

(19)



(10)

LT 4477 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4477**

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 9/22**

(21) Paraiškos numeris: **98-058**

(22) Paraiškos padavimo data: **1998 04 22**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 10 26**

(45) Patento paskelbimo data: **1999 03 25**

(31, 32, 33) Prioritetas: **867196, 1997 05 29, US**

(72) Išradėjas:

**Neil Robert Anderson, US
Roger Garrick Harrison, US
Daniel Frederick Lynch, US
Peter Lloyd Oren, US**

(73) Patento savininkas:

**ELI LILLY AND COMPANY,
Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US**

(74) Patentinis patikėtinis:

**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A. Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

Fluoksetino enterinės piliulės

(57) Referatas:

Išradimas yra antidepresinio vaisto fluoksetino labai gera enterinė vaisto forma enterinių piliulių, kurių enterinis sluoksnis turi savyje hidroksipropilmetilceliuliozės acetatsukcinato, pavidale.

5 Šis išradimas yra iš farmacijos srities ir pateikia antidepresanto fluoksetino geresnę enterinę vaisto formą.

Fluoksetinas - N-metil-3-(p-trifluormetilfenoksi)-3-fenilpropilaminas yra antidepresinis vaistas, kuris yra atskleistas, pavyzdžiui, JAV patentuose Nr. 4 314 081 ir Nr. 4 626 549. Fluoksetino veikimas remiasi jo sugebėjimu selektyviai
10 inhibuoti serotonino absorbciją centrinės nervų sistemos neuronuose. JAV ir daugelyje kitų šalių fluoksetinas skiriamas depresijos, įkyrių būsenų ir bulimijos gydymui.

JAV šiuo metu turimos fluoksetino hidrochlorido druskos pavidale vaisto formos apima kapsules ir tirpalą. Fluoksetino tipo junginiams tabletės vaisto forma
15 taip pat numatyta JAV patente Nr. 4 314 081 (16 skiltis, 52-55 eilutės). Vėliau atskleista disperguojama tabletė (žiūr. paraiškos Europos patentui publikaciją 693281). Sulėtinto atpalaidavimo fluoksetino vaisto forma pareikšta JAV patente Nr. 4 847 092. JAV patente Nr. 4 444 778 (6 skiltis, 10 eilutė ir toliau) daugiausia
20 turimos galvoje serotonino absorbcijos inhibitorių tabletės, kurios yra su apvalkalu, kad sulėtėtų jų absorbcija ir suirimas ir "būtų užtikrintas sulėtintas veikimas per ilgesnį laiko tarpą". R-fluoksetino vaisto formos daugiausia turimos galvoje WO 92/13452 (kontroliuojamas atpalaidavimas ir sulėtintas atpalaidavimas - 19 p.) bei JAV patente Nr. 5 356 934 (4 skiltis). Panašūs duomenys apie S-fluoksetiną randami JAV patente Nr. 5 104 899.

25 Enterinės vaisto formos yra pagamintos tokiu būdu, kad produktas nepakitęs praeina per paciento skrandį, ir greitai ištirpsta bei atpalaiduoja aktyvų ingredientą, kai palieka skrandį ir patenka į plonąsias žarnas. Tokios vaisto formos seniai naudojamos, ir paprastai yra tabletės arba piliulės pavidale, kur aktyvus ingredientas yra vidinėje tabletės arba piliulės dalyje ir yra apdengtas plėvele arba
30 apdangalu, "enteriniu apvalkalu", kuris yra netirpus rūgštinėje aplinkoje, kokia yra skrandyje, bet tirpsta beveik neutralioje aplinkoje, kokia yra plonosiose žarnose.

Gaminant įprastinę enterinę fluoksetino vaisto formą, išskyla tam tikrų sunkumų. Konkrečiai, nustatyta, kad fluoksetinas reaguoja su daugeliu enterinių apvalkalų, sudarydamas lėtai tirpstantį arba netgi netirpų apvalkalą. Panašios enterinių apvalkalų reakcijos buvo stebimos su kitais vaistais - duloksetinu, nortriptilinu, desipraminu, sertralinu ir paroksetinu.

Duloksetinas, dabar tiriamas klinikoje kaip galimas antidepresantas, yra (+)-N-metil-3-(1-naftalenoksi)-2-tiofenpropanaminas, paprastai naudojamas jo hidrochloridas. JAV patente Nr. 5 508 276 pareikšta duloksetino enterinė apdengta vaisto forma, siekiant išvengti junginio suskilimo skrandyje rūgšties poveikyje.

