



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 117 476** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **A 61 K 9/50, 31/34, 31/78, 47/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 96122652/14, 19.04.1995

(30) Приоритет: 22.04.1994 DK 0468/94

(46) Дата публикации: 20.08.1998

(56) Ссылки: GB, 2218336 A, 15.11.89. GB, 2218333 A, 15.11.89. RU, 2033155 C1, 20.04.95.

(71) Заявитель:

А/С Геа Фармасьютиск Фабрик (DK)

(72) Изобретатель: Серен Больс Педерсен (DK),

Кнуд Эрик Гебхардт-Хансен (DK), Хелле Канн (DK)

(73) Патентообладатель:

А/С Геа Фармасьютиск Фабрик (DK)

(54) ТАБЛЕТКА РАНИТИДИНА С ПОКРЫТИЕМ, СОДЕРЖАЩИМ ГИДРОКСИПРОПИЛМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗУ, И СПОСОБ НАНЕСЕНИЯ ТАКОГО ПОКРЫТИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области химико-фармацевтической промышленности и касается таблеток ранитидина и способа получения покрытия при производстве таблеток ранитидина. Изобретение заключается в том, что таблетки ранитидина содержат, по крайней мере 30 мас.% ранитидина гидрохлорида, имеет покрытие,

которое включает

гидроксипропилметилцеллюлозу и этилцеллюлозу в соотношении от 10:1 до 1:2. Покрытия получают при нанесении и высушивании раствора компонентов покрытия в водном 72,5 - 82,5% (по массе) спирте. Изобретение обеспечивает увеличение срока хранения таблеток. 5 з.п. ф-лы, 2 табл.

RU 2 117 476 C1

RU 2 117 476 C1



(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 117 476**⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.⁶ **A 61 K 9/50, 31/34, 31/78, 47/00**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 96122652/14, 19.04.1995

(30) Priority: 22.04.1994 DK 0468/94

(46) Date of publication: 20.08.1998

(71) Applicant:
A/S Gea Farmas'jutisk Fabrik (DK)

(72) Inventor: Seren Bol's Pedersen (DK),
Knud Ehrik Gebkhardt-Khansen (DK), Kelle
Kann (DK)

(73) Proprietor:
A/S Gea Farmas'jutisk Fabrik (DK)

(54) **RANITIDINE TABLET COVERED BY HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE AND A METHOD OF COVER APPLYING**

(57) Abstract:

FIELD: chemical-pharmaceutical industry.
SUBSTANCE: ranitidine tablets have at least
30 weight % ranitidine hydrochloride and
cover that includes
hydroxypropylmethylcellulose and

ethylcellulose at ratio from 10:1 to 1:2.
Cover is obtained by applying and drying
components solution in an aqueous alcohol
(72.5-82.5% by weight). EFFECT: prolonged
time of storage of tablets. 6 cl, 2 tbl

RU 2 1 1 7 4 7 6 C 1

RU 2 1 1 7 4 7 6 C 1

Изобретение относится к таблетке ранитидина, содержащей по крайней мере 30% гидрохлорида ранитидина и покрытие, содержащее

гидроксипропилметилцеллюлозу, а также к способу нанесения требуемого покрытия в процессе производства таблеток ранитидина.

Традиционно покрытия на фармацевтические таблетки, принимаемые перорально, наносят либо при изготовлении драже, либо с применением техники пленочного покрытия, т. е. в ходе процесса, напоминающего окраску распылением.

Настоящее изобретение относится к использованию последнего метода для покрытия таблеток, содержащих гидрохлорид ранитидина.

Нанесение покрытия на таблетки, принимаемые перорально, осуществляют с различными целями. В числе таких целей следует отметить улучшение внешнего вида получаемых при этом таблеток, что включает в том числе цвет, гляцевый блеск и др., освобождение от неприятных запахов и вкуса за счет инкапсулирования активных компонентов, обладающих такими неприятными свойствами, снижение трения таблетки о слизистую горла и глотки, что облегчает ее проглатывание. Покрытие наносят с целью защиты активных компонентов таблетки от воздействия влаги и света, что сказывается на увеличении срока хранения таблеток, сопровождаемом замедлением процесса снижения активности и возможного обесцвечивания, происходящих под действием влаги и света.

