



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115247** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 5/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2015 02393	(72) Винахідник(и): Лінденблатт Гільтруд (DE), Франк Томас Т. (DE), Фондершмітт Райнер (DE)
(22) Дата подання заявки: 01.08.2013	(73) Власник(и): МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.10.2017	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 12005960.5	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO2004096177, A1, 11.11.2004 WO9520954, A1, 10.08.1995 WO9959551, A1, 25.11.1999 WO2010108553, A1, 30.09.2010 WO9520953, A1, 10.08.1995 US5958979, A, 28.09.1999
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 20.08.2012	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.04.2015, Бюл.№ 8	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2017, Бюл.№ 19	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2013/002293, 01.08.2013	

(54) ТВЕРДИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ, ЯКИЙ МІСТИТЬ ЛЕВОТИРОКСИН

(57) Реферат:

Винахід стосується твердого фармацевтичного препарату, що містить левотироксин натрію, желатин, лимонну кислоту й наповнювач. Твердий фармацевтичний препарат має поліпшену стабільність.

UA 115247 C2

Винахід стосується твердого фармацевтичного препарату, що містить левотироксин натрію, желатин, лимонну кислоту й наповнювач. Твердий фармацевтичний препарат має поліпшену стабільність.

Левотироксин натрію використовується для лікування недостатності гормонів щитовидної залози, і іноді для запобігання рецидиву раку щитовидної залози. Для лікування недостатності гормонів щитовидної залози використовуються дуже низькі дози левотироксину натрію в діапазоні від 25 до 300 мкг. Внаслідок його високої ефективності, надзвичайно важливим є уникнення коливань дози, тому що це може викликати важкі симптоми гіпотиреозу, такі як важка депресія, втома, збільшення ваги, запор, непереносимість холоду, набряклість, і складності при концентруванні, при недостатньому дозуванні левотироксину натрію, або гіпотиреозу, такі як біль, прискорене серцебиття, або серцеві аритмії, якщо дози левотироксину натрію занадто високі. Отже, стабільність при зберіганні фармацевтичних препаратів, що містять левотироксин натрію, є надзвичайно важливою.

В DE 195 41 128 описана стабілізація препаратів тироксину шляхом додавання тіосульфату натрію. Проте, використання таких речовин, як тіосульфат натрію, у фармацевтичних препаратах є небажаним з токсикологічних міркувань.

В WO 2004/096177 A1 описана стабілізація фармацевтичних препаратів, що містять левотироксин натрію, шляхом забезпечення їх водної активності нижче 0,4. Несприятливо, водна активність змінюється при зміні відносної вологості протягом терміну зберігання, тому потрібно проводити додаткові заходи, такі як водонепроникна упаковка, що приводить до додаткових витрат і проблемам переробки відходів.

Patel і ін. досліджували вплив різних добавок, що модифікують pH, на стабільність таблеток левотироксину натрію (Patel H. et al: The effect of excipients on stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets, Int J Pharm 264 (2003) 35-43). Було виявлено, що модифікуючі добавки з лужним pH карбонат натрію, бікарбонат натрію й оксид магнію приводять до поліпшеної стабільності таблеток левотироксину натрію, у той час модифікуючі добавки з кислотним pH винна кислота й лимонна кислота приводять до погіршення стабільності.

В WO 99/59551 A1 описано, що стабільність при зберіганні твердих фармацевтичних препаратів, що містять левотироксин натрію, може бути поліпшена шляхом використання желатину як сполучного. Як описано у введєнні, такий стабілізований препарат бути розроблений для відповідності підвищеним вимогам стабільності, установленим Управління з контролю над якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) в 1996 р. Відповідно до таких вимог FDA, розпадання левотироксину натрію в таблетках протягом їх терміну зберігання повинно бути зафіксовано не більше, ніж 10%.

В 2007 FDA підвищило свої вимоги до продуктів, що містять левотироксин натрію, для подальшого зменшення ризику, що викликається цим процесом. У дійсності, межа розпадання левотироксину натрію в таблетках була знижена з 10 до 5% (FDA прес-реліз від 3 жовтня 2007 р.).

Існує настійна потреба у фармацевтичних препаратах, що мають поліпшену стабільність. Фармацевтичні препарати повинні забезпечувати вивільнення активної сполуки відповідно до вимог, не повинні містити яких-небудь токсикологічно неприйнятних ад'ювантів і повинні бути здатні зберігатися стабільно протягом тривалого періоду часу.

Несподівано, було виявлено, що можна забезпечувати твердий фармацевтичний препарат, який відповідає цим вимогам і має поліпшену стабільність при зберіганні, якщо він містить, крім левотироксину натрію, желатин, лимонну кислоту й наповнювач. Таким чином, задачею даного винаходу є забезпечення твердого фармацевтичного препарату, що містить левотироксин натрію, желатин, лимонну кислоту й наповнювач.

Поліпшена стабільність твердого фармацевтичного препарату є особливо несподіваною, враховуючи відомості, відомі з рівня техніки Patel і ін. (як процитовано вище), відповідно до яких додавання лимонної кислоти не тільки не викликає поліпшення, а навіть обумовлює погіршення левотироксину натрію в таблетках.