Pastebėta, kad dėl fluoksetino ilgo gyvavimo pusperiodžio yra efektyvūs kitokie negu kartą per dieną dozavimo režimai, ypač palaikomosios dozės. Pavyzdžiui, Burke *et al.*, Psychopharmacol. Bull., **31**(3), 524 (1995) praneša, kad 60 mg fluoksetino, naudoto kartą per savaitę, buvo tiek pat efektyvus, kaip ir 20 mg per dieną palaikymo terapijoje, t.y., po aštuonių savaičių kasdieninio naudojimo. Montgomery *et al.*, Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neuroscience, **244**(4), 211 (1994) aprašė, kad 120 mg fluoksetino kas dvi savaitės buvo neefektyvus, gydant recidyvinę trumpą depresiją. Benazzi *et al.*, Pharmacopsychiatry, **27**(6), 246 (1994) pasiūlė naudoti dvidešimt miligramų fluoksetino per savaitę seksualinės disfunkcijos pašalinių reiškinių sumažinimui. Tuo metu kai aukščiau aprašytuose tyrimuose vartota viena ar keletas 20 mg kapsulių, pvz., Pietų Afrikoje, gydant bulimiją, įgyvendinant nustatytą gydymą vartojama 60 mg fluoksetino hidrochlorido kapsulės.

Dėl fluoksetino ilgo gyvavimo pusperiodžio, tiesą sakant, nebuvo poreikio pagaminti fluoksetino vaisto formą, užtikrinančią ilgesnį išsiskyrimą. Nors šios didesnės fluoksetino dozės pasirodė esančios veiksmingos, gali būti su jomis susijusių pašalinių efektų, tokių kaip pykinimas, tikriausiai dėl vietinio suerzinimo, arba padidinti kiekiai plazmoje iškart po vaisto panaudojimo. Taigi, dabar suprantama, kad vaisto forma, turinti didesnes fluoksetino dozes (pvz., 60-120 mg), kuri sustabdo pradinį atpalaidavimą, turės klinikinių pranašumų, t.y., ne tik

užtikrins paprastą ir efektyvų dozavimą kartą per savaitę, bet turės privalumą dėl mažesnių pašalinių efektų.

Todėl naudinga turėti vaisto formą, kuri galėtų būti naudojama pateikiant patologiją vienkartinę dozę palaikymo terapijoje, siūlomoje aukščiau paminėtuose
5 šaltiniuose, nedidinant nepageidaujamų pašalinių efektų.

Šis išradimas buvo sukurtas pastangų siekiant išspręsti aukščiau nurodytas ir kitas problemas dėka, ir pateikia labai gerą fluoksetino enterinę vaisto formą.

Šis išradimas pateikia fluoksetino enterinę piliulę, apimančią: a) šerdį, susidedančią iš fluoksetino ir vieno ar daugiau farmaciškai priimtinių užpildų; b)
10 laisvai pasirenkamą skiriamąjį sluoksnį; c) enterinį sluoksnį, apimantį hidroksipropilmetilceliuliozės acetatsukcinatą (HPMCAS) ir farmaciškai priimtina užpildą; d) laisvai pasirenkamą galutinio apdorojimo sluoksnį.

Išradimas taip pat pateikia fluoksetino enterinės piliulės gavimo būdą, apimantį: a) šerdies, susidedančios iš fluoksetino ir vieno ar daugiau farmaciškai
15 priimtinių užpildų, suformavimą; b) pasirinktinai, skiriamojo sluoksnio, susidedančio iš vieno ar daugiau farmaciškai priimtinių užpildų, suformavimą ant šerdies; c) enterinio sluoksnio, susidedančio iš HPMCAS ir vieno ar daugiau farmaciškai priimtinių užpildų, suformavimą, kur HPMCAS užnešamas kaip vandeninis tirpalas arba suspensija, ir užnešimas vyksta pseudoverdančio
20 sluoksnio tipo aparatuose; d) pasirinktinai, galutinio apdorojimo sluoksnio užnešimą.

Visame šiame dokumente visos procentų, santykio, proporcijų išraiškos yra masės vienetais, jei nenurodyta kitaip. Enterinio produkto proporcijos nurodytos sauso produkto atžvilgiu, pašalinus vandenį, kuriame daugelis ingredientų
25 ištirpinama arba disperguojama.

Šis išradimas aptaria vaisto formas, turinčias fluoksetiną pageidautina hidrochlorido rūgšties druskos pavidale, tačiau, tos srities specialistai sutiks, kad kitų druskų formos arba laisvos bazės forma galėtų būti panaudotos, siekiant gauti tokį patį palankų efektą, kokį pateikia šis išradimas. Be to, šis išradimas
30 aptaria fluoksetino arba jo druskų solvatus, atskirų fluoksetino izomerų, būtent, R-fluoksetino ir S-fluoksetino, druskas ir/arba solvatus (žiūr., pavyzdžiui, Robertson,

et al., J. Med. Chem., **31**, 1412 (1988). Šiame aprašyme, jei nenurodyta kitaip, terminas "fluoksetinas" suvokiamas kaip visos tokios formos, nors fluoksetino hidrochloridas yra aiškiai tas išradimo įgyvendinimas, kuriam teikiama pirmenybė.

Šiame aprašyme naudojamas terminas "cukrus" reiškia cukrų, išskyrus redukuojantį cukrų. Redukuojantis cukrus yra karbohidratas, kuris redukuoja Felingio (arba Benedikto) arba Tolenso reagentą. Visi monosacharidai, kaip ir dauguma disacharidų, yra redukuojantys cukrai, išskyrus sacharozę. Įprastinis cukrus, dažniausiai naudojamas kaip surišantis agentas arba užpildas, yra laktozė. Šis užpildas ypač naudingas tabletėms, kadangi jis gerai susispaudžia, yra tiek skiediklis, tiek surišimo agentas, ir yra pigus. Tačiau jis yra redukuojantis cukrus, ir yra nustatyta, kad, bėgant laikui, fluoksetinas reaguoja su laktoze tiek kambario temperatūroje, tiek stabilumo pagreitinato tyrimo sąlygose (kaitinant). Todėl laktozės ir kitų redukuojančių cukrų išeliminavimas iš fluoksetiną turinčių vaisto formų yra ypač svarbus šiam išradimui. Kaip aptarta aukščiau, sacharozė yra cukrus, kuriam teikiama pirmenybė.

Įvairūs piliulės komponentai ir sluoksniai bus aptarti atskirai toliau, taip pat ir fluoksetino piliulės sudarymo iš skirtingų ingredientų būdai.

Piliulės šerdis, kuriai teikiama pirmenybė, gaminama užnešant sluoksnį su fluoksetinu ant inertiškos šerdies. Tokia inertiška šerdis paprastai naudojama farmacijoje, ir yra lengvai prieinama visose pramoninėse šalyse. Šerdis, kuriai labiausiai teikiama pirmenybė, gaminama iš krakmolo ir sacharozės, skirtų naudoti konditerijoje, taip pat farmacijos pramonėje. Tačiau, gali būti naudojamos šerdys iš bet kurio farmaciškai priimtino užpildo, įskaitant, pavyzdžiui, mikrokristalinę celiuliozę, augalines dervas, vaškus ir pan. Svarbiausias reikalavimas inertiškai šerdžiai yra tas, kad ji būtų inertiška tiek fluoksetino, tiek kitų piliulės užpildų atžvilgiu, ir atžvilgiu paciento, kuris, galiausiai, nurija piliulę. Šerdies išmatavimai, žinoma, priklauso nuo norimo piliulės dydžio. Apskritai, piliulės gali būti nuo 0,1 mm iki 2 mm. Teikiama pirmenybė šerdims nuo 0,3 iki 0,8 mm, siekiant padaryti baigtas piliules norimo palankaus dydžio ribose, nuo 0,5 iki 1,5 mm diametro.

Visuomet geriausia, kad šerdys tyrėtų priimtinaisiai siauriausia dalelių dydžių pasiskirstymą, siekiant pagerinti įvairių pridedamų dangų vienodumą ir galutinio produkto homogeniškumą. Pavyzdžiui, šerdys gali būti apibūdintos dalelių dydžių intervalu, tokiu kaip 18-20 mešų, 20-25 mešai, 25-30 mešų arba 30-35 mešai, kad
5 būtų gautas priimtinas dydžių pasiskirstymas.

Naudojamų šerdžių apimtis paprastai priklauso nuo pridedamų sluoksnių masės ir storumo; bendrai, šerdis sudaro nuo 10 iki 70 % produkto. Dar geriau, kai šerdies apimtis yra 15-45 % produkto.

Kai piliulės gamyba prasideda nuo inertiškos šerdies, fluoksetinas
10 užnešamas ant šerdies taip, kad bendru atveju galutinė vaisto koncentracija būtų nuo 10 iki 25 procentų produkto. Be abejo, fluoksetino kiekis priklauso nuo norimos vaisto dozės ir piliulių kiekio, kurį norima skirti. Fluoksetino dozė yra 20-100 mg intervale (bazės ekvivalentas), labiau įprasta - 80-90 mg, ir įprastinis piliulių kiekis yra toks, koks paprastai būna želatininėse kapsulėse. Želatininių
15 kapsulių ir norimos dozės palyginimas veda į koncentracijų sritį nuo 15 % iki 25 % fluoksetino esamame produkte.

Reikia skirti tam tikrą dėmesį fluoksetino dalelių dydžiui. Junginys gali kristalintis adatų pavidalo kristalais, kurie gali būti gana dideli. Šerdies padengimas didelių adatų pavidalo fluoksetinu gali būti sunkiai įgyvendinamas,
20 todėl patartina, prieš naudojant šiam produktui ir gavimo būdui, sumalti arba kitaip sumažinti fluoksetino dalelių dydį iki mažiau negu 50 μm.

Įprastinė šerdies padengimo fluoksetinu metodika yra padengimo milteliais būdas, kuriame šerdis sudrėkinama lipniu skysčiu arba rišikliu, pridedamas fluoksetinas miltelių pavidale ir mišinys išdžiovinamas. Toks procesas
25 pastoviai vykdomas farmacijos pramonėje, o tinkama įranga yra kasdieninio naudojimo.

Tokia įranga iš tikrųjų naudojama keletą šio proceso stadijų ir, atitinkamai, bus smulkiai aptarta. Istorškai, šis procesas buvo vykdomas įprastiniuose padengimo katiluose, panašiuose į naudojamus padengimui
30 cukrumi. Šis būdas gali būti naudojamas gaminti piliulėms, bet šis įrenginys turi

mažiau efektyvų oro srautą ir mažesnę džiovinimo gebą, kas riboja padengimo greitį ir, siekiant sumažinti aglomeraciją, gali duoti ilgesnį gamybos laiką.

Priešingai, šis produktas galėtų būti pagamintas pseudoverdančio sluoksnio įrenginyje (naudojant rotorinį procesorių) arba dozuojančio stalo įrenginyje, tokiame kaip Freund CF-Granulator (Vector Corporation, Marion, Iowa). Dozuojančio stalo įrenginys paprastai susideda iš cilindro, kurio pagrindas yra sukama lėkštė. Dalelių, kuriomis dengiama, masės judėjimas įgyvendinamas spaudžiant masę tarp stacionarios cilindro sienelės ir besisukančio jo pagrindo. Gali būti prijungtos priemonės karšto oro tiekimui, kad masė išdžiūtų, o skyčiai gali būti purškiami ant masės, reguliuojant džiovinimo greitį, kaip ir pseudoverdančio sluoksnio įrenginyje.

Kai bus naudojamas padengimas milteliais, šiuo atveju piliulių masė laikoma lipniame stovyje, o milteliai, šiuo atveju fluoksetino, kurie turi su jomis sukibti, pridedami ištisai arba periodiškai, ir prilimpa prie lipnių piliulių. Kai užnešamas visas fluoksetinas, purškimas sustabdomas, ir masė paliekama džiūti oro srovėje. Tinkamumo ar patogumo sumetimais į fluoksetiną gali būti pridedama inertiškų miltelių.

Į sluoksnį su fluoksetinu gali būti papildomai pridedamos kietos medžiagos. Šios kietos medžiagos gali būti pridedamos padengimo proceso palengvinimui, statinio krūvio sumažinimui, padėti pagrindinės masės suformavimui ir lygaus paviršiaus suformavimui. Gali būti vartojamos inertiškos medžiagos, tokios kaip talkas, kaolinas ir titano dioksidas, tepalai, tokie kaip magnio stearatas, smulkus silicio dioksidas, krosnovidonas ir neredukuojantys cukrai, pavyzdžiui, sacharozė. Tokių medžiagų kiekis yra nuo kelių dešimtųjų procento produkto iki 20 % produkto. Tokios kietos medžiagos turėtų būti smulkių dalelių pavidale, mažesnių nei 50 μm , kad sudarytų lygų paviršių.

Fluoksetinas prilipdomas prie šerdies purškiant farmacinį užpildą, kuris yra lipnus ir prikimbantis, kai jis yra drėgnas, o išdžiūvęs sudaro stiprią vientisą plėvelę. Farmacijos specialistai žino ir paprastai naudoja daug tokių medžiagų, daugiausia polimerų. Polimerai, kuriems teikiama pirmenybė, apima hidroksipropilmetilceliuliozę, hidroksipropilceliuliozę ir polivinilpirolidoną.

Papildomai tokios medžiagos apima, pavyzdžiui, metilceliuliozę, karboksimetilceliuliozę, gumiarabiką ir želatiną. Rišančiojo užpildo kiekis yra nuo 4 iki 12 % nuo produkto, ir didele dalimi priklauso nuo fluoksetino kiekio, kurį reikia surišti su šerdimi.

- 5 Fluoksetinas taip pat gali būti užnešamas ant šerdies purškiant suspensiją, turinčią savyje fluoksetino, suspenduoto fluoksetino sluoksnio užpildų tirpale, kurie yra ištirpinti arba suspenduoti vandens kiekyje, pakankamame, kad suspensiją būtų galima purkšti. Tokia suspensija gali būti perleista per įrenginį, pritaikytą suspensijų smulkinimui, siekiant sumažinti fluoksetino dalelių dydį.
- 10 Smulkinimas suspensijos pavidale yra pageidautinas, nes jis leidžia išvengti dulkių susidarymo ir pakavimo problemų, kurios kyla smulkinant sausus miltelius. Šios suspensijos užnešimo būdas, kuriam teikiama pirmenybė, yra klasikinis farmacijoje pseudoverdančio sluoksnio įrenginys, toks kaip Viursterio kolona, kuris susideda iš vertikalaus cilindro su orui laidžiu pagrindu ir aukštyu nukreiptu
- 15 purškimo antgaliu prie pat pagrindo arba žemyn nukreipto purškimo antgalio, sumontuoto virš produkto masės. Cilindras pakraunamas dalelėmis, kurias reikia padengti, per cilindro pagrindą pučiamas pakankamas kiekis oro, kad dalelių masė būtų suspenduojama, ir skystis, kurį užnešame, purškiamas ant masės. Oro temperatūra derinama su purškimo greičiu, kad piliulių ar tablečių masė būtų
- 20 norimo drėgnumo ir lipnumo, kol padengimas bus baigtas.

- Antra vertus, šerdis gali turėti savyje monolitinę dalį, kurioje būtų fluoksetinas. Tokios šerdys gali būti gaminamos pagal granuliavimo metodiką, kuri farmacijoje yra plačiai paplitusi, ypač gaminant granuliuotą medžiagą suspaudžiamoms tabletėms. Šerdžių dalelių dydis yra per mažas gaminti jas
- 25 pagal suspaudimo metodiką, bet galima pagaminti šerdį sumaišant fluoksetiną su farmacinio užpildo mase, sudrėkinant masę vandeniu arba tirpikliu, išdžiovinant ir suskaldant masę į tokio dydžio daleles, kaip aprašyta aukščiau inertiškoms šerdims. Tai gali būti įgyvendinta ekstruzijos būdu.

- Piliulės šerdis taip pat gali būti pagaminta sumaišant fluoksetiną su
- 30 įprastiniais farmacijoje ingredientais, kad gautų norimą koncentraciją ir iš mišinio suformuojant norimo dydžio šerdį įprastiniu būdu arba būdu, aprašytu

R.E.Sparks, *et al.*, JAV patente Nr. 5 019 302 ir Nr. 5 100 592, kuris čia cituojamas. Skiriamasis sluoksnis tarp fluoksetiną turinčios šerdies ir enterinio sluoksnio yra nebūtina, bet pageidautina vaisto formos charakteristika. Jei skiriamasis sluoksnis reikalingas, jo funkcija yra užtikrinti lygų pagrindą enterinio sluoksnio užnešimui, pratęsti piliulės atsparumą rūgštinei aplinkai ir pagerinti stabilumą, inhibuojant bet kokią sąveiką tarp vaisto ir enterinio sluoksnio polimero.

Skiriamojo sluoksnio lyginimo funkcija yra grynai mechaninė, kurios tikslas yra pagerinti padengimą enteriniu sluoksniu ir išvengti jame mažų tarpelių, kuriuos sukelia šerdies gumbeliai ir nelygumai. Atitinkamai, kuo vienodesnė ir be nelygumų bus pagaminta šerdis, tuo mažiau medžiagos reikia skiriamajam sluoksniui, ir skiriamojo sluoksnio visai nereikia išlyginimui, jei fluoksetinas yra labai smulkių dalelių pavidale, o šerdies forma yra kiek įmanoma idealiai sferinė.

Nustatyta, kad, kai į skiriamąjį sluoksnį pridedamas farmaciškai priimtinas neredukuojantis cukrus, piliulės atsparumas rūgštinei aplinkai žymiai ir stebinančiai padidėja. Atitinkamai, toks cukrus gali būti įjungtas į skiriamąjį sluoksnį, užnešamą ant šerdies, arba kaip miltelių pavidalo mišinys, arba ištirpintas kaip dalis užpurškiamo skysčio. Turintis cukrų skiriamasis sluoksnis gali sumažinti enterinio polimero kiekį, reikalingą, kad pasiektume nurodytą atsparumo rūgščiai lygį. Tokiu būdu, jis žymiai sumažina šio produkto kainą. Mažesnis enterinio polimero sunaudojimas sumažina tiek išlaidas medžiagoms, tiek gamybos laiką, taip pat sumažina su fluoksetinu reaguojančio polimero kiekį. Bet kokios šerdies/enterinio sluoksnio sąveikos inhibavimas yra mechaninis. Skiriamasis sluoksnis fiziškai panaikina kontaktą tarp šerdies ir enterinio sluoksnio komponentų. Kai kuriais atvejais skiriamasis sluoksnis gali veikti kaip difuzinis barjeras šerdies arba enterinio sluoksnio komponentų, ištirpusių produkto drėgmėje, migracijai. Skiriamasis sluoksnis taip pat gali būti vartojamas kaip šviesos barjeras, padarant jį matiniu tokių agentų, kaip titano dioksidas, geležies dioksidas ir pan., pagalba.

Apskritai, skiriamasis sluoksnis sudaromas iš sukibimo arba polimerinių medžiagų ir smulkiai sugrūstų kietų užpildų. Kai skiriamajame sluoksnyje

naudojamas cukrus, jis yra užnešamas vandeninio tirpalo pavidale ir sudaro dalį arba visumą sukibimo medžiagos, kuri prilibdo skiriamąjį sluoksnį. Be cukraus arba vietoje jo skiriamajame sluoksnyje gali būti vartojama polimerinė medžiaga. Pavyzdžiui, tokios medžiagos kaip hidroksipropilmetilceliuliozė, polivinilpirolidonas, hidroksipropilceliuliozė ir panašios gali būti vartojamos mažais kiekiais, siekiant padidinti skiriamojo sluoksnio prisirišimą ir suderinamumą.

Be to, siekiant padidinti skiriamojo sluoksnio lygumą ir tvirtumą, patartina naudoti užpildus. Tokios medžiagos, kaip smulkūs talko, silicio dioksido milteliai ir pan., yra visuotinai priimtini kaip farmaciniai užpildai ir gali būti pridedami pagal aplinkybes tinkamu būdu, norint užpildyti ir išlyginti skiriamąjį sluoksnį.

Apskritai, cukraus kiekis, kai cukrus apamai yra naudojamas, skiriamajame sluoksnyje gali būti nuo 2 iki 10 % produkto, o polimerinės arba kitos lipnios medžiagos kiekis - nuo 0,1 iki 5 % produkto. Užpildo, tokio kaip talkas, kiekis turėtų būti nuo 5 iki 15 % galutinės produkto masės.

Skiriamasis sluoksnis gali būti suformuotas purškiant cukraus arba polimerinės medžiagos vandeninius tirpalus ir užberiant užpildo miltelius, kaip buvo aprašyta fluoksetino sluoksnio suformavimui. Skiriamojo sluoksnio homogeniškumą ir lygumą galima pagerinti, jei užpildas bus kruopščiai disperguotas iki suspensijos cukraus ir/arba polimerinės medžiagos tirpale ir suspensija užpurkšta ant šerdies bei išdžiovinta, naudojant įrenginį, aprašyta aukščiau šerdies su fluoksetino sluoksniu gamybai.

Enterinis sluoksnis susideda iš enterinio polimero, kuris turi būti parinktas pagal suderinamumą su fluoksetinu, kaip aptarta aukščiau. Polimeras privalo turėti nedaug karboksirūgšties grupių masės vienetui arba pasikartojančiam polimero fragmentui. Enterinis polimeras, kuriam teikiama pirmenybė, yra hidroksipropilmetilceliuliozės acetatsukcinatas (HPMCAS), apibūdinamas tuo, kad turi ne mažiau kaip 4 % ir ne daugiau kaip 28 % sukcinilo grupių, kurios yra vienintelės laisvos karboksigrupės junginyje (žiūr. Japanese Standards of Pharmaceutical Ingredients 1991, p. 1216-21, standartas Nr. 19026.). HPMCAS gaunama iš Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Tokijo, Japonija, prekės ženklas

AQOAT. Ši medžiaga yra prieinama dviejų rūšių pagal dalelių dydį ir trijų - pagal molekulinės masės intervalą. Čia pateiktuose pavyzdžiuose buvo naudojama L markė, kurios vidutinė molekulinė masė yra 93000, bet tikėtina, kad ir kitos markės yra naudotinos.

- 5 Enteriniai polimerai gali būti paverčiami danga iš vandeninių suspensijų, iš tirpalų vandenyje arba organiniuose tirpikliuose, arba iš miltelių. Dengimas iš organinių tirpiklių šiuo metu farmacijos pramonėje visai netoleruojamas dėl tirpiklio kainos ir dėl sunkumų, kylančių pašalinant tirpiklio garus arba atstatant išgarintą tirpiklį. Atitinkamai, čia nebus jokio smulkesnio aptarimo, kaip
- 10 formuojamas enterinis sluoksnis iš organinių tirpiklių, bet farmacijos specialistai pripažins, kad toks sluoksnio formavimo būdas yra visškai galimas, jei aplinkybės tam palankios.

- Enterinis polimeras taip pat gali būti užneštas pagal metodiką, aprašytą Shin-Etsu chemical Co. Ltd. (Obara *et al.*, Poster PT6115, AAPS Annual Meeting,
- 15 Seattle, WA, October 27-31, 1996). Kai enterinis polimeras užnešamas miltelių pavidale, jis tiesiogiai kietame pavidale pridedamas prie tablečių arba piliulių, tuo tarpu plastifikatorius tuo pat metu užpurškiamas ant tablečių arba piliulių. Kietų enterinių dalelių danga po to paverčiama plėvele sukietinimo būdu. Sukietinimas atliekamas apipurškus padengtas tabletes arba piliules mažu vandens kiekiu ir
- 20 trumpai jas pakaitinus. Šis enterinės dangos užnešimo būdas gali būti įgyvendintas naudojant tokią pačią įrangą, kaip aprašyta aukščiau šerdžių su fluoksetino sluoksniu gamybai.

- Kai enterinis polimeras užnešamas vandeninės suspensijos pavidale, dažnai iškyla vienodo, gerai sukibusio sluoksnio gavimo problema. Atitinkamai,
- 25 patartina naudoti labai smulkių dalelių polimero markę arba susmulkinti daleles iki labai mažo dydžio prieš pat dengimą. Įmanoma arba sumalti sausą polimerą, kaip smūginiame malūne, arba pagaminti suspensiją ir sumalti polimerą tirštos suspensijos pavidale. Malimui tirštos suspensijos pavidale teikiama pirmenybė, ypač todėl, kad kartu galima sumalti enterinio sluoksnio užpildą. Patartina
- 30 sumažinti vidutinį dalelių dydį iki intervalo nuo 1 μm iki 5 μm , geriausia iki ne didesnių, negu 3 μm dalelių.

Kai enterinis polimeras užnešamas suspensijos pavidale, svarbu užtikrinti, kad suspensija būtų visą laiką homogeniška, ir kad nesusidarytų palankios polimero aglomeracijai sąlygos. Tokios atsargumo priemonės apima švelnų suspensijos maišymą, bet ne energingą maišymą, kad nesusidarytų putos, ir užtikrinimą, kad suspensija nenusistovėtų tūtos antgaliuose, pavyzdžiui per dideliam padavimo vamzdyje. Dažnai polimerų suspensijos aglomeruoja, