63мг гідроброміду галантаміну (1:1), зокрема від 4 до 16мг галантаміну (5,026-20,506мг гідроброміду галантаміну (1:1))). Переважно вони призначаються для прийому тричі на день (t.i.d.), приблизно кожні вісім годин, або двічі на день (b.i.d.), приблизно кожні 12 годин, оскільки при цих режимах дозування

виробляються терапевтично ефективні плазмові рівні активних інгредієнтів протягом дня.

Цей винахід також належить до способу виробництва швидко розчинних таблеток гідроброміду галантаміну (1:1), який має етапи:

(i) сухого змішування активного інгредієнта, подрібнювана та будь-якого емульгатора з розчинником;

(ii) змішування мастила із сумішшю, отриманою на етапі (i) (необов'язково);

(iii) Пресування суміші, отриманої на етапі (i) або (ii), в сухому стані у форми таблеток;

та

(iv) покриття плівкою таблеток, виготовлених на етапі (iii) (необов'язково). Етап сухого змішування легше виконувати в планетарній мішалці: пряме пресування в пресі для таблеток: та покриття таблеток плівкою у спеціальному пристрої.

Експериментальна частина

Приклад 1: Виготовлення таблеток прямим пресуванням (F1) Інгредієнти:

Гідробромід галантаміну	5мг
Лактоза (безводний розчин)	70мг
Порошкоподібна целюлоза	19мг
Тальк	4мг
Лауриловий сульфат натрію	1мг
Колоїдний безводний розчин діоксиду кремнія	0,5мг
Стеарат магнія	0,5мг
Загальна вага	100мг

Виготовлення:

Інгредієнти змішувались у герметичній планетарній мішалці та спресовувались в пресі для таблеток, в якому виготовлялись таблетки вагою 100мг кожна.

Приклад 2: Виготовлення таблеток прямим пресуванням (F2)

Інгредієнти:

Гідробромід галантаміну	5,13мг (4мг галантаміну)
Моногідрат лактози	55,11мг
Мікрокристалічна целюлоза	15,2мг
Тальк	3,2мг
Лауриловий сульфат натрію	0,8мг
Колоїдний безводний розчин діоксиду кремнія	0,16мг
Стеарат магнію	4мг
чиста вага без покриття	80мг
гіпромелоза 2910 5mPa s	1,8мг
тальк	8мг
діоксид титана (E 171)	0,1мг
Макрогол 6000	0,3мг
Дистильована вода*	17мг
Вага покриття	3мг
Загальна вага	83мг

\* Цей компонент відсутній у кінцевому продукті

Виготовлення:

Інгредієнти змішувались у планетарній мішалці та пресувались в пресі для таблеток, в якому виготовлялись таблетки вагою 80мг кожна. Ядро таблетки потім було покрито плівкою в спеціальному пристрої.

Приклад 3: Виготовлення таблеток прямим пресуванням (F5)

Інгредієнти:

Гідробромід галантаміну	5,126мг (4мг галантаміну)
Висушена розпиленням суміш моногідрату лактози та мікрокристалічна целюлоза (75:25)	221,194мг
Кросполівідон	12мг
Колоїдний безводний розчин діоксиду кремнію	0,48мг
Стеарат магнію	1,2мг
чиста вага без покриття	240мг
гіпромелоза 2910 5 mPa. S	5,4мг
тальк	2,4мг
діоксид титану (E 171)	0,3мг
Макрогол 6000	0,9мг
Дистильована вода*	51мг
Вага покриття	9мг
Загальна вага	249мг

\* Цей компонент відсутній у кінцевому

продукті

Виготовлення:

Інгредієнти змішувались у герметичній планетарній мішалці та пресувались в пресі для таблеток, в якому виготовлялись таблетки вагою 240мг кожна. Ядро таблетки потім було покрито плівкою в спеціальному резервуарі.

Приклад 4: Виготовлення таблеток прямим пресуванням (F6)

Інгредієнти:

	23,069мг
Гідробромід галантаміну	(18мг галантаміну)
Висушена розпиленням суміш моногідрату лактози Та мікрокристалічна целюлоза (75:25)	203,251мг
Кросполівідон	12мг
Колоїдний безводний розчин діоксиду кремнія	0,48мг
Стеарат магнія	1,2мг
чиста вага без покриття	240мг
гіпромелоза 2910 5 mPa. S	5,4мг
тальк	2,4мг
діоксид титана (E 171)	0,3мг
Макрогол 6000	0,9мг
Дистильована вода*	51мг
Вага покриття	9мг
Загальна вага	249мг

\* Цей компонент відсутній у кінцевому продукті.