В US 6,649,186 B1 описані шипучі гранули, приготовлені шляхом екструдювання з розплаву, які можуть містити левотироксин натрію. Такі шипучі гранули містять кислотний компонент, такий як лимонна кислота, разом з лужним компонентом, таким як карбонат натрію або бікарбонат натрію, які при контактуванні з водою реагують із виділенням вуглекислого газу. Фармацевтичний препарат згідно із даним винаходом переважно не являє собою шипучий препарат. Таким чином, подальшою задачею даного винаходу є забезпечення твердого фармацевтичного препарату, який відрізняється тим, що не являє собою шипучий препарат.

В US 5,753,254 A описана тверда дозована форма, яка швидко диспергується, що містить гормон щитовидної залози, яка також може містити лимонну кислоту для індукування утворення

слини. Тверді дозовані форми, які швидко диспергуються, являють собою форми для перорального введення, які розпадаються легко й швидко в ротовій порожнині протягом секунд при контактуванні зі слиною при пероральному прийомі. Фармацевтичний препарат згідно із даним винаходом переважно не представляє тверду дозовану форму, яка швидко диспергується. Таким чином, подальшим задачею винаходу є забезпечення твердого фармацевтичного препарату, який відрізняється тим, що він не являє собою тверду дозовану форму, яка швидко диспергується.

Відповідно до підходящого варіанта здійснення винаходу, твердий фармацевтичний препарат містить від 5 до 400 мкг, переважно від 10 до 300 мкг, зокрема, від 25 до 300 мкг, левотироксину натрію. Переважно твердий фармацевтичний препарат містить 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 або 300 мкг левотироксину натрію.

Якщо левотироксин натрію представлений у мікронізованій формі, особливо з розмірами частинок від 5 мкм до 25 мкм, то розчинення твердого фармацевтичного препарату поліпшується. Отже, переважною задачею даного винаходу є забезпечення твердого фармацевтичного препарату, який відрізняється тим, що він містить мікронізований левотироксин натрію з розмірами частинок від 5 мкм до 25 мкм.

Відповідно до підходящого варіанта здійснення даного винаходу, желатин присутній у твердому фармацевтичному препараті в кількості від 0,5 до 20% за вагою, переважно від 1 до 10% за вагою, особливо переважно від 2 до 10% за вагою, найбільш переважно близько 5%.

Відповідно до подальшого переважного варіанта здійснення даного винаходу, лимонна кислота присутня у твердому фармацевтичному препараті в кількості від 0,1 до 5% за вагою, переважно від 0,2 до 3% за вагою, особливо переважно від 0,4 до 2% за вагою.

Відповідно до переважного варіанта здійснення винаходу, фармацевтичний препарат містить, крім левотироксину натрію, ліотиронін натрію як додатковий активний компонент. Таким чином, винахід також стосується твердого фармацевтичного препарату, який відрізняється тим, що він містить ліотиронін натрію.

Наповнювач являє собою засіб, що підвищує масу фармацевтичного препарату шляхом забезпечення кількості матеріалу, необхідного для утворення такого фармацевтичного препарату. Наповнювач, який присутній у твердому препараті згідно із даним винаходом, переважно являє собою сахароспирт, цукор, крохмаль, целюлозу або їх суміш.

Під сахароспиртом розуміють моносахарид, реакційно-здатна карбонільна група якого відновлена до спиртової групи, такий як, наприклад, гексит або пентит. Твердий препарат відповідно до винаходу переважно містить гексити, такі як, наприклад, маніт, сорбіт, дульцит, ксиліт або рибіт, як сахароспирт. Особливо переважним є присутність маніту й/або сорбіту, найбільш переважними є присутність маніту.

Під цукром розуміють моносахарид, такий як, наприклад, гексит або пентит і дисахарид, що складається із двох моносахаридів, зв'язаних глікозидним зв'язком. Твердий препарат відповідно до винаходу переважно містить глюкозу, фруктозу або манозу, як моносахарид або лактозу, сахарозу або мальтозу, як дисахарид. Особливо переважною є лактоза.

Під крохмалем розуміють полісахарид, що містить спіральну амілозу й розгалужений амілопектин, що продукується зеленими рослинами, такими як картопля, пшениця, кукурудза, рис, і маніоку. Твердий препарат відповідно до винаходу переважно містить картопляний крохмаль, рисовий крохмаль, кукурудзяний крохмаль або попередньо оброблений крохмаль, тобто прежелатинізований крохмаль. Особливо переважним є кукурудзяний крохмаль і прежелатинізований крохмаль, найбільш переважним є кукурудзяний крохмаль.

Під целюлозою розуміють полісахарид, що складається з лінійного ланцюга від декількох сотень до понад десяти тисяч $\beta(1\rightarrow4)$ зв'язаної D-Глюкози. Твердий препарат відповідно до винаходу переважно містить порошкоподібну целюлозу або мікрокристалічну целюлозу, надзвичайно переважною є мікрокристалічна целюлоза.

