

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 64162 B1



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

7(51) A 61 K 31/53

A 61 K 33/06

A 61 K 9/20

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 104077/2000

(22) Заявено на 26.08.93

(24) Начало на действие
на патента от: 13.01.2000

Приоритетни данни

(31) (32) (33)

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № на

(45) Отпечатано на 27.02.2004

(46) Публикувано в бюлетин № 2
на 27.02.2004

(56) Информационни източници:
EP 0021121; EP 0247892;
EP 0522128

(62) Разделена заявка от рег. № 98071

(73) Патентоприитежател(и):

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED,
LONDON, UNICORN HOUSE, 160 EUSTON
ROAD (GB)

(72) Изобретател(и):

Krystyna Elzbieta Fielden
Cheshunt, Hertfordshire (GB)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

(87) № и дата на PCT публикация:

Издава се съгласно § 4 от Преходните и заключителни разпоредби на ЗП на основание патент EP № 0685231 от 06.12.1995

(54) ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ ВЪВ ВОДА ТАБЛЕТИ, СЪДЪРЖАЩИ ЛАМОТРИГИН

(57) Диспергиращите се във вода таблетки съдържат в тегл. %: от 2 до 90 ламотригин и от 0,25 до 40 фармацевтично приемлива набъбваща глина, осигуряваща на таблетата възможност да се диспергира във вода за период от 3 min до получаване на дисперсия, която е в състояние да премине през мрежа на сито с отвори от 710 µm. Изобретението се отнася и до метод за получаване на диспергиращи се във вода таблетки, който се състои в смесване на ламотригин или негова фармацевтично приемлива сол с набъбваща глина до получаване на гранули и формоване на гранулите до получаване на таблетки, които са в състояние да се диспергират във вода.

27 претенции

BG 64162 B1

(54) ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ ВЪВ ВОДА ТАБЛЕТИ, СЪДЪРЖАЩИ ЛАМОТРИГИН**Област на техниката**

Изобретението се отнася до диспергиращи се във вода таблетни форми, съдържащи ламотригин (EP 021 121 и EP 247 892). В EP 0522128 са описани диспергиращи се във вода таблетки, съдържащи ацикловир.

Предшествашо състояние на техниката

Терапевтично активни съединения или лекарствени средства често се прилагат върху пациента в таблетна форма, когато е предвидено орално приложение на лекарственото средство, при което таблетите са в удобна за производство, съхранение и главно за използване фармацевтична форма. Понякога приложението на такива таблетки е неудобно при пациенти, които имат трудности при преглъщането на таблетки (напр. деца или пациенти с по-сериозни заболявания), особено ако таблетите са големи по размер, поради вложеното количество на лекарственото вещество. Тези проблеми могат да се разрешат чрез таблетки, които се диспергират във вода до получаване на дисперсия, съдържаща лекарството, която да може да се изпие от пациента.

Познатите вододиспергиращи се таблетки включват ефервесцентни форми, които се основават на образуването на газ до бързо разпадане на таблетата, но това включва скъпи методи за производство и стриктно регулиране на такова производство. При други познати вододиспергиращи се таблетки се използват разпадащи средства, като микрокристална целулоза, използвана в Feldene® диспергиращи се таблетки.

Техническа същност на изобретението

Съгласно първи аспект на изобретението са осигурени диспергиращи се във вода таблетки, съдържащи в тегл. %: от 2 до 90 ламотригин и от 0.25 до 40 фармацевтично приемлива набъбваща глина, която е налична в гранулите на таблетата, за осигуряване на таблета, способна да се диспергира във вода за период от 3 min, до осигуряване на диспер-

сия, която е в състояние да премине през мрежа на сито с отвори от 710 μ m, в съответствие с теста за способност за диспергиране на таблетки, дефиниран в Британска фармакопея 1988, Том II, стр. 895.

Набъбващи глини, като Veegum® и други магнезиево-алуминиеви силикати са били изследвани по-рано и се предлагат за използване като разпадащи средства, свързващи вещества и смазващи средства при производството на таблетки, но тези изследвания и предложения се отнасят изключително за таблетки, предвидени за приемане чрез поглъщане, а не за получаване на диспергиращи се във вода таблетки (Rubenstein, *Pharmaceutics – The Science of Dosage Form Design* (1990), за разпадащи средства виж стр. 312 и 314). Още повече, никога не е изказвано предположение, че глина може да е подходяща да задоволи строгите изисквания за диспергиращи се таблетки. Таблетите за поглъщане трябва да имат време за разпадане във вода, по-малко от 15 min и да бъдат способни да образуват частички при разпадането си във вода, които да преминават през сито с отвори 2.00 mm (Британска фармакопея, тест за таблетки за поглъщане). Такова продължително време за разпадане и толкова големи размери на частиците са изцяло неприемливи за диспергиращи се таблетки.

Даже когато способни да набъбват глини са били предлагани като средство за разпадане на таблетки за поглъщане, те са били смятани като не много подходящи за такова използване, тъй като техният белезникав вид често може да промени цвета на таблетите и защото те не са толкова ефективни, както другите разпадащи средства (Banker and Anderson – *Theory and Practice of industrial Pharmacy*, стр. 328 (1986) и Bhargava et al., *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17 (15), 2093-2102 (1991)). В действителност бентонитът е посочен от Marshall and Rudnic, *Modern Pharmaceutics* (1990), стр. 374, като най-слабо набъбващ от десет изброени там разпадащи средства. В посочените по-горе публикации не се споменава как способните да набъбват глини могат да се въведат – дали чрез вътрешно гранулно прибавяне или чрез извънгранулно прибавяне. В първия случай глината се въвежда в сместа, от която се получава гранулатът, а във втория случай глината се прибавя към предварително приготвен гранулат.

B J. Pharm. Sci., 55, 1244 (1966), Wai et al. правят преглед на следните публикации, които се отнасят до способни да набъбват глини, като напр. Veegum and bentonite as disintegrating agents: Wai et al., J. Pharm. Sci., 55, 1251 (1966); Granberg et al., J. Am. Pharm. Assoc. Sci., 38, 648 (1949); Gross et al., J. Am. Pharm. Assoc. Sci., 41, 157 (1952); Firouzabadian et al., J. m. Pharm. Assoc. Sci., 43, 248 (1954); Ward et al., Drug Cosmetic Ind., 91, 35 (1962); Nair et al., J. Am. Pharm. Assoc. Sci., 46, 131 (1957); Patel et al., Indian J. Pharm., 19, Jan. 1957. Wai et al., след това прави сравнение на резултатите от три варианта на използване на Veegum – две при извънгранулно прибавяне и една при вътрешногранулно прибавяне и обобщава, че “глините не са добри разпадащи средства, когато са влажно-гранулирани” (т.е. вътрешногранулно) и след това препоръчва извънгранулно прибавяне. Освен това R. T. Vanderbilt and Co. (Manufacturers of Veegum) в тяхната публикация “Veegum – The Versatile Ingredient for Pharmaceutical Formulations” на стр. 19 описват таблетни форми, в които Veegum се прибавя след гранулирането (таблица 2). В публикацията не са описани форми на таблетки, в които Veegum да се прибавя по време на гранулирането.