Виготовлення:

Інгредієнти змішувались у планетарній мішалці та пресувались в пресі для таблеток, в якому виготовлялись таблетки вагою 240мг кожна. Ядра таблеток потім були покриті плівкою в спеціальному пристрої.

Приклад 5: Виготовлення таблеток прямим пресуванням під різним тиском (F7a, F7b, F7c, F7d)

Інгредієнти (в мг, якщо іншого не обумовлено):	F7a	F7b	F7c	F7d
Гідробромід талантам іну	5,126	10,253	15,379	20,506
(галантамін)	(4)	(8)	(12)	(16)
Висушена розпиленням суміш моногідрату лактози			0	
Та мікрокристалічна целюлоза (75:25)	51,454	102,907	154,361	205,814
Кросполівідон	3	6	9	12
Колоїдний безводний розчин діоксиду кремнію	0,12	0,24	0,36	0,48
Стеарат магнія	0,3	0,6	0,9	1,2
чиста вага без покриття	60	120	180	240
гіпромелоза 2910 5 mPa. s	2,5	4	5	6
пропілен гліколь (мл)	0,603	0,965	1,207	1,448
тальк	0,5	0,8	1	1,2
діоксид титана (E 171)	0,75	1,2	1,5	1,8
барвник(и)	0,0032	0,013	0,505	0,130
Дистильована вода*	26,875	43	53,75	64,5
Вага покриття	4,3562	6,978	9,212	10,578
Загальна вага	64,3562	126,978	189,212	250,578

\* Цей компонент відсутній у кінцевому продукті

Виготовлення:

Інгредієнти змішувались у герметичній планетарній мішалці та пресувались в пресі для таблеток, в якому виготовлялись таблетки вагою 60, 120, 180 та 240мг. Ядро таблетки потім були покриті плівкою в спеціальному пристрої.

Приклад 6. В штучних умовах були виконані порівняльні дослідження розчинності таблеток по рецептурах F1, F2, F5 (без покриття), F5 (з покриттям), F6 (з покриттям), F6 (без покриття), F7 a-d (з покриттям). Середовищем досліду була дистильована вода при 37°C в апараті 2 (USP 23, <711> Розчинність, ст.ст. 1791-1793) (змішування, 50об/хв)

Були отримані наступні результати:

F1

Час (хв.)	Обчислена концентрація активної дози (вагові %)						
	Проба 1	Проба 2	Проба 3	Проба 4	Проба 5	Проба 6	середнє
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	77.85	59.10	72.46	74.48	76.23	61.35	70.23

15	87.33	78.88	86.73	83.40	89.08	76.33	83.62
30	90.98	84.15	88.40	87.43	91.78	82.20	87.49
45	92.78	87.28	90.30	89.83	93.30	85.83	89.88
60	93.58	88.95	91.00	92.35	96.35	89,83	92.01

F2

Час (хв.)	Обчислена концентрація активної дози (вагові %)						
	Проба 1	Проба 2	Проба 3	Проба 4	Проба 5	Проба 6	середнє
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	34.48	24.42	33.92	37.35	33.67	33.33	32.86
15	85.23	75.32	79.39	85.23	84.26	73.93	80.56
30	90.55	84.99	87.31	90.30	90.64	83.11	87.82
45	92.84	8.89	90.45	92.47	93.49	88.38	91.09
60	94.40	90.69	92.28	93.91	94.62	89.74	92.60

F5 без покриття

Час (хв.)	Обчислена концентрація активної дози (вагові %)						
	Проба 1	Проба 2	Проба 3	Проба 4	Проба 5	Проба 6	середнє
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	95.5*9	96.71	95.10	96.63	95.81	96.85	96.11
15	96.15	97.22	97.37	97.29	97.27	97.39	97.11
30	97.46	97.27	97.49	97.56	97.66	97.68	97.52
45	98.10	97.51	97.68	97.73	98.12	98.27	97.90
60	98.17	97.59	97.61	98.12	98,00	98.29	97.96