Відповідно до підходящого варіанта здійснення даного винаходу, твердий фармацевтичний препарат відрізняється тим, що наповнювач являє собою сахароспирт, такий як сорбіт або маніт, дульцит, ксиліт або рибіт, переважно сорбіт або маніт, особливо переважно маніт, цукор, такий як глюкозу, фруктозу, манозу, лактозу, сахарозу або мальтозу, переважно лактозу, сахарозу або мальтозу, особливо переважно лактозу, крохмаль, такий як картопляний крохмаль, рисовий крохмаль, кукурудзяний крохмаль або прежелатинізований крохмаль, переважно кукурудзяний крохмаль або прежелатинізований крохмаль, особливо переважно кукурудзяний крохмаль, целюлозу, таку як порошкоподібна целюлоза або мікрокристалічна целюлоза, переважно мікрокристалічна целюлоза, або їх суміш.

Відповідно до особливо переважного варіанта здійснення даного винаходу, твердий фармацевтичний препарат відрізняється тим, що наповнювач являє собою маніт та/або кукурудзяний крохмаль.

Відповідно до підходящого варіанта здійснення даного винаходу, наповнювач присутній у твердому фармацевтичному препараті в кількості від 70 до 98% за вагою, переважно від 80 до 98% за вагою, особливо переважно від 85 до 95% за вагою.

Стабільність твердого фармацевтичного препарату може бути додатково поліпшена, якщо він містить антиоксидант, вибраний із групи, що включає токоферол, аскорбат натрію, пропіл галат, третинний бутилгідрокінон, бутилований гідроксіанізол і бутилований гідрокситолуол (BHT), переважно бутилований гідроксіанізол або бутилований гідрокситолуол, особливо переважно бутилований гідрокситолуол. Таким чином, переважним об'єктом винаходу є твердий фармацевтичний препарат, який відрізняється тим, що він додатково містить антиоксидант, вибраний із групи, що включає токоферол, пропіл галат, третинний бутилгідрокінон, бутилований гідроксіанізол і бутилований гідрокситолуол, переважно гідроксіанізол або бутилований гідрокситолуол, особливо переважно бутилований гідрокситолуол. Твердий фармацевтичний препарат відповідно до винаходу містить від 0,01 до 2% за вагою, переважно від 0,05 до 0,5% за вагою, особливо переважно від 0,08 до 0,2 і найбільш переважно 0,1%-0,15% за вагою антиоксиданту.

Твердий фармацевтичний препарат може бути представлений у формі гранули, пелети, капсули або таблетки. У той час як капсули й таблетки забезпечують кількість активної сполуки, призначену для приймання в кожному випадку у вигляді чітко визначеної індивідуальної дози, кількість активної сполуки, необхідна в кожному випадку, може бути адаптована простим способом за допомогою пелет і гранул.

Гранули можуть бути приготовлені шляхом грануляції. Пелети являють собою тверді, невеликі, сферичні лікарські форми, такі як, наприклад, гранульовані частинки або мікротаблетки, що мають надзвичайно вузький діапазон розміру частинок. Гранули й пелети представляють незалежну лікарську форму, то також вони можуть служити як проміжний продукт для одержання таблеток. Якщо передбачається, що заздалегідь визначені кількості активної сполуки можна вводити за допомогою гранул або пелет, то для забезпечення адекватної точності дозування, вони також забезпечуються у вигляді порційних гранул або поміщають у капсули. Твердий фармацевтичний препарат відповідно до винаходу переважно представлений у формі гранули, пелети, капсули або таблетки, особливо переважно у формі капсули або таблетки, найбільш переважно у формі таблетки.

Таким чином, подальший об'єкт даного винаходу стосується твердого фармацевтичного препарату, який відрізняється тим, що він представлений у формі гранули, пелети, капсули або таблетки, особливо переважно у формі капсули або таблетки. Надзвичайно переважний об'єкт даного винаходу стосується твердого фармацевтичного препарату, який відрізняється тим, що він являє собою таблетку.

Твердий фармацевтичний препарат може містити дезінтегруючий засіб для скорочення розпадання таблетки або гранул, надаючи можливість активній сполуці швидко вивільнитися з неї. Таким чином, подальший об'єкт даного винаходу стосується твердого фармацевтичного препарату, який відрізняється тим, що присутній дезінтегруючий засіб.

Підходящий дезінтегруючий засіб у твердому фармацевтичному препараті згідно із даним винаходом являє собою натрію крохмаль гліколят, карбоксиметилцелюлозу натрію, перехресно зшити карбоксиметилцелюлозу натрію або їх суміш. Таким чином, подальший об'єкт даного винаходу стосується твердого фармацевтичного препарату, який відрізняється тим, що дезінтегруючий засіб являє собою натрію крохмаль гліколят або карбоксиметилцелюлозу натрію або їх суміш.

Переважний варіант здійснення твердого фармацевтичного препарату містить як дезінтегруючий засіб карбоксиметилцелюлозу натрію, особливо переважно перехресно зшити карбоксиметилцелюлозу натрію. Відповідно, переважний об'єкт даного винаходу стосується твердого фармацевтичного препарату, який відрізняється тим, що дезінтегруючий засіб являє собою карбоксиметилцелюлозу натрію, особливо переважно перехресно зшити карбоксиметилцелюлозу натрію.

Залежно від природи дезінтегруючого засобу, він може бути присутній у твердому препараті відповідно до винаходу у ваговій долі від 0,01 до 20% за вагою. Твердий препарат відповідно до винаходу переважно містить від 0,1 до 10% за вагою, особливо переважно 1-5% за вагою, дезінтегруючого засобу.

Відповідно до підходящого варіанта здійснення винаходу, твердий фармацевтичний препарат містить від 1 до 10% за вагою желатину, від 0,1 до 3% за вагою лимонної кислоти, від

50 до 80% за вагою маніту або лактози й від 10 до 30% за вагою кукурудзяного крохмалю. Таким чином, подальший об'єкт даного винаходу стосується твердого фармацевтичного препарату, який відрізняється тим, що він містить від 1 до 10% за вагою желатину, від 0,1 до 3% за вагою лимонної кислоти, від 50 до 80% за вагою маніту або лактози, від 10 до 30% за вагою кукурудзяного крохмалю.

Відповідно до переважного варіанта здійснення винаходу, твердий фармацевтичний препарат містить від 0,05 до 0,5% за вагою бутилизованого гідрокситолуолу. Таким чином, подальший об'єкт даного винаходу стосується твердого фармацевтичного препарату, який відрізняється тим, що він містить від 0,05 до 0,5% за вагою бутилизованого гідрокситолуолу. Переважно від 0,05 до 0,5% за вагою бутилизованого гідрокситолуолу присутні у твердому фармацевтичному препараті, який відрізняється тим, що він містить від 1 до 10% за вагою желатину, від 0,1 до 3% за вагою лимонної кислоти, від 50 до 80% за вагою маніту або лактози, від 10 до 30% за вагою кукурудзяного крохмалю.

Особливо переважний об'єкт винаходу стосується твердого фармацевтичного препарату, який відрізняється тим, що він містить від 2 до 8% за вагою желатину, від 0,5 до 2% за вагою лимонної кислоти, від 60 до 75% за вагою маніту або лактози, від 15 до 25% за вагою кукурудзяного крохмалю й необов'язково від 0,08 до 0,2% за вагою бутилизованого гідрокситолуолу.

Якщо твердий фармацевтичний препарат відповідно до винаходу являє собою таблетку, то вона також може містити змащувальні речовини для зменшення тертя ковзання таблетованого матеріалу й плунжера в прес-формі при здійсненні таблетування й для запобігання прилипання плунжерів. Підходящі змащувальні речовини являють собою солі лужно-земельних металів і жирних кислот, такі як стеарат магнію або стеарат кальцію, жирні кислоти, такі як стеаринову кислоту, вищі жирні спирти, такі як цетиловий спирт або стеариловий спирт, жири, такі як гліцерил дипальмітоостеарат, гліцерил дистеарат, стеарин або гліцерил дибегенат, солі лужно-земельних металів C₁₆-C₁₈ алкіл заміщених дикарбонових кислот, такі як стеарил фумарат натрію, гідровані рослинні олії, такі як гідратована рицинова олія або гідратована бавовняна олія, або мінерали, такі як діоксид кремнію або тальк. Твердий препарат відповідно до винаходу переважно містить стеарат магнію, стеаринову кислоту або стеарил фумарат натрію як змащувальну речовину, особливо переважно стеарат магнію. Змащувальні речовини переважно присутні у твердому препараті відповідно до винаходу в пропорції від 0,1 до 5% за вагою, переважно від 0,25 до 4% за вагою, особливо переважно від 0,5 до 3% за вагою, найбільш переважно близько 1% за вагою.

Твердий препарат відповідно до винаходу може бути приготовлений за допомогою методів, відомих кваліфікованому фахівцеві в даній галузі техніки.

Гранули одержують шляхом грануляції, яку можна по суті здійснювати вологим або сухим шляхом. У випадку вологої грануляції, наприклад гранулюючу рідину, яка переважно містить сполучне, додають до подрібненої суміші, що містить активну сполуку разом із сахароспиртом і будь-якими іншими підходящими ад'ювантами, суміш перетворюють в агрегати підходящого розміру (гранули) і після цього висушують. Активна сполука також може бути введена в гранули за допомогою суспензії в гранулюючій рідині. Перетворення подрібненої суміші в агрегати підходящого розміру можна здійснювати, наприклад, шляхом так званої кумулятивної грануляції, наприклад, в установках для нанесення оболонки, за допомогою тарілчастої грануляції або за допомогою способів у псевдозрідженому шарі, наприклад, шляхом способу Glatt або Wurster, або шляхом так званої відновлювальної грануляції, при якій подрібнену суміш спочатку зволожують і перетворюють у пластичну, що піддається формуванню масу й після цього перетворюють в агрегати бажаного розміру, наприклад, шляхом екструзії через сито, що має комірки підходящого розміру. У випадку сухої грануляції, подрібнену суміш спресовують, наприклад, шляхом стискання між двома стискаючими валками, що обертаються в протилежному напрямку, з одержанням пластівців, які після цього подрібнюють, одержуючи гранули.