Сега е установено, че глини, способни да набъбват, като Veegum, когато се прилагат по време на гранулирането, задоволяват изискванията на стандарта на Британската фармакопея за диспергиращи се таблетки (понастоящем изискващи време на диспергиране в граници от 3 или по-малко минути).

При използване на Veegum и на други способни да набъбват глини по начина, описан по-горе, съгласно изобретението е възможно да се получат водоразтворими таблетки, съдържащи ламотригин. Получените таблетки могат бързо да се диспергират във вода до образуване на дисперсия, която да бъде приета от пациента като напитка.

Освен това съгласно изобретението е осигурен метод за получаване на диспергиращи се във вода таблетки, както са дефинирани по-горе в първия аспект на изобретението, който метод се състои в смесване на ламотригин или негова фармацевтично приемлива сол с набъбваща глина до получаване на гранули и след това формование на гранулите до получаване на таблетки, които са в състояние да се диспер-

гират във вода за период от 3 min до получаване на дисперсия, която преминава през мрежа на сито с отвори от 710 μm , в съответствие с теста за способност за диспергиране на таблетки, дефиниран в Британската фармакопея 1988, Том II, стр. 895.

За предпочитане този метод се състои от следните етапи:

а) смесване на сухо на фино смляна форма на ламотригин или негова сол, набъбваща глина, в даден случай с добавка на един или повече фармацевтично приемливи носители или пълнители,

б) добавяне на такова количество от фармацевтично приемлива течност, достатъчно да омокри сухата смес,

с) гранулиране на получената влажна смес с гранулиращ флуид до получаване на гранули,

д) сушене на гранулите и в даден случай смесване на гранулите с други подходящи носители или добавки, като смазващи средства, хлъзгащи средства, разпадащи средства и ароматизиращи вещества и

е) пресоване на гранулите до формование на таблетки, които са в състояние да се диспергират във вода за период от 3 min, до осигуряване на дисперсия, която преминава през мрежа на сито с отвори до 710 μm , в съответствие с теста за способност за диспергиране на таблетки, дефиниран в Британската фармакопея.

Таблетата съгласно изобретението, тъй като е бързо диспергираща се във вода, има допълнително предимство, че задоволява изискванията на теста за диспергиращи се таблетки на Британската фармакопея (BP) по отношение на времето за диспергиране и качество на дисперсията (преминаване през сито с отвор 710 μm).

За предпочитане, времето за диспергиране на таблетата съгласно изобретението е по-малко от 2 min, по-предпочитано е време за диспергиране, е по-малко от 1.50 min и най-предпочитано – по-малко от 1 min.

Друго предимство на таблетите съгласно изобретението е това, че поради постигане на относително фина дисперсия, таблетата има по-малко време за разграждане и поради това лекарственото вещество може да се абсорбира по-бързо в кръвния поток. Освен това бързото диспергиране и относително фината дисперсия,

получаващи се с таблетите съгласно изобретението, са предимства също и за таблетите за поглъщане. По този начин таблетите съгласно изобретението са подходящи за приемане по двата начина както чрез диспергиране във вода, така чрез директно поглъщане. Тези таблетки съгласно изобретението, които са предназначени за поглъщане, могат да бъдат покрити с филм за подпомагане на поглъщането. Такова филмпокритее обаче може да повиши времето за диспергиране до 5 min, определено в съответствие с посочения по-горе тест съгласно Британската фармакопея.

Цитираните източници относно таблетите съгласно изобретението се отнасят и до два-

та вида - както до таблетки с филмпокритее, така и до таблетки без такова покритие.

След като дисперсията премине през сито с отвори 710 μm , то по същество не трябва да има остатък, освен остатъци от неразтворено покритие или обвивки, оставащи върху ситото или прилепващи до долната повърхност на диска, ако е бил използван диск; и ако остава някакъв остатък, той трябва да представлява мека маса, която да няма форма, която да се опипва като неомокрена сърцевина.

Разпределението на размера на частиците в дисперсията е посочено в следващата таблица с повишаване на предпочитаните стойности, които са дадени отляво-надясно.

Размер на частиците (μm)*	Стандарт Брит.фармакопея	Предпочитан	По-предпочитан	Най-предпочитан
<710	<100%	100%	100%	100%
<300	-	<50%	>70%	>80%
<200	-	-	>50%	>70%
<150	-	-	-	>50%

* (еквивалент на диаметъра на сферичен обем).

Ламотригин, т.е. 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорофенил)-1,2,4-триазин и неговите фармацевтично приемливи соли, които имат приемлива способност да се диспергират във вода, са включени в изобретението. Така напр. подходяща сол на ламотригина е изетионатната сол (т.е. 2-хидроксиметансулфонат). Трябва да се разбира, че посочването на всяко активно съединение включва също и всяка негова фармацевтично приемлива сол.

Терминът "набъбваща глина" означава слоести глини (като смектити), порьозни фиброзни глинести минерали и синтетични глинести материали, подобни по структура на слоестите глини и на порьозните фиброзни глини.

Терминът "слоести глини" означава по същество хомогенни слоести глини и техни смеси и вътрешно напластени или смесени слоести глини. По същество хомогенни слоести глини включват групата на смектити, напр. от диоктаедрален и триоктаедрален тип. Примери за диоктаедрални смектити са групата на монтморилонита (монтморилоноиди): магнезиев и други (напр. калциев) алуминиев силикат, като Veegum в неговите различни варианти, напр.

Veegum, Veegum HV, Veegum F, Veegum WG); алмасилат; инфузорна пръст (напр. Surrey finest); американска инфузорна пръст; бентонит; беиделит; чето-монтморилонит, Вайоминг-монтморилонит; Ута-монтморилонит, Тейталия и Чемберес-монтморилонит; както и богати на желязо смектити, нонтрити (напр. Гейрфилд нонтронит) и ферисмектити.

Примери за триоктаедрални смектити (също познати като сапонити) са суинфордит, хекторит, стевънзит. Примери за семктити, които съдържат по-обичайни елементи, са волкхонзит, медмонтит, сосонит, никелов смектит и ванадиев смектит. Освен монтморилонити могат да се използват и сродни смектити, като вермикулит.