F5 з покриттям

Час (хв.)	Обчислена концентрація активної дози (вагові %)						
	Проба 1	Проба 2	Проба 3	Проба 4	Проба 5	Проба 6	середнє
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	86.27	81.08	89.37	87.81	92.95	86.93	87.40
15	92.76	93.29	92.90	93.34	97.46	93.27	93.84
30	97.27	96.24	95.07	95.20	98.05	94.61	96.07
45	98.12	97.51	96.27	96.63	98.20	95.68	97.07
60	98.05	97.66	96.49	96.66	98.22	96.61	97.28

F6 без покриття

Час (хв.)	Обчислена концентрація активної дози (вагові %)						
	Проба 1	Проба 2	Проба 3	Проба 4	Проба 5	Проба 6	середнє
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	94.02	94.33	93.18	93.59	95.13	93.29	93.92
15	97.17	97.08	97.84	97.34	97.82	97.47	97.45
30	97.49	97.64	98.53	98.03	98.68	97.62	98.00
45	98.12	98.34	98.92	98.36	99.46	98.21	98.57
60	98.53	98.38	99.61	100.09	100.55	98.40	99.26

F6 з покриттям

Час (хв.)	Обчислена концентрація активної дози (вагові %)						
	Проба 1	Проба 2	Проба 3	Проба 4	Проба 5	Проба 6	середнє
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	94.61	77.70	95.63	90.51	83.90	78.94	86.88
15	98.14	96.93	99.81	97.32	96.25	95.86	97.39
30	98.81	99.05	100.61	99.51	99.29	97.97	99.21
45	99.74	99.61	100.70	99.59	100.13	99.90	99.95
60	100.24	100.76	100.74	100.13	100.52	100.57	100.50

F7а з покриттям

Час (хв.)	Обчислена концентрація активної дози (вагові %)						
	Проба 1	Проба 2	Проба 3	Проба 4	Проба 5	Проба 6	середнє

0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	79.2	83.9	87.1	86.4	81.0	84.7	83.7
20	88.3	93.0	94.5	93.4	89.8	93.7	92.1
30	91.9	96.0	96.5	95.9	92.8	96.2	94.9
45	93.5	97.5	97.1	97.2	94.5	97.8	96.3
60	94.0	98.8	97.9	98.0	95.4	98.7	97.1

F7b з покриттям

Час(хв.)	Обчислена концентрація активної дози (вагові %)						
	Проба 1	Проба 2	Проба 3	Проба 4	Проба 5	Проба 6	середнє
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	77.2	73.0	83.3	82.3	82.1	80.7	79.8
20	88.1	86.4	91.6	91.2	93.9	90.6	90.3
30	92.4	91.1	93.9	93.4	96.4	93.7	93.5
45	94.8	93.3	94.7	94.9	98.2	95.0	95.1
60	96.1	95.2	95.7	95.7	99.2	95.9	96.3

F7c з покриттям

Час (хв.)	Обчислена концентрація активної дози (вагові %)						
	Проба 1	Проба 2	Проба 3	Проба 4	Проба 5	Проба 6	середнє
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	85.9	92.1	93.4	92.0	95.8	93.2	92.1
20	96.0	98.3	98.3	97.8	100.2	99.7	98.4
30	99.6	99.5	98.6	98.6	100.4	100.4	99.5
45	101.3	100.2	98.8	99.1	100.8	101.0	100.2
60	102.0	100.5	99.0	99.2	100.8	101.0	100.4

F7d з покриттям

Час (хв.)	Обчислена концентрація активної дози (вагові %)						
	Проба 1	Проба 2	Проба 3	Проба 4	Проба 5	Проба 6	середнє
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	70.1	82.1	77.8	81.6	82.6	79.9	79.0
20	86.0	95.0	90.6	93.3	90.8	92.6	91.4
30	94.1	99.0	94.4	96.9	94.0	97.1	95.9
45	98.1	101.8	99.5	98.5	95.7	99.2	98.8
60	102.3	102.1	98.2	99.4	96.5	100.3	99.8

В жодному із експериментів F1 та F2 на стадії 1 не була досягнута відповідність умові розчинності Q=80% за 30 хвилин; а в F 5 (без покриття), F 5 (з покриттям), F6 (без покриття), F6 (з покриттям) та F a-d (ч покриттям) на стадії 1 була досягнута відповідність умові розчинності Q=80% за 30 хвилин.