Однако, и это существенно, защита таблеток от воздействия окружающей среды, достигаемая за счет нанесения покрытия, имеет ограниченную эффективность, поскольку биологическая доступность вводимых лекарств может быть снижена в различной и значительной степени в связи с тем, что процесс дезинтеграции таблеток в кишечнике затруднен или замедлен, или за счет затруднения или замедления растворения активных веществ таблетки в пищеварительных жидкостях. Ранитидин, имеющий наименование по классификации IUPAC (Международного Союза по теоретической и прикладной химии) N-[2-[[[5-(диметиламино)-метил-2-феранил] метил] тию] этил]-N'-метил-2-нитро-1,1-этендиамин, относится к антагонистам H₂-рецептора, которые широко используются для лечения язвы желудка. Использование его осуществляется в форме гидрохлоридной соли, вводимой в основном перорально в виде таблеток.

Уровень активности ранитидина отмечается на таблетках, содержащих от 100 мг до нескольких сотен мг ранитидина гидрохлорида, соответствующей маркировкой. Это значит, что количество наполнителей и адъювантов в таблетке желательно поддерживать на относительно низком уровне с тем, чтобы избежать увеличения размеров таблетки и связанных с этим неприятных ощущений при глотании. По этой причине предпочтительно, чтобы содержание гидрохлорида ранитидина в таблетке было не ниже 30%.

Поскольку гидрохлорид ранитидина является гигроскопичным веществом и

разрушается под действием влажности и света, что приводит, таким образом, к снижению активности и обесцвечиванию таблеток, в этой связи эффективное покрытие таблеток с ранитидина гидрохлоридом особенно необходимо.

Однако гидрохлорид ранитидина обладает такими свойствами, которые затрудняют процесс нанесения покрытия, способного выполнять функцию эффективной защиты таблеток и в то же время не снижать ее биологической доступности.

Возможно это связано с тем, что гидрохлорид ранитидина в связи со своей очень высокой растворимостью в воде многих других органических жидкостях проникает через нанесенное покрытие в ходе его высушивания, а также впоследствии под действием влаги воздуха. То количество гидрохлорида ранитидина, который проникает через покрытие или только мигрирует в покрытие, подвергается быстрому обесцвечиванию под действием света и влажности.

Очевидная возможность снижения указанных трудностей, связанных с покрытием таблеток гидрохлоридом ранитидина, может идти через снижение нежелательного действия гидрохлорида ранитидина за счет введения в композицию для изготовления таблеток большего количества инертных наполнителей. Однако в связи с тем, что, как было отмечено выше, желательно поддерживать одержание гидрохлорида ранитидина в таблетке на уровне не менее 30%, такое направление не является приемлемым.

Таким образом, нанесение покрытия на таблетки ранитидина встречает ряд трудностей. Предлагалось (опубликованная заявка на датский патент N 2337/89) для решения части проблем, связанных с нанесением покрытия на таблетки гидрохлорида ранитидина, использовать для нанесения покрытия гидроксипропилметилцеллюлозу, включающую в качестве пластификатора триацетин. Триацетин представляет собой пластификатор, уже применявшийся ранее для нанесения покрытий на таблетки и в том числе вместе с гидроксипропилметилцеллюлозой.

Раскрытие в указанной патентной заявке покрытия на таблетках гидрохлорида ранитидина, имеют, однако, ряд недостатков, которые в определенной степени определяются способами нанесения покрытий, которые также рассматриваются в заявке.

В первую очередь, отмеченные недостатки обусловлены тем, что гидроксипропилметилцеллюлоза, не содержащая в значительном количестве других пленкообразующих полимеров, приводит к образованию пленочного покрытия, весьма проницаемого как для водяных паров, так и для гидрохлорида ранитидина. При этом последний может мигрировать в покрытие, доходя даже до его поверхности, где он может подвергнуться распаду и обесцвечиванию, если указанное покрытие не будет достаточно толстым, с тем, чтобы сбалансировать такую проницаемость.

По этой причине покрытия, наносимые на таблетки по способу, приведенному в

упомянутой патентной заявке, обладают достаточной толщиной, соответствующей количеству покрывающего полимера от 2,1 до 5,0 и предпочтительно, от 3,0 до 4,0 массовых частей на 100 массовых частей таблеток.

Указывается, что известное покрытие может быть нанесено как в виде водного раствора, так и в виде только органического раствора с проведением последующего выпаривания растворителя.

Однако в связи с имеющимися в настоящее время требованиями по защите окружающей среды, использование чисто органических растворителей и в особенности хлор-содержащих углеводородов, предложенное в заявке, воспринимаются с большим трудом.

При этом в случае нанесения покрытий с использованием растворов, характеризующихся существенным содержанием воды, не просто нанести достаточно толстый слой по крайней мере в том случае, когда в процесс вовлечены производные целлюлозы.

Указанные проблемы возникают в связи с тем, что применяемой для нанесения технике распыления рассматриваемых растворов присущи определенные ограничения, имеющие отношение к максимальной вязкости растворов. Это означает, что содержание сухих твердых веществ в растворах ограничено, в связи с чем при нанесении относительно толстого слоя покрытия требуется выпаривание значительных количеств воды.

В связи с известным для воды высоким значением теплоты испарения возникает потребность в создании и поддержании мягких условий сушки при обработке таблеток в течение относительно длительного периода времени. И, следовательно, процесс покрытия замедляется, а производительность аппарата будет низкой. Кстати, было установлено, что такие относительно толстые покрытия, получаемые при высушивании водных растворов, часто не обеспечивают достаточной адгезии к поверхности таблеток с ранитидином гидрохлоридом, особенно в том случае, когда процесс покрытия проводится недостаточно медленно.

Проблема, связанная с миграцией гидрохлорида ранитидина через пленочное покрытие, может быть в принципе решена при нанесении на таблеточное ядро покрытия в две стадии: вначале тонким слоем этилцеллюлозы в растворителе, основанном на хлорсодержащих углеводородах и затем, после выпаривания растворителя, при использовании на второй стадии водного раствора гидроксипропилметилцеллюлозы, который должен, кроме того, включать необходимые пигменты, пластификаторы и другие обычно применяемые адъюванты.

С точки зрения охраны окружающей среды применение на первой стадии хлор-содержащих углеводородов нежелательно, кроме того, в связи с высокой растворимостью гидрохлорида ранитидина в воде могут возникать также и другие проблемы. В связи с отмеченной высокой растворимостью гидрохлорида ранитидина таблетка после приема внутрь нормально растворяется с поверхности и не будет вспучиваться, поскольку концентрированный

раствор гидрохлорида ранитидина на поверхности таблетки будет сдерживать дальнейшую миграцию воды в ядро таблетки и поэтому обычные порообразователи не будут контактировать с водой в том количестве, чтобы вызвать вспучивание таблеток.

Это означает, что этилцеллюлозная пленка должна быть, с одной стороны, плотной для предотвращения входа воды в ядро при нанесении гидроксипропилметилцеллюлозной пленки из водного раствора и, с другой стороны, она не должна быть настолько плотной, чтобы препятствовать кратковременному, в пределах 15 - 30 с, проникновению воды, причем в степени, достаточной для некоторого ослабления связи покрытия с ядром таблетки. Если пленка становится существенно более плотной, результатом такого процесса может стать таблетка, характеризующаяся замедленным высвобождением активного вещества, что нежелательно, поскольку может иметь место изменение биологической доступности таблетки.

В связи с этим, двухступенчатый процесс нанесения покрытия имеет не только тот недостаток, который определяется использованием нежелательных для окружающей среды хлорсодержащих углеводородов, к которым предъявляются особые требования, но также и трудностью проведения и контроля этого процесса.

В настоящее время считается, что при использовании покрывающего материала, который в качестве единственного или основного пленкообразующего полимера содержит комбинацию гидроксипропилметилцеллюлозы (в определении, данном ниже) и этилцеллюлозы (в определении, данном ниже) вышеприведенные конкретные требования, предъявляемые к наносимому на таблетки гидроксид ранитидина покрытию, могут быть выполнены, если наносить покрытие толщиной, меньше обычно практикуемых значений, которые приведены в датской патентной заявке N 2337/89, при этом указанный процесс может быть осуществлен без проблем.

Изобретение не ограничивается какой-либо определенной теорией для объяснения получаемых неожиданных результатов, можно только предположить, что этилцеллюлоза делает покрытие менее проницаемым для водных паров и придает ему большую устойчивость к миграции гидрохлорида ранитидина через слой, чем это имеет место при нанесении слоя только из одной гидроксипропилметилцеллюлозы. В то же время тот факт, что получаемое таким образом покрытие тоньше гидроксипропилметилцеллюлозных известных покрытий означает, что биологическая доступность не снижается так, как это имеет место в случае покрытий достигнутого уровня техники.

Следовательно, таблетка ранитидина гидрохлорида, в соответствии с настоящим изобретением, характеризуется тем, что содержит покрытие, которое включает гидроксипропилметилцеллюлозу и этилцеллюлозу в массовом соотношении от 10:1 до 1:2. Предпочтительно, это

соотношение варьирует от 4:1 до 1:1 и в типичном случае составляет 2:1.

Рассматриваемая гидроксипропилметилцеллюлоза в виде водного 2 мас.% раствора обладает при температуре 20°C вязкостью от 2 до 18 мПас, предпочтительно, от 4,0 до 7,2 мПас. Наиболее предпочтительным препаратом является гидроксипропилметилцеллюлоза 2910, которая может быть определена как пропиленгликолевый эфир метилцеллюлозы, содержащий не менее 7,0% и не более 12,0% гидроксипропокси, а также не менее 28,0% и не более 30,0% метокси групп в расчете на сухой вес.

Рассматриваемая этилцеллюлоза представляет собой этиловый эфир целлюлозы, который после высушивания при температуре 100°C в течение 2 ч содержит не менее 44,0% и не более 51,0% этокси групп.

Кроме упомянутых целлюлозных производных, следует отметить, что покрытие может содержать различные адьюванты, обычно применяемые для получения таких покрытий, включая, например, традиционные пластификаторы, в том числе пропиленгликоль, триацетин, триэтилцитрат и т.д., красящие и пигментные препараты, в особенности те из них, которые содержат диоксид титана или оксид железа. Кроме того, минеральное масло и/или другие адьюванты, такие как поливинилпирролидон, могут использоваться для целей смягчения или снижения трения.

Приемлемой толщиной покрытий является такая толщина, которая соответствует содержанию от 1 до 2,5 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы плюс этилцеллюлоза, вычисленных на основании веса таблетки, предпочтительно от 1,5 до 2,0 мас. % и в типичном случае 1,7 мас.%. Покрытия, имеющие такую толщину, оптимальны, поскольку могут быть нанесены с помощью простой и быстрой процедуры и способны придать таблеткам нужные свойства, такие как предохранение от обесцвечивания при хранении без нежелательного воздействия на биологическую доступность ранитидина.

Поскольку определенные выше гидроксипропилметилцеллюлоза и этилцеллюлоза обладают совершенно разными характеристиками в отношении растворимости, можно было бы предположить, что будет невозможно наносить два вещества, растворенные в общем растворителе, в концентрации, достаточной для сохранения нужного количества пигментных веществ, необходимых для защиты гидрохлорида ранитидина от воздействия света.

Было установлено, что при использовании растворителя, состоящего из водного спирта, для которого спирт выбирается из метанола, этанола, нормального пропанола и изопропанола, предпочтительно из этанола, который характеризуется тщательно подобранным соотношением спирта и воды, гидроксипропилметилцеллюлоза и этилцеллюлоза могут быть растворены в нужном соотношении и в нужной концентрации с целью создания условий, позволяющих осуществить нанесение вышеупомянутого покрытия в одну стадию с

использованием традиционной техники создания покрытий.

Таким образом, изобретение относится также к способу получения таблеток ранитидина в соответствии с настоящим изобретением, отличающимся тем, что готовят раствор, содержащий от 2,5 до 9 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы и от 1,5 до 6 мас.% этилцеллюлозы, которые в растворенном и/или суспендированном состоянии содержат, если нужно, обычные пластификаторы, окрашивающие вещества, пигменты и другие традиционно используемые адьюванты в водном спирте, содержащем 72,5 - 82,5 мас.% спирта, выбранного из метанола, этанола, n- и изопропанола, при этом раствор при помощи распыления наносится на таблетки, содержащие гидрохлорид ранитидина, которые выдерживаются в потоке сухого воздуха при такой температуре, чтобы водный спирт выпаривался.

Предпочтительно готовится раствор, который содержит 7 - 15 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы плюс этилцеллюлоза в водном, примерно 78% (по массе) этиловом спирте.

Процесс может быть осуществлен с использованием любого подходящего для таких целей традиционного аппарата. Особенно удовлетворительные результаты получаются, если использовать прибор, в котором таблетки в потоке жидкости совершают вихревое движение, во время которого из сопла, приспособленного для выхода двух жидкостей, на них распыляется покрывающий раствор.

Покрытие, наносимое по способу согласно изобретению, обладает обычно достаточной адгезией к поверхности таблеток гидрохлорида ранитидина, возможно, в связи с тем, что его относительно небольшая толщина не позволяет вклиниться жидкости или газу между поверхностью таблетки и покрытием. Однако для гарантированного обеспечения достаточной адгезии, особенно существенной в случае варьирования условий процесса, предпочтительно к раствору, поступающему для распыления на таблетки, добавлять поверхностно-активное вещество. В качестве такого поверхностно-активного вещества предпочтительно использовать Полисорбат 80.

Ниже приведен пример, иллюстрирующий настоящее изобретение.

Пример
534 г этилцеллюлозы (10 сантипуаз) растворяют в 13289 г 99,9% (по массе) этанола, а в полученном растворе растворяют 120 г поливинилпирролидона. Добавляют при перемешивании 1066 г гидроксипропилметилцеллюлозы и 533 г диоксида титана, а также приведенные ниже следующие компоненты, с соблюдением приведенной очередности внесения: 100 г Макроголя 400 (полиэтиленгликоль, пластификатор), 200 г пропиленгликоля (пластификатор), 100 г Полисорбата 80 (поверхностно-активное вещество) и 200 г соевого масла (пластификатор и антифрикционный агент).

После этого к перемешанной смеси добавляют 3858 г очищенной воды с получением партии общим весом 20 кг.

Смесь перемешивают в течение 5 ч с

помощью механической мешалки для достижения полного растворения гидроксипропилметилцеллюлозы.

Выпуклые, непокрытые ядра таблеток гидрохлорида ранитидина, каждая из которых содержит ранитидин в количестве, соответствующем 150 мг свободного основания, готовят традиционным способом при добавлении фармацевтически приемлемых адъювантов из группы связующих веществ, порообразователей и глазирующих средств для получения ядра весом 230 мг/ядро.

800 г указанной смеси для ядер вводят в прибор для нанесения покрытия с производительностью 1 кг и наносят покрывающий раствор с помощью сопла, приспособленного для выхода двух жидкостей. На каждое ядро наносят 8 мг сухих твердых веществ в расчете на 1,9 массовых частей гидроксипропилметилцеллюлоза + этилцеллюлоза на каждые 100 мас. частей смеси для таблеточных ядер.

На таблеточные ядра наносят рельефные цифры и буквы. При этом они не теряют своей четкости после нанесения покрытия, но выглядят так же рельефно и четко, как и на непокрытом ядре.

Покрытые таблетки не обесцвечиваются и при хранении в нормальных условиях в течение даже длительного времени сохраняют свойственный им внешний вид.

Испытания на распадаемость таблеток В испытании использовали таблетки ранитидина с содержанием ранитидина 150 мг и 300 мг соответственно.

Были использованы 10 партий 150 мг таблеток и 8 партий 300 мг таблеток.

Все таблетки были покрыты способом согласно изобретению в соответствии с примером, приведенным в описании.

Испытания проводились в соответствии с требованиями Европейской фармакопеи для таблеток с пленочным покрытием. В соответствии с этими требованиями таблетки должны распадаться в течение 30 мин, однако при условии наличия данного терапевтического средства (ранитидина) желательно получить значительно более быструю распадаемость.

Были получены следующие результаты, приведенные в табл. 1.

Из приведенных данных видно, что максимальный период распадаемости составляет не более 9 мин. Указанные периоды распадаемости таблеток следует считать идеальными для таблеток гидрохлорида ранитидина с покрытием.

Испытание на растворимость таблеток В этом испытании сравнивались показатели растворимости таблеток, содержащих 150 мг гидрохлорида ранитидина согласно примеру, приведенному в описании, и таблеток, содержащих 150 мг гидрохлорида

ранитидина, известных под торговой маркой Zantac®.

При нанесении покрытия на последние применяют способ, схожий со способом по патенту GB221833GA, что означает, что в покрытии был использован триацетин.

Таблетки обоих упомянутых типов оказались стабильными и удовлетворительного внешнего вида, однако для известных таблеток эти свойства были достигнуты путем нанесения 13,5 мг покрытия на таблетку, что соответствовало 9% относительно массы таблетки, в то время как таблетки, покрытые в соответствии с настоящим изобретением, имели 4,9 мг покрытия на таблетку, что соответствует приблизительно 3% массы таблетки.

Степень растворимости определили после 10 мин, 30 мин и 45 мин.

Результаты приведены в табл. 2.

Формула изобретения:

1. Таблетка ранитидина, содержащая по крайней мере 30 мас.% гидрохлорида ранитидина и имеющая покрытие, содержащее гидроксипропилметилцеллюлозу, отличающаяся тем, что упомянутое покрытие включает гидроксипропилметилцеллюлозу и этилцеллюлозу в соотношении от 10 : 1 до 1 : 2.

2. Таблетка по п.1, отличающаяся тем, что массовое отношение гидроксиметилцеллюлозы к этилцеллюлозе составляет от 4 : 1 до 1 : 1.

3. Способ получения покрытия при производстве таблеток ранитидина по п.1 или 2, отличающийся тем, что готовят раствор, содержащий 2,5 - 9 мас.% гидроксипропилметилцеллюлозы и 1,5 - 6 мас.% этилцеллюлозы и, не обязательно, в растворенной и/или суспендированной форме, обычные пластификаторы, красители и пигменты, а также другие традиционные адъюванты, в водном спирте, содержащем 72,5 - 82,5 мас.% спирта, выбранного из метанола, этанола, n- и изопропанола, и раствор наносят распылением на таблетки, содержащие гидрохлорид ранитидина, перемещая их в потоке сухого воздуха, имеющего температуру, при которой водный спирт испаряется.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что готовят раствор, имеющий содержание гидроксипропилметилцеллюлозы плюс этилцеллюлоза до 7 - 15 мас.% в водном приблизительно 78% (по массе) этиловом спирте.

5. Способ по п.3 или 4, отличающийся тем, что в раствор дополнительно включают поверхностно-активное вещество.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество представляет собой Полисорбат 80.

Таблица 1

Таблетки, содержащие 150 мг ранитидина		Таблетки, содержащие 300 мг ранитидина	
Партия №	Распадаемость таблеток (мин)	Партия №	Распадаемость таблеток (мин)
72157	7	72168	8
72158	6	72169	8
72159	6	72170	8
72160	6	73137	8
72161	6	73204	9
72162	6	73205	8
72163	8	73251	9
73130	6	73356	8
73131	6		
73132	6		

Таблица 2

Параметр	10 мин	30 мин	45 мин
Zantac® 150 мг	31%	80%	90%
Ranitidine Get 150 мг	79%	96%	99%

RU 2117476 C1

RU 2117476 C1