Терминът "вътрешно напластени или смесени слоести глини" се отнася до глини, включващи различни слоеве, подредени като симетрична или несиметрична структура. Най-обичайни примери за такива глини са тези, които имат главно два компонента в по същество еквивалентни съотношения, и на минералите са дадени имена, като ректорит (мика-смектит), хидробиотит (биотитевермикулит), корен-

зити (хлорит смектити), алетит (талк-сапонит). По-несиметрично подреждане включва илит-смектит, хлорит-смектит и каолинит-смектит. Други примери за вътрешно напластени глини са тозидити тарасовити, алевардит, японски бентонит (кисели глини), AWAZU-кисела глина и каолинит-смектит. Други смесени слоести глини могат да включват един или повече от следните минерали: клинхлор, шамозит, нимит, турингит, зудоит и кукеит. Познати са също смесени слоести смектити, напр. вътрешно диспергирани монтморилонити и беиделитни слоеве. Слоестите и смесени слоести глини могат да бъдат хомогенни или нехомогенни.

Терминът "порести хиброзни глини" включва полигорскити и сепиолити, като атапулгит и американска инфузорна пръст.

Терминът "синтетични глинести материали" както се използва тук, включва материали, сродни по структура до слоести глини и порьозни фиброзни глини, като синтетични хекторити (литиево-магнезиево-натриев силикат), напр. Iaponite®.

Трябва да се разбира, че в обхвата на изобретението влиза използването на следните класове глини, самостоятелно или в комбинации и в смесени слоести глини: каолини, серпентини, пирофилити, талк, миканити (сляда) и крехки сляди, хлорити, смектити, вермикулити, полигорскити и сепиолити. Други фило-силикати (глинести минерали), които могат да се използват в таблетите съгласно изобретението, са алофан и имоголит.

В следващите публикации са описани характеристики на глини от гореописаните типове: Chemistry of Clay and Clay Minerals, Edited by A.C.D. Newman., Mineralogical Society Monograph No.6. 1987, Chapter 1; S.W. Bailey; Summary of recommendations of AIPEA Nomenclature Committee, Clay Minerals 15, 85-93; and A. Handbook of Determinative Methods in Mineralogy, 1987, Chapter 1 by P.L.Hall.

Подходящата набъбваща глина е фармацевтично приемлива кристална минерална глина, с решетъчна структура, която се разширява при хидратация, за предпочитане фармацевтично приемливи смектитни или атапулгитни глини, по-специално монтморилоноидни глини, за предпочитане монтморилоноиди, избрани от групата на монтморилонит, сосонит, вермикулит, бентонит и хекторит, като по-предпочитани са алуминиево-магнезиеви силикати

и най-предпочитан е Veegum®.

Терминът "смектит", използван тук във връзка с таблетите, съгласно изобретението включва смектитите, които са дадени като примери по-горе и тези, посочени в публикацията на O'Brian P. and Williamson C.J., в "Clays and Clays Minerals", Vol. 38 No 3, стр. 322-326, 1990, както и други глини, както са посочени в номенклатурните публикации, изброени по-горе.

Терминът "магнезиево-алуминиев силикат", използван тук във връзка с таблетите, съгласно изобретението включва алуминиево-магнезиевите силикати, дефинирани в Британска фармакопея, Том 1, стр. 27-28, 1988 и магнезиево-алуминиевите силикати, дефинирани във Фармакопея на САЩ, National Formulary XVI, стр. 1943-1944, 1990. За предпочитане посочените силикати са под формата на микрофин прах с размери на частиците, отговарящи на сито No 325 по US-стандарта, с вискозитет 250 cps ($\pm 25\%$) за 5.5%-на (тегло/обем) водна дисперсия и разход на киселина (обем в ml от 0.1N солна киселина, необходима да промени pH на 1 g от силиката до стойност 4) от 6-8. Такъв материал се произвежда под името VEEGUM F (R.T.Vanderbilt Co, New York, N.Y. USA; K&K-Greeff Chemicals Ltd., Croydon, Surrey CR9 3QL, England).

За получаване на диспергиращи се таблетки, съдържащи ламотригин, количеството на вътрешно гранулирана набъбваща глина, например кристална минерална глина, като магнезиево-алуминиев силикат е подходящо да бъде в следните общи граници в тегл. %: от 0,25 до 60, за предпочитане 0.25 до 50, по-добре 0.5 до 50, най-добре от 1 до 50, за предпочитане от 1 до 40, по-добре от 2 до 20, и още по-добре от 2.5 до 20, и за предпочитане от 1 до 10, по-добре от 3 до 10, още по-добре от 5 до 10, като най-желателно количество е около 5.

Таблетите съгласно изобретението обикновено съдържат в mg: е 2.5 до 500, желателно от 5 до 250 от ламотригин, изчислен като ламотригин база. За предпочитане формите за еднократно дозиране съдържат в mg: 12.5, 25, 50, 100, 150, 200 и 250 ламотригин, изчислено като ламотригин база. В таблетки, които имат общо тегло около 55 до 65 mg и съдържат около 5 mg ламотригин, количеството на набъбващата глина, напр. Veegum F е за предпочитане 2 до 4 mg, по-специално около 3 mg.

Съответно, в таблетки, които имат общо тегло около 220 до 350 mg и съдържат около 80 до 120 mg ламотригин, за предпочитане 100 mg ламотригин, количеството на набъбващата глина, напр. Veegum F е за предпочитане от 5 до 20 mg, по-специално около 12 mg.

Обичайно таблетите съгласно изобретението съдържат ламотригин в следните количества в тегл. %: ламотригин от 30 до 90, за предпочитане от 5 до 40.

Тези способни да се диспергират таблетки, съдържащи ламотригин, може да се използват в хуманната медицина за лечение на заболявания на централната нервна система и по-специално за лечение на епилептични пристъпи. Те могат да се прилагат един или повече пъти на ден, напр. до пет пъти на ден, според указанията на лекуващия лекар и в зависимост от възрастта и състоянието на пациента, от конкретното заболяване, което се лекува, като се определя конкретната форма за еднократно приложение и общата необходима доза. Подходящата дневна доза за лечение на епилептични пристъпи обикновено е в граници от 5 до 500 mg, по-често в граници от 25 до 400 mg, изчислени като ламотригин-база.

Физическият размер на тези таблетки е по желание такъв, че да позволява тяхното диспергиране, преди орално приложение, в приемливо малък обем вода. Така например, таблетки, съдържащи 5 mg (изчислено като база) ламотригин или негова сол, доза специално подходяща за използване в педиатрията, са за предпочитане достатъчно малки, за да се диспергират в обем от вода, съдържащ се в стандартна 5 ml медицинска лъжичка.

Таблетите съгласно изобретението, съдържащи ламотригин (или негова сол), включват за предпочитане магнезиево-алуминиев силикат, като Veegum F, като набъбваща глина, заедно с друг подходящ фармацевтичен носител или разредител, както е посочено по-горе, като свързващо вещество, смазващо средство, пълнител, разпадащо средство и подобни.

Таблетите съгласно изобретението трябва по желание да имат сипкавост от 2% или по-малка, за предпочитане 0.5% или по-малка.