Пелети можуть бути отримані шляхом грануляції й наступного скруглення (сферонізації), наприклад, за допомогою тарілчастої грануляції, або альтернативно шляхом пресування порошків або гранул з одержанням мікротаблеток.

Препарат відповідно до винаходу у формі таблеток може бути отриманий шляхом пресування подрібнених сумішей (пряме пресування) або шляхом пресування гранул. У найбільш простому випадку прямого пресування, активну сполуку спочатку змішують із наповнювачами й отриману порошкоподібну суміш спресовують безпосередньо, одержуючи твердий препарат відповідно до винаходу.

Відповідно до переважного варіанта здійснення винаходу, твердий фармацевтичний препарат готують за допомогою способу, який відрізняється тим, що (а) левотироксин натрію й неонов'язково ліотиронін натрію суспендують у водному розчині желатину, (б) суспензію, отриману на стадії (а), розпилюють на наповнювач при грануляції в псевдозрідженому шарі й висушують із утворенням гранул, (в) гранули, отримані на стадії (б), збирають і неонов'язково, (г) дезінтегратор і неонов'язково змащувальну речовину змішують із гранулами, отриманими на стадії (в), і (д) суміш, отриману на стадії (г), спресовують, одержуючи таблетки.

Таким чином, один об'єкт згідно із даним винаходом додатково стосується способу одержання твердого фармацевтичного препарату, який відрізняється тим, що (а) левотироксин натрію й неонов'язково ліотиронін натрію суспендують у водному розчині желатину, (б) суспензію, отриману на стадії (а), розпилюють на наповнювач при грануляції в псевдозрідженому шарі й висушують із утворенням гранул, (в) гранули, отримані на стадії (б), збирають і неонов'язково, (г) дезінтегратор і неонов'язково змащувальну речовину змішують із гранулами, отриманими на стадії (в), і (д) суміш, отриману на стадії (г), спресовують, одержуючи таблетки.

Гранули, отримані при здійсненні стадій (а) - (в), можна безпосередньо використовувати як лікарську форму без здійснення неонов'язкових стадій (г) і (д). Якщо використовують гранули, то вони можуть бути забезпечені у вигляді порційних гранул або поміщають у капсули для забезпечення відповідної точності дозування, як описано вище.

Відповідно до подальшого підходящого варіанту здійснення винаходу, твердий фармацевтичний препарат готують за допомогою способу, який відрізняється тим, що лимонну кислоту і, якщо присутній, антиоксидант розчиняють у водному розчині желатину, використовуваному на стадії (а), або змішують із гранулами на стадії (г). Таким чином, подальший об'єкт винаходу стосується способу одержання твердого фармацевтичного препарату, який відрізняється тим, що лимонну кислоту і, якщо присутній, антиоксидант розчиняють у водному розчині желатину, використовуваному на стадії (а), або змішують із гранулами на стадії (г).

Відповідно до підходящого варіанта здійснення винаходу гранули або таблетки покривають оболонкою. Таким чином, подальший об'єкт винаходу стосується способу одержання твердого фармацевтичного препарату, який відрізняється тим, що гранули або таблетки покривають оболонкою.

Підходящі оболонки являють собою плівкоутворювальні полімери, такі як, наприклад, полімери із групи похідних целюлози, декстрини, крохмалі, природні камеді, такі як, наприклад, гуміарабік, ксантани, альгірати, полівініловий спирт, поліметакрилати і їх похідні, такі як, наприклад, еуградети, які можуть наноситися на таблетку у вигляді розчинів або суспензій за допомогою різних фармацевтичних загальноприйнятих методів, таких як, наприклад, нанесення покриття у вигляді плівки. Звичайно в даній заявці використовують розчини /суспензії, які, крім плівкоутворювального полімеру, також містять додаткові ад'юванти, такі як гідрофілізатори, пластифікатори, поверхнево-активні речовини, барвники й білі пігменти, такі як, наприклад, діоксид титану.

Приклади ілюструють винахід, але жодним чином його не обмежують.

Приклад 1

Таблетка (партія 015093), що містить

0,075 мг левотироксину натрію

68,525 мг маніту

20,00 мг кукурудзяного крохмалю

5,00 мг натрію крохмаль гліколяту

5,00 мг желатину

0,40 мг лимонної кислоти

1,00 мг стеарату магнію

Желатин розводили в гарячій воді (прибл. 90% загальної кількості води, температура 90 °C ± 10 °C) при перемішуванні. Левотироксин натрію суспендували в холодній воді (10% загальної кількості води) за допомогою Ultraturax. Після охолодження желатинового розчину до 50 °C ± 5 °C, до нього додавали суспензію левотироксину натрію, при цьому кінцева температура гранулюючої рідини становила 40-45 °C.

Гранулюючу рідину, що містить желатин і активну сполуку, розпилювали на маніт і кукурудзяний крохмаль у псевдозрідженому шарі. Температуру гранулюючої рідини підтримували приблизно при 40 °C. Гранули фіналізували, як тільки температура вихідного повітря підвищувалася аж до 40 °C.

Лимонну кислоту, натрію крохмаль гліколят і стеарат магнію змішували із гранулами, отриману суміш спресовували, одержуючи таблетки. Замість змішування із гранулами лимонну кислоту також можна додавати шляхом розчинення її при готуванні розчину желатину, що містить левотироксин натрію.

5 Приклад 2

Таблетка (партія 015099), що містить

0,30 мг левотироксину натрію

68,20 мг маніту

20,00 мг кукурудзяного крохмалю

10 3,50 мг кроскармелози натрію

5,00 мг желатину

2,00 мг лимонної кислоти

1,00 мг стеарату магнію

Таблетки одержували аналогічно до Прикладу 1.

15 Приклад 3

Таблетка (партія 014916), що містить

0,105 мг левотироксину натрію

70,295 мг маніту

20,00 мг кукурудзяного крохмалю

20 3,50 мг кроскармелози натрію

5,00 мг желатину

0,10 мг бутилизованого гідрокситолуолу

0,80 мг лимонної кислоти

1,00 мг стеарату магнію

25 Таблетки одержували аналогічно до Прикладу 1. Бутилований гідрокситолуол розводили в гарячій воді (прибл. 90% загальної кількості води, температура $90^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$) при перемішуванні. Потім до цього розчину додавали желатин при перемішуванні. Левотироксин натрію суспендували в холодній воді (10% загальної кількості води) за допомогою Ultraturrax. Як тільки розчин ВНТ-желатин охолоджували до $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, до нього вводили суспензію левотироксину натрію, при цьому кінцева температура гранулюючої рідини зараз становила 40-45 $^{\circ}\text{C}$.

Приклад 4

Таблетка, що містить

0,300 мг левотироксину натрію

35 73,100 мг маніту

20,00 мг кукурудзяного крохмалю

3,50 мг кроскармелози натрію

2,00 мг желатину

0,10 мг бутилизованого гідрокситолуолу

40 0,80 мг лимонної кислоти

1,00 мг стеарату магнію

Таблетки одержували аналогічно до Прикладу 3.

Приклад 5

Таблетка, що містить

45 0,025 мг левотироксину натрію

65,375 мг маніту

20,00 мг кукурудзяного крохмалю

3,50 мг кроскармелози натрію

10,00 мг желатину

50 0,10 мг бутилизованого гідрокситолуолу

0,80 мг лимонної кислоти

1,00 мг стеарату магнію

Таблетки одержували аналогічно до Прикладу 3.

Приклад 6

55 Таблетка, що містить

0,105 мг левотироксину натрію

70,395 мг ізомальту

20,00 мг кукурудзяного крохмалю

3,50 мг кроскармелози натрію

60 5,00 мг желатину

- 0,40 мг лимонної кислоти
1,00 мг стеарату магнію
Таблетки одержували аналогічно до Прикладу 1.
Приклад 7
- 5 Таблетка, що містить
0,105 мг левотироксину натрію
81,645 мг мікрокристалічної целюлози
3,50 мг кроскармелози натрію
4,50 мг желатину
- 10 1,50 мг лимонної кислоти
0,25 мг стеарату магнію
Таблетки одержували аналогічно до Прикладу 1.
Приклад 8
- 15 Таблетка, що містить
0,105 мг левотироксину натрію
70,295 мг сорбіту
20,00 мг кукурудзяного крохмалю
3,50 мг кроскармелози натрію
5,00 мг желатину
- 20 0,10 мг бутилизованого гідрокситолуолу
0,80 мг лимонної кислоти
1,00 мг стеарату магнію
Таблетки одержували аналогічно до Прикладу 3.
Приклад 9
- 25 Таблетка, що містить
0,105 мг левотироксину натрію
70,295 мг сахарози
20,00 мг кукурудзяного крохмалю
3,50 мг кроскармелози натрію
- 30 5,00 мг желатину
0,10 мг бутилизованого гідрокситолуолу
0,80 мг лимонної кислоти
1,00 мг стеарату магнію
Таблетки одержували аналогічно до Прикладу 3.
Приклад 10
- 35 Таблетка, що містить
0,105 мг левотироксину натрію
70,395 мг маніту
20,00 мг кукурудзяного крохмалю
- 40 3,50 мг кроскармелози натрію
5,00 мг желатину
2,00 мг лимонної кислоти
0,10 мг аскорбату натрію
1,00 мг стеарату магнію
- 45 Таблетки одержували аналогічно до Прикладу 1.
Приклад 11
- Гранули, що містять
0,105 мг левотироксину натрію
70,295 мг маніту
- 50 20,00 мг кукурудзяного крохмалю
5,00 мг желатину
0,10 мг бутилизованого гідрокситолуолу
0,80 мг лимонної кислоти
- 55 Лимонну кислоту й желатин розводили в гарячій воді (прибл. 90% загальної кількості води, температура $90^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$) при перемішуванні. Левотироксин натрію суспендували в холодній воді (10% загальної кількості води) за допомогою Ultraturrax. Коли розчин желатину з лимонною кислотою охолоджували до $50^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, до нього додавали суспензію левотироксину натрію, при цьому кінцева температура гранулюючої рідини становила $40\text{--}45^{\circ}\text{C}$.
- 60 Гранулюючу рідину, що містить желатин і активну сполуку, розпилювали на маніт і кукурудзяний крохмаль у псевдозрідженому шарі. Температуру гранулюючої рідини

підтримували приблизно при 40 °С. Гранули фіналізували, як тільки температура вихідного повітря підвищувалася аж до 40 °С.

Приклад 12

Капсули, що містять гранули

5 Гранули прикладу 11 заповнювали в капсули (желатин або НРМС)

Порівняльний приклад 1

Таблетка (партія 127494), що містить

0,105 мг левотироксину натрію

65,895 мг лактози

10 25,00 мг кукурудзяного крохмалю

3,50 мг кроскармелози натрію

5,00 мг желатину

0,50 мг стеарату магнію

Таблетки одержували аналогічно до Прикладу 1.

15 Порівняльний приклад 2

Таблетка (партія 014698), що містить

0,105 мг левотироксину натрію

70,395 мг маніту

20,00 мг кукурудзяного крохмалю

20 3,50 мг кроскармелози натрію

5,00 мг желатину

0,50 мг стеарату магнію

Таблетки одержували аналогічно до Прикладу 1.

Порівняльний приклад 3

25 Таблетка (партія 014842), що містить

0,105 мг левотироксину натрію

70,295 мг маніту

20,00 мг кукурудзяного крохмалю

3,50 мг кроскармелози натрію

30 5,00 мг желатину

0,10 мг бутилованого гідрокситолуолу

1,00 мг стеарату магнію

Таблетки одержували аналогічно до Прикладу 1. Бутилований гідрокситолуол змішували, як описано в Прикладі 3.

35 Тестування стабільності

Для оцінки впливу компонентів, особливо лимонної кислоти та/або антиоксиданту на стабільність при зберіганні, фармацевтичні препарати Прикладів 1 - 4 і Порівняльних Прикладів 1 і 2 переносили в скляні флакони без кришок і зберігали при підвищеній температурі й вологості (60 градусів Цельсію й 75% відносній вологості (в.в.)). Час зберігання й кількості активної сполуки, виміряні в кожному випадку, представлені в Таблиці 1.

40

Таблиця 1

Приклад	День	Левотироксин Натрію [мкг]	Левотироксин Натрію [%]
Препарат з лимонною кислотою			
Пр. 1	0	99,4	100
Пр. 1	14	90,2	90,7
Препарат з лимонною кислотою			
Пр. 2	0	103,5	100
Пр. 2	14	94,8	91,6
Препарат з лимонною кислотою й бутилованим гідрокситолуолом			
Пр. 3	0	103,7	100
Пр. 3	14	96,4	93,0
Препарат без лимонної кислоти й бутилованого гідрокситолуолу			
Порівн. Пр. 1	0	105,2	100
Порівн. Пр. 1	14	70	66,5
Препарат без лимонної кислоти й бутилованого гідрокситолуолу			
Порівн. Пр. 2	0	106,8	100
Порівн. Пр. 2	14	93,9	87,9
Препарат без лимонної кислоти, але з бутилованим гідрокситолуолом			
Порівн. Пр. 3	0	105,5	100
Порівн. Пр. 3	14	93,6	88,7

Як видно з даних, представлених у таблиці 1, присутність лимонної кислоти приводить до поліпшеної стабільності, яка додатково поліпшується антиоксидантом. Поліпшення стабільності не виявляли, якщо антиоксидант присутній без лимонної кислоти антиоксидант проявляє антиоксидант несподівано проявляє синергетичний стабілізуючий ефект на комбінацію з лимонною кислотою.

Фармацевтичні препарати із Прикладів 3 і 4 і Порівняльних Прикладів переносили в HDPE флакони, закривали й зберігали при 40 °C і 75% в.в. Час зберігання й кількості активної сполуки, виміряні в кожному випадку, представлені в Таблиці 2.

Таблиця 2

Приклад	Тижні	Левотироксин Натрію [мкг]	Левотироксин Натрію [%]
Препарат з лимонною кислотою й бутилованим гідрокситолуолом			
Пр. 4	0	103,7	100
Пр. 4	13	103,7	100
Пр. 4	26	103,6	99,9
Препарат без лимонної кислоти й бутилованого гідрокситолуолу			
Порівн. Пр. 1	0	104,5	100
Порівн. Пр. 1	13	102,2	97,8
Порівн. Пр. 1	26	101,4	97,0
Препарат без лимонної кислоти й бутилованого гідрокситолуолу			
Порівн. Пр. 2	0	105,5	100
Порівн. Пр. 2	13	102,9	97,5
Порівн. Пр. 2	26	101,1	95,8
Препарат без лимонної кислоти, але з бутилованим гідрокситолуолом			
Порівн. Пр. 3	0	105,5	100
Порівн. Пр. 3	13	102,0	96,7
Порівн. Пр. 3	26	101,8	96,5

Як стає очевидним з таблиці 2, присутність антиоксиданту, не проявляє істотного стабілізуючого ефекту без присутності лимонної кислоти. Додатково й несподівано, комбінація лимонної кислоти з антиоксидантом приводить до хорошого стабілізуючого ефекту, що після піврічного зберігання при підвищеній температурі й вологості (40 °C і 75% в.в.) вміст левотироксину натрію в препараті знижується тільки на 0,1% за вагою.

Методи аналітичного тестування:

- Ідентичність, чистоту й аналіз твердого фармацевтичного препарату, що містить левотироксин натрію, тестували шляхом високоефективної рідинної хроматографії або надвисокої рідинної хроматографії з УФ виявленням, використовуючи колонку із оберненою фазою й градієнтну систему після приготування й при дослідженні стабільності.
- 5 Використовуване екстракційне середовище й рухлом фаза являли собою суміші ацетонітрилу, води й фосфорної кислоти.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 10 1. Твердий фармацевтичний препарат, що містить левотироксин натрію, желатин, лимонну кислоту й наповнювач.
2. Твердий фармацевтичний препарат за п. 1, який **відрізняється** тим, що він містить ліотиронін натрію.
3. Твердий фармацевтичний препарат за п. 1 та/або 2, який **відрізняється** тим, що
- 15 наповнювач являє собою сахароспирт, такий як сорбіт або маніт дульцит, ксиліт або рибіт, переважно сорбіт або маніт, особливо переважно маніт, цукор, такий як глюкоза, фруктоза, маноза, лактоза, сахароза або мальтоза, переважно лактоза, сахароза або мальтоза, особливо переважно лактоза, крохмаль, такий як картопляний крохмаль, рисовий крохмаль, кукурудзяний крохмаль або прежелатинізований крохмаль, переважно кукурудзяний крохмаль
- 20 або прежелатинізований крохмаль, особливо переважно кукурудзяний крохмаль, целюлозу, таку як порошкоподібна целюлоза або мікрокристалічна целюлоза, переважно мікрокристалічна целюлоза, або їх суміш.
4. Твердий фармацевтичний препарат за п. 3, який **відрізняється** тим, що наповнювач являє собою маніт та/або кукурудзяний крохмаль.
- 25 5. Твердий фармацевтичний препарат за одним із попередніх пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що він додатково містить антиоксидант, вибраний із групи, що включає токоферол, пропіл галат, третинний бутилгідрокінон, бутилований гідроксіанізол і бутилований гідрокситолуол, переважно гідроксіанізол або бутилований гідрокситолуол, особливо переважно бутилований гідрокситолуол.
- 30 6. Твердий фармацевтичний препарат за одним із попередніх пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що він представлений у формі гранули, пелети, капсули або таблетки.
7. Твердий фармацевтичний препарат за п. 6, який **відрізняється** тим, що він являє собою таблетку.
8. Твердий фармацевтичний препарат за одним із попередніх пп. 1-7, який **відрізняється** тим,
- 35 що присутній принаймні один дезінтегруючий засіб.
9. Твердий фармацевтичний препарат за п. 8, який **відрізняється** тим, що дезінтегруючий засіб являє собою натрію крохмаль гліколят або карбоксиметилцелюлозу натрію, або їх суміш.
10. Твердий фармацевтичний препарат за п. 9, який **відрізняється** тим, що присутній дезінтегруючий засіб являє собою карбоксиметилцелюлозу натрію .
- 40 11. Твердий фармацевтичний препарат за одним із попередніх пп. 1-10, який **відрізняється** тим, що він містить від 1 до 10 мас. % желатину, від 0,1 до 3 мас. % лимонної кислоти, від 50 до 80 мас. % маніту або лактози, від 10 до 30 мас. % кукурудзяного крохмалю.
12. Твердий фармацевтичний препарат за п. 11, який **відрізняється** тим, що він містить від 0,05 до 0,5 мас. % бутилизованого гідрокситолуолу.
- 45 13. Спосіб одержання твердого фармацевтичного препарату за одним із попередніх пп. 7-12, який **відрізняється** тим, що (а) левотироксин натрію суспендують у водному розчині желатину і лимонну кислоту розчиняють в зазначеному водному розчині желатину, (б) суспензію, отриману на стадії (а), розпилюють на наповнювач при грануляції в псевдозрідженому шарі й висушують із утворенням гранул, (в) гранули, отримані на стадії (б), збирають і (г) отриману
- 50 суміш спресовують, одержуючи таблетки.
14. Спосіб одержання твердого фармацевтичного препарату за п. 13, в якому на стадії (а) у водному розчині желатину додатково суспендують ліотиронін натрію.
15. Спосіб одержання твердого фармацевтичного препарату за п. 13, який додатково включає стадію, на якій дезінтегратор і змащувальну речовину змішують із гранулами, отриманими на
- 55 стадії (в).
16. Спосіб одержання твердого фармацевтичного препарату за п. 15, який **відрізняється** тим, що лимонну кислоту і, якщо присутній антиоксидант, змішують із гранулами на стадії, вказаній в п. 15.
17. Спосіб одержання твердого фармацевтичного препарату відповідно до будь-якого з пп. 13-
- 60 16, який **відрізняється** тим, що гранули або таблетки покривають оболонкою.

Комп'ютерна верстка О. Рябо

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

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