На базата на експерименти, които са направени, сега е установено, че освен количеството на набъбващата глина, налично в гранулите на таблетата, е възможно наличието на набъбваща глина и извън гранулите. При много ниски

вътрешногранулни количества (напр. 1 тегл. % или по-малко), по-голямо извънгранулно количество (като напр. около 10 тегл. % или повече) може да повиши времето за диспергиране, но като цяло извънгранулното прибавяне на глина има малък ефект или изобщо не оказва влияние върху времето за диспергиране. Максималното процентно съдържание на глини, различни в гранулите и в даден случай извън тях, може да бъде ограничено от други практически съображения, като лоши течливост и възможности за пресоване.

Други добавки, подходящи за включване в таблетите съгласно изобретението, са следните:

а) Свързващи вещества и адхезиви: сега е установено, че ако има достатъчно количество набъбваща глина, като Veegum F в гранулите, то не е необходимо наличието на отделно свързващо средство (т.е. глината действа също и като свързващо вещество). Предпочита се обаче наличие и на друго свързващо средство, в достатъчно количество, за да осигури таблета с достатъчна твърдост и задоволителни дисперсионни характеристики. Количеството на свързващото средство варира, в зависимост от общия състав на таблетната форма и от типа на използваното свързващо средство, но общите функционални граници за повечето от таблетите съгласно изобретението са от 0 до 25 тегл. %. Подходящо е в таблетите съгласно изобретението да се включват следните свързващи средства и количества. Дадена е концентрацията на свързващото средство в течността за гранулиране (% тегл./обем) (% тегл./тегл. в таблетите варира в съответствие с обема на течността, използвана за гранулирането за получаване на таблетки със задоволително количество): Примери за свързващи средства са следните: акациев клей от тегл./об. % 0 до 25, за предпочитане от 1 до 5, алгинова киселина от 0 до 20.0, за предпочитане от 1 до 5, поливинилпиролidon (повидон) от 0 до 15, за предпочитане от 0.5 до 5, желатин от 0 до 20, за предпочитане от 1 до 5, захароза от 0 до 70, за предпочитане от 2 до 20, нишестен клей от 0 до 10.0, за предпочитане от 0.5 до 5, предварително желатинирано нишесте от 0 до 10.0, за предпочитане от 0.5 до 5, паста от нишесте от 0 до 10.0, за предпочитане от 5.0 до 10.0, натриев алгинат от 0 до 5.0, за предпочитане от 1.0 до 3.0, сорбитол от 0 до

10.0, за предпочитане от 3 до 10.0, трагант от 0 до 20, за предпочитане от 5 до 10.0, глюкоза от 0 до 50, за предпочитане от 5 до 25, хидроксипропилметилцелулоза (HPMC) от 0 до 10, за предпочитане от 1.0 до 5.0, магнезиево-алуминиев силикат от 0 до 40, за предпочитане от 2 до 10, нишестена паста от 0 до 25, за предпочитане от 5 до 15, поливинилпиролidon от 0 до 15, за предпочитане от 3 до 10, натриева карбоксиметилцелулоза от 0 до 10, за предпочитане от 1 до 6, декстрин от 0 до 50, за предпочитане от 5 до 25, етилцелулоза от 0 до 10, за предпочитане от 1 до 6, полиетиленгликол от 0 до 5, смола от инфузорна пръст от 0 до 10, за предпочитане от 1 до 5, зеин от 0 до 30, за предпочитане от 1 до 10, хидроксиетилцелулоза от 0 до 5, за предпочитане от 2 до 4, хидроксипропилцелулоза до 5, за предпочитане от 2 до 4, метилцелулоза до 20, за предпочитане от 1 до 10, полиметакрилат до 25, за предпочитане от 5 до 10, калциева карбоксиметилцелулоза от 0 до 20, за предпочитане от 5 до 10.

b) Примери за подходящи разпадащи средства, които могат да се включат в таблетите съгласно изобретението, са следните в тегл. %: микрокристална целулоза (напр. Avicel™) от 0 до 30, за предпочитане от 5 до 10, натриева карбоксиметилцелулоза (напр. Nupcel™) от 0 до 5, за предпочитане 1 - 2, калциева карбоксиметилцелулоза от 0 до 20, за предпочитане от 1 до 5, модифицирана целулозна смола (напр. Ac-Di-Sol™) от 0 до 10, за предпочитане 1 до 5, омрежен повидон 0 до 10, за предпочитане 2 до 6, алгинова киселина и алгинати 0 до 10, за предпочитане 2 до 5, предварително желатинирано нишесте 0 до 10, за предпочитане 0.5 до 5, натриев нишестен гликолат (напр. Explotab™, Primojel™) 0 до 10, за предпочитане 0.5 до 5, модифицирано нишесте от пшеница (напр. нишестен 1500 R) 0 до 20, за предпочитане 1 до 10, нишесте (напр. нишесте от картофи/царевица) 0 до 15, за предпочитане 0.2 до 10, йонообменни смоли като полакринкалий (напр. Amberlite IRP-88) до 5, за предпочитане 0.5 - 2.0.

При работа с ламотригин се прилага становището, че ако се използва нисша хидроксипропилцелулоза (LHPC), подходяща дисперсия може да се получи без необходимостта от използване на допълнително омокращо/повърхностно активно средство.

c) Пълнители: те служат за увеличаване обема на таблетата до подходяща големина и подобряват възможностите за пресоване, поспециално при таблетки с по-ниски дози. Количеството на пълнителя зависи от вида, размера на таблетата и от количеството на активното вещество. Когато концентрацията на активното вещество е под 60 тегл. %, за предпочитане 45 тегл. % и особено под 30 тегл. %, то се използва за предпочитане неорганичен неразтворим във вода пълнител. Примери за водоразтворими пълнители (които могат да бъдат използвани в количество от 0 до 95 тегл. % са: разтворима лактоза, способна да се пресова захар, сладкарска захар, декстроза, манитол, натриев хлорид, сорбитол, ксилитол, натриев хлорид F. Примери за водонеразтворими пълнители (които могат да бъдат използвани в количество от 0 до 93 тегл. %) са: калциев карбонат, магнезиев карбонат, калциев фосфат (напр. ди- и три-базичен калциев фосфат), калциев сулфат, каолин, микрокристална целулоза, целулоза на прах, предварително желатинирано нишесте от 5 до 75 %, нишесте, бариев сулфат, магнезиев трисиликат, алуминиев хидроксид.

Включването на пълнители, които предизвикват охлаждане при разтваряне във вода, напр. маринитол, сорбитол и ксилитол, осигурява таблетки, които освен че са диспергиращи се във вода, са особено подходящи за смучене и разтварянето на които в слюнката предизвиква охлаждане и приятно усещане.

d) Смазващи средства: обикновено смазващите средства се прилагат в толкова малко количество, колкото е възможно. Примери за смазващи средства заедно с подходящите количества за използването им в таблетите са следните в тегл. %: стеарати (напр. магнезиев или калциев стеарат) 0.2 до 5, за предпочитане 0.25 - 1, талк 0.19 - 5, за предпочитане 1-2, полиетиленгликол 0.19 - 5, за предпочитане 2 - 5, течен парафин 0.18 - 5, за предпочитане 2 - 5, натриев лаурилсулфат 0.19 - 5, за предпочитане 0.5 - 2, магнезиев лаурилсулфат 0.12 - 5, за предпочитане 1 - 2, колоиден силициев диоксид 0.1 - 5, за предпочитане 0.1 - 1.0, палмитостеарат 0.01 - 5, за предпочитане 1 - 3, стеаринова киселина 0.01 - 5, за предпочитане 1 - 3 цинков стеарат 0.01 - 2, за предпочитане 0.5 - 1.5, хидрогенирано растително масло 0.5 - 5, за предпочитане 1 - 3. По-подходяща дол-

на граница на количеството е 0.25%.

е) омокрящи средства/повърхностно активни вещества: примери, заедно с подходящи количества са следните в тегл. %: натриев додецилсулфат от 0 до 10, за предпочитане 0.5 - 2, натриев лаурилсулфат от 0 до 10, за предпочитане 0.1 - 3, естери на полиетилен сорбитан мастни киселини (Tweens) 0 - 3, за предпочитане 0.05 - 1.0, полиетилен стеарати 0 - 2, за предпочитане 0.05 - 1, естери на сорбитан-мастни киселини (Spans) 0 - 3, за предпочитане 0.05 - 1.0.

ф) хлъзгачи средства също могат да се включат в следните количества в тегл. %: напр. талк 0 до 5, за предпочитане 1 - 2, нишесте от 0 до 15, за предпочитане 2 до 10, магнезиев стеарат до 5, за предпочитане 0 - 2, силициеви производни общо 0 - 1, за предпочитане 0.2 - 0.5, като колоиден силициев диоксид (напр. Aerosil) 0 - 0.5, за предпочитане 0.25 - 3.0, пирогенен силициев диоксид 0 - 2, за предпочитане 0.25 - 1, хидратиран натриев силикоалуминат 0 - 2, за предпочитане 0.5 - 1, колоиден силкондиоксид 0 - 0.5.

г) ароматизиращи средства: използват се напр. в приблизително количество от 0 до 5 тегл. %, за предпочитане 0.25 до 2 тегл. % ароматизиращи вещества с аромат на портокал, череша, ягода, малина, грозде и тропически плодове.

h) Подсладители: Използват се в тегл. %: , например натриев захарин 0 до 10, за предпочитане 0.5 - 5, аспартам от 0 до 10, за предпочитане 0.25 до 5, сладкарска захар от 0 до 30, за предпочитане 5 до 20, сорбитол от 25 до 90, за предпочитане 0.5 - 10, сукроза от 0 до 85, за предпочитане от 0.5 до 20, ксилитол от

0 до 20, за предпочитане от 0.5 до 10.

Тези материали могат да се въведат в подходящ етап от производствения процес заедно с някои други средства, като например оцветители.

Други аспекти на получаване на таблетите са описани по-долу.

Подходящо е сухото смесване да се проведе при време на разбъркване 5 до 25 min, за предпочитане 10 min.

Набъбващата глина може да се смеси на сухо с ламотригина и с други добавки и след това да се прибави разтворът за гранулиране, или глината и други добавки могат да се диспергират първоначално в разтвора за гранулиране и тогава да се прибавят към ламотригина и някои други добавки преди провеждане на гранулирането.

Течността, използвана за омокрянето на сухата смес преди етапа на гранулиране, е за предпочитане водна, напр. вода или смес от вода и подходящ алкохол, като етанол или изопропанол.

Влажното смесване или времето за гранулиране, подходящо за целта (в зависимост от вида на използвания смесител) е от 5 до 20 min.

Подходящо време и условия за сушене на гранулите (което варира в зависимост от вида на използваните съоръжения и от размера на гранулите в партидата) е около 50 до 80°C (при използване на рафтова сушилна или на сушилна в кипящ слой) до получаване на влажност обикновено под около 4%.

Обикновено подходящото тегло на таблетите и крайната им якост зависят от размера на таблетите, но подходящите им стойности са, както е изложено в следващата таблица:

Приблизително тегло на таблетата (mg)	Приблизителен диаметър на таблетата (mm)	Приблизителна твърдост на таблетата (Kp)
60	5.6	1-2
80	6.4	3-4
125	7.4	4-5
250	8.6	5-6
330	9.4	6-8
500	11.0	10-12
600	11.8	10-14
1000	14.0	12-16

Таблетите могат в даден случай да бъдат с филмпокритие, напр. с хидроксипропилметил целулоза, полиетиленгликол или титанов диоксид, и/или могат да имат рязка и/или могат да бъдат полирани, напр. с полиетиленгликол 8000. Ако таблетите са с филмпокритие, те могат лесно да се преглъщат или да се дъвчат (т.е. таблетите са подходящи както за диспергиране във вода, така и за директно преглъщане или дъвкане), но е повишено времето за диспергиране.

Съгласно изобретението са осигурени също:

а) гранули, подходящи за използване при получаване на пресовани таблетки, диспергиращи се във вода, както са дефинирани по-горе, съдържащи ламотригин или негова фармацевтично приемлива сол, заедно с фармакологично приемлива кристална минерална глина като диспергиращо средство;

б) използване на гранулите, определени по-горе, за получаване на пресовани таблетки, диспергиращи се във вода, както са дефинирани по-горе, в даден случай съдържащи добавка от допълнително количество от кристална минерална глина, която се прибавя след гранулирането и преди пресоването;

с) диспергиращи се във вода таблетки, както са дефинирани по-горе, съдържащи ламотригин или негови фармацевтично приемливи соли, заедно с фармацевтично приемлива кристална минерална глина с решетъчна структура, която се разширява при хидратация, като диспергиращо средство и допълнително фармацевтично приемливо разпадащо средство. Ла-

мотригинът или неговата фармацевтично приемлива сол, заедно с минералната глина и допълнителното разпадащо средство се пресоват на таблета във вид на гранули.

д) Метод за получаване на диспергиращи се във вода таблетки, съдържащи ламотригин, характеризиращ се с това, че се състои от следните етапи:

- смесване на сухо на fino раздробен ламотригин или негова фармацевтично приемлива сол с фармацевтично приемлива кристална минерална глина, избрана от групата на атапулгитни, смектитни или монтморилоноитни глини или магнезиево-алуминиев силикат и с разпадащо средство;

- в даден случай-прибавяне на други фармацевтично приемливи компоненти; добавяне на определено количество фармацевтично приемлива течност, достатъчна, за да се омокри сместа;

- гранулиране на получената влажна смес;
- сушене на гранулите и в даден случай - смесването им със смазващо средство, хлъзгащо средство, ароматизиращи вещества и т.н., и
- формоване на сместа до получаване на таблетки.

Особено предпочитани са таблетки, в които ламотригинът е във вид на база.

Примери за изпълнение на изобретението

Подходящи форми за диспергиращи се таблетки са тези, съдържащи 25 до 200 mg ламотригин, например

Ламотригин	30 до 50 тегл. %, за предпочитане 35-45 %
Калциев карбонат	26 до 46 тегл. %, за предпочитане 31-41 %
LHPC-LH11 или микро-кристална целулоза (напр. Avicel PH101)	5 до 30 тегл. %, за предпочитане 5-15 %
Магнезиево-алуминиев силикат (Veegum F) или бентонит	0.25 до 30 тегл. %, за предпочитане 0.25-10 %
Повидон	0.25 до 5 тегл. %, за предпочитане 0.5-2 %
или желатинирано нишесте	1.0 до 8.0 тегл. %, за предпочитане 2-5 %
Натриев нишестен гликолат	0 до 8.0 тегл. %, за предпочитане 0-5 %
Магнезиев стеарат	0.25 до 2 тегл. %, за предпочитане 0.25-1 %

и в даден случай с филм покритие.

Opadry	0.1 до 2 тегл. %, за предпочитане 0.25-1 %
Полиетиленгликол 8000	0.1 - 0.5 тегл. %, за предпочитане 0.1-0.2 %

Подходящи форми на диспергиращи се таблетки са тези, съдържащи от 5 до 50 mg

ламотригин, напр. (количествата са дадени в тегл./тегл.%)

Ламотригин	3 до 13, за предпочитане 5-11
Лактоза или калциев карбонат	50 до 60, за предпочитане 53-59
Микрокристална целулоза (напр. Avicel PH101) или LHPC-LH11	20 до 35, за предпочитане 24-30
Натриев нишестен гликолат	0 - 8, за предпочитане 0 - 5
Магнезиево-алуминиев силикат (Veegum F) или бентонит	0.25 до 30, за предпочитане 0.25-10
Повидон К30	0.25-5.0, за предпочитане 0.5-2.0
или желатинирано нишесте	1 - 8.0, за предпочитане 2-5
Натриев докузат	0 - 0.5, за предпочитане 0.5-0.15
Натриев захарин	0 - 3, за предпочитане 0.5 - 2
Магнезиев стеарат	0.25 - 2, за предпочитане 0.25 - 1

и в даден случай с филм покритие:

Opadry	0.1 - 2, за предпочитане 0.25-1
Полиетиленгликол 8000	0.1 - 0.5, за предпочитане 0.1-0.2

В примери от 1 до 9 е описано получаването на таблетки, съдържащи ламотригин съг-

50

ласно изобретението, като е посочено теглото на съставката в mg/таблета:

Пр. No	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ламотригин	100	5.0	5.0	100	100	100	100	100	100
Калциев карбонат	95	NIL	NIL	NIL	95	NIL	NIL	95	90
Лактоза	NIL	34	35.0	15	NIL	98.1	84		
LHPC-LH11	25	NIL	NIL	NIL	25	NIL	NIL	25	25
Veegum F	12	3.0	3.0	7.5	12	16	12	12	12
Повидон K30	3.0	0.6	0.6	1.5	3.0	3.2	3	3	3
Explotab	10.0	2.0	1.2	6.0	NIL	12.8	10	-	10
Натриев захарин	2.5	0.5	0.5	NIL	NIL	NIL	NIL	-	-
Аспартам	NIL	NIL	NIL	4.0	7.5	NIL	7.5	7.5	7.5
Микрокрист целулоза (Avisel PH101)	NIL	17	17	15	NIL	89.6	23	-	-
Натриев докузат	NIL	0.05	NIL	NIL	NIL	0.26	0.2	-	-
Магнезиев стеарат	2.5	0.4	0.4	1.5	2.5	3.2	2.5	2.5	2.5
Тегло на таблетата (mg)	250	62.55	62.7	150.5	245	323.16	242.2	245	251.24

Метод за получаване

Таблетите, описани в примери от 1 до 9 по-горе, са получени по следния общ метод:

а) от всички налични компоненти, с изключение на повидон/PVP K30, натриев докузат (ако е наличен) и магнезиев стеарат се прави суха смес;

б) повидон/PVP K30 и натриев докузат (ако е наличен) се разтварят в 50%-ен воден алкохол за получаване на гранулиращ разтвор;

в) гранулиращият разтвор се прибавя към сухата смес до получаване на гранули;

г) влажните гранули се сушат в сушилня с кипящ слой;

д) гранулиите се пресяват през сито с диаметър 1000 µm;

е) сушените гранули се смесват с магнезиев стеарат и се пресоват до получаване на таблетки.

Ароматизиращи вещества се прибавят, ако е необходимо в етапа на смесване (г), описан по-горе.

Този общ метод се илюстрира от следващите специфични примери.

Таблети без покритие

а) от всички налични компоненти, с изключение на повидон/PVP K30 и магнезиев стеарат се прави суха смес, чрез разбъркване на смесител Diosna P100 високоскоростен срязващ миксер-гранулятор) в продължение на 3 min;

б) повидон/PVP K30 се разтваря в 50%-ен воден алкохол за получаване на гранулиращ разтвор;

в) гранулиращият разтвор се прибавя в приблизително количество 300 ml/kg суха смес, към сухата смес до получаване на гранули. Провежда се влажно смесване в продължение на приблизително 5 min;

г) влажните гранули се сушат в сушилня с кипящ слой от типа Aeromatic T3 при температура 70°C в продължение на около 30 min. Съдържанието на влага в гранулиите е приблизително 4 %;

д) гранулиите се пресяват през сито с ди-

аметър 1000 μm , като се използва сито от вида Jackson Crockatt No.7;

f) сушените гранули се смесват с магнезиев стеарат при използване на конусен смесител и се пресоват до получаване на таблетки. 5

Пример 2.

a) от всички налични компоненти, с изключение на повидон/PVP K30 и магнезиев стеарат се прави суха смес, чрез разбъркване на смесител Z-blade Motion Mixer в продължение на 10 min, при бавна скорост; 10

b) повидон/PVP K30 се разваря в 50%-ен воден алкохол за получаване на гранулиращ разтвор;

c) гранулиращият разтвор се прибавя в приблизително количество 350 ml/kg суха смес, към сухата смес до получаване на гранули; 15

d) влажното смесване се провежда за около 10 min. Влажните гранули се пресяват през сито с диаметър 2000 μm ; 20

e) влажните гранули се сушат в сушилна с кипящ слой от типа Aeromatic T3 при температура 70°C в продължение на около 25 min;

f) гранулите се пресяват през сито с диаметър 1000 μm ; 25

g) сушените гранули се смесват с магнезиев стеарат при използване на смесител от вида Rotomixer rotary blender в продължение на 5 min и се пресоват до получаване на таблетки, при използване на преса от типа Manesty D3 Rotary с 5.6 mm кръгъл диаметър (нормално закръгляне), перфорират се и се изтеглят. Таблетите се пресоват до тегло 62.55 mg $\pm$ 2%. 30

В етапа на смесване g) от посочените по-горе, може да се прибави ароматизиращо средство. 35

За получаване на таблетки от 50 mg се прилага същата процедура, с изключение на това, че се използва диаметър 11.8 mm и таблетите се пресоват до тегло 625.5 mg $\pm$ 2%. 40

Таблетите с ламотригин могат в даден случай да бъдат с филмпокритие, като се използва същата процедура за получаването им, както е описано по-горе.

Таблетите, получени както е описано в примерите по-горе, след това се подлагат на изпитания, както следва. 45

Методи за оценка на таблетите

1. Средно тегло на таблетите

Двадесет таблетки се претеглят на ана- 50

литична везна и се изчислява средното тегло на таблетите.

2. Якост на таблетите при счупване (kilo pond-kp)

5 таблетки се изследват поотделно при използване на устройство за измерване на якост от типа Schleuniger crushing strength се изчислява средната якост.

3. Трошливост (% загуба)

10 таблетки, акуратно претеглени, се подлагат на 10 минутно изследване за трошливост при използване на устройство от типа Roche Friabilator. Таблетите се изваждат, претеглят се отново и загубите в теглото им, причинени вследствие на тяхната трошливост, се изчисляват като процент спрямо първоначалното тегло.

4. Време за разграждане до дисперсия DT (Британска фармакопея (BP) 1988).

6 таблетки се изследват по дефинирания по-горе тест по BP (без диск за диспергиращи се таблетки. Използва се вода с температура 19-21°C.

5. Качество на дисперсията

В съответствие с BP равномерността на дисперсията се изследва съгласно теста за диспергиращи се таблетки (Британска фармакопея 1988, Том II, стр.895), като две таблетки се поставят в 100 ml вода при 19-21°C и се оставят да се диспергират. Получава се гладка дисперсия, която преминава при пропускане през сито с отвори 710 μm .

Методи за определяне на гранули

1. Загуба при сушене (LOD)

Съдържанието на остатъчната влажност на гранулите се определя върху проби от 3-4 g, при използване на анализатор от типа Computac moisture, поставен при температура 90°C, работещ в съответствие с указанията на производителя. 45

2. Тегло среден диаметър (WMD)

10 g проба от гранулите се пресява в продължение на 2 min с подходящо разклащане и амплитуда на пресяването на сито от типа Allen Bradley sonic, работещо съгласно инструкцията на производителя. Използват се сита с размери 710, 500, 355, 250, 150, 106 и 53 μm . WMD се изчислява по кумулативните проценти на разпределение на частиците по размер, при използване на компютърна програма.

Резултати от изпитванията на ламотригин-гранули и таблетки

Пример No	Реално средно тегло на табл. (mg)	Желано средно тегло (mg)	Средна дебелина за якост (mm)	Средна якост на счупване (Kp)	Трошливост (%)	Време за разпадане **		Свойства на гранулите		Форма на таблетите/максимален диаметър
						Първа табл.	Послед. на табл.	% LOD	WMD (µm)	
1)	251.0	250.0	-	4.8	1.32	-	0'24"	2.28	74	8.6 кръгла
2a)##	62.06	62.55	2.30	1.5	0.9	-	0'09"	1.90	98	5.6 кръгла
2b)	630.0	625.5	5.40	9.6	0.71	-	0'33"	1.90	98	11.8 кръгла
3)	61.95	62.70	2.27	1.3	1.3	-	0'06"	1.96	102	5.6 кръгла
4)	150.2	150.5	3.32	4.5	1.01	0'23"	0'26"	3.9	168	7.4 кръгла
5)	245.7	245.0	-	4.9	1.44	-	0'20"	3.0	-	8.6 кръгла
7)	237.5	242.2	3.79	5.2	1.42	0'30"	0'36"	3.1	182	8.6 кръгла
9a)+	62.4	62.8	-	1.5	1.10	-	0'19"	1.4	-	5.6 кръгла
9b)+	248.7	251.24	-	4.5	1.45	-	0'44"	1.4	-	8.6 кръгла

+ Таблети, съдържащи ламотригин а) 25 mg и b) 100 mg, получени чрез вариране на теглото за компресия

Таблети, съдържащи а) 5 mg и b) 50 mg ламотригин, получени при вариране теглото за компресия.

Разпределението на частиците по размер се определя при използване на анализатор от типа Malvern 2600, както следва.

Инструментът се поставя за анализ на частиците в течност с магнитна бъркалка. Използва се ивица с фокусна дължина 300 mm.

1. Диспергиране на таблетата в 100 ml де-ионизирана вода.

2. Разбъркване на разтвора приблизително 2 h.

3. Филтриране или центрофугиране на разтвора до получаване на течност, която трябва да бъде наситена с всички компоненти, налични в таблетата.

4. Диспергиране на втора таблетата в 50 ml наситена течност, позволяваща пълно диспергиране в продължение на 3 min. Интензивно разбъркване и отстраняване на проба от дисперсията, в продължение на 5 min добавяне на достатъчно количество към Malvern PIL клетка, съдържаща течност, до получаване на стойност за наблюдение 0.15 - 0.30. Пробата се подлага на анализ.

Патентни претенции

1. Диспергираща се във вода таблетата,

характеризираща се с това, че съдържа от 2 до 90 тегл. % ламотригин и от 0.25 до 40 тегл. % от фармацевтично приемлива набъбваща глина, която е налична в гранулите на таблетата, за осигуряване на таблетата, способна да се диспергира във вода за период от 3 min, до получаване на дисперсия, която е в състояние да премине през мрежа на сито с отвори от 710 µm, в съответствие с теста за способност за диспергиране на таблетки, дефиниран в Британска фармакопея 1988, Том II, стр.895.

2. Таблетата, съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че набъбващата глина е смектит или атапулгит.

3. Таблетата, съгласно претенция 2, характеризираща се с това, че смектитът е избран от групата на монтморилоноидите.

4. Таблетата, съгласно претенция 3, характеризираща се с това, че монтморилоноидът е избран от групата на монтморилонит, сиуконит, бентонит, хекторит и алуминиево-магнезиев силикат.

5. Таблетата, съгласно претенция 4, характеризираща се с това, че монтморилоноидът е магнезиево-алуминиев силикат или бентонит.

6. Таблетата, съгласно претенция 5, характеризираща се с това, че магнезиево-алуминиевият силикат е Veegum F.

7. Таблета, съгласно всяка една от предходните претенции, характеризира се с това, че количеството на набъбваща глина в гранулите на таблетата е от 1 до 40 тегл. %.

8. Таблета, съгласно претенция 7, характеризира се с това, че количеството на набъбваща глина е от 1 до 10 тегл. %.

9. Таблета, съгласно претенция 8, характеризира се с това, че количеството на набъбваща глина е от 5 до 10 тегл. %.

10. Таблета, съгласно всяка една от предходните претенции, характеризира се с това, че съдържа допълнително и разпадащо средство.

11. Таблета, съгласно всяка една от предходните претенции, характеризира се с това, че допълнителното разпадащо средство е натриев нишестен гликолат или нисша хидроксипропилцелулоза.

12. Таблета, съгласно всяка една от предходните претенции, характеризира се с това, че съдържа допълнително и свързващо вещество.

13. Таблета, съгласно претенция 12, характеризира се с това, че свързващото вещество е повидон К30.

14. Таблета, съгласно всяка една от предходните претенции, характеризира се с това, че съдържа допълнително и пълнител.

15. Таблета, съгласно всяка една претенция от 1 до 14, характеризира се с това, че е в състояние да се диспергира във вода за период от 2 min.

16. Таблета, съгласно всяка една от предходните претенции, характеризира се с това, че количеството на ламотригин е 5 до 250 mg.

17. Таблета, съгласно всяка една от предходните претенции, характеризира се с това, че дисперсията има такова разпределение, че 100% от частиците са по-малки от 710 μm и повече от 50% от частиците са по-малки от 300 μm .

18. Таблета, съгласно претенция 17, характеризира се с това, че дисперсията има разпределение на частиците, както следва: 100% от частиците са по-малки от 710 μm , повече от 70% от частиците са по-малки от 300 μm и повече от 50% от частиците са по-малки от 200 μm .

19. Таблета, съгласно всяка една от предходните претенции, характеризира се с

това, че съдържанието на ламотригин е 25 до 200 mg и съдържа 30 до 50 тегл. % ламотригин или негова сол, 26 до 46 тегл. % калциев карбонат, 5 до 30 тегл. % нисша хидроксипропилцелулоза-LH11 или микрокристална целулоза, 0.25 до 30 тегл. % магнезиево-алуминиев силикат или бентонит, 0.25 до 5 тегл. % повидон или 1 до 8 тегл. % предварително желатинирано нишесте, 0 до 8 тегл. % натриево-нишестен гликолат, 0.25 - 2 тегл. % магнезиев стеарат и в даден случай филмпокрите, съдържащо 0.1 до 2 тегл. % опадри и 0.1 до 0.5 тегл. % полиетиленгликол.

20. Таблета, съгласно претенция 19, характеризира се с това, че съдържа от 35 до 45 тегл. % ламотригин или негова сол, от 31 до 41 тегл. % калциев карбонат, от 5 до 15 тегл. % нисша хидроксипропилцелулоза или микрокристална целулоза, от 0.25 до 10 тегл. % магнезиево-алуминиев силикат или бентонит, 0.5 - 2 тегл. % повидон или от 2 до 5 тегл. % предварително желатинирано нишесте, от 0 до 5 тегл. % натриево-нишестен гликолат, 0.25 - 1 тегл. % магнезиев стеарат и в даден случай филмпокрите, съдържащо 0.25 - 1 тегл. % опадри и 0.1 - 0.2 тегл. % полиетиленгликол.

21. Таблета, съгласно всяка една претенция от 1 до 17, характеризира се с това, че съдържанието на ламотригин е от 5 до 50 mg или негова сол и съдържа от 3 до 13 тегл. % ламотригин или негова сол, от 50 до 60 тегл. % лактоза или калциев карбонат, от 20 до 35 тегл. % нисша хидроксипропилцелулоза или микрокристална целулоза, от 0 до 8 тегл. % натриев нишестен гликолат, от 0.25 до 30 тегл. % магнезиево-алуминиев силикат или бентонит, от 0.25 до 5 тегл. % повидон или от 1 до 8 тегл. % предварително желатинирано нишесте, от 0 до 5 тегл. % натриев докузат, от 0 до 3 тегл. % натриев захарин, 0.25 - 2 тегл. % магнезиев стеарат и в даден случай филмпокрите, съдържащо 0.1 - 2 тегл. % опадри и 0.1 - 0.5 тегл. % полиетиленгликол.

22. Таблета, съгласно претенция 21, характеризира се с това, че съдържа от 5 до 11 тегл. % ламотригин или негова сол, от 53 до 59 тегл. % лактоза или калциев карбонат, от 24 до 30 тегл. % нисша хидроксипропилцелулоза или микрокристална целулоза, от 0 до 5 тегл. % натриев нишестен гликолат, от 0.25 до 10 тегл. % магнезиево-алуминиев силикат или бентонит, 0.5 - 2 тегл. % повидон, от 2 до 5

тегл. % предварително желатинирано нишесте, 0.15 - 0.5 тегл. % натриев докузат, 0.5 - 2 тегл. % натриев захарин, 0.25 - 1 тегл. % магнезиев стеарат и в даден случай филмпокрите, съдържащо 0.25 - 1 тегл. % опадри и 0.1 до 0.2 тегл. % полиетиленгликол.

23. Метод за получаване на диспергираща се във вода таблета, съдържаща от 2 до 90 тегл. % ламотригин или негова фармацевтично приемлива сол, от 0.25 до 40 тегл. % фармацевтично приемлива набъбваща глина, характеризиращ се с това, че се състои в смесване на ламотригин с набъбваща глина до получаване на гранули и пресоване на гранулите до формоване на таблетки, които са в състояние да се диспергират във вода за период от 3 min, до осигуряване на дисперсия, която преминава през мрежа на сито с отвори от 710 μm , в съответствие с теста за способност за диспергиране на таблетки, дефиниран в Британска фармакопея, 1988, Том II, стр. 895.

24. Метод съгласно претенция 23, характеризиращ се с това, че се състои от следните етапи:

а) смесване на сухо на фино смляна форма от ламотригин или негова сол, набъбваща глина, в даден случай с добавка на един или повече фармацевтично приемливи носители или пълнители,

б) добавяне на такова количество от фармацевтично приемлива течност, достатъчно да омокри сухата смес,

с) гранулиране на получената влажна смес до получаване на гранули,

д) сушене на гранулите и в даден случай смесване на гранулите с други подходящи носители или добавки, като смазващи средства, хлъзгащи средства и ароматизиращи вещества и

е) пресоване на гранулите до формоване на таблетки, които са в състояние да се диспергират във вода за период от 3 min, до осигуряване на дисперсия, която преминава през мрежа на сито с отвори от 710 μm , в съответствие с теста за способност за диспергиране на таблетки, дефиниран в горепосочената Британска фармакопея.

25. Метод съгласно претенции 23 или 24, характеризиращ се с това, че към ламотригина или неговата сол и набъбващата глина се прибавя свързващо вещество.

26. Метод съгласно претенции от 23 до 25, характеризиращ се с това, че към ламотригина или неговата сол и набъбващата глина се прибавя разпадащо средство.

27. Метод съгласно претенции от 23 до 26, характеризиращ се с това, че към ламотригина или неговата сол и набъбващата глина се прибавя пълнител.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: М. Станкова

Редактор: Е. Синкова

Пор. № 42179

Тираж: 40 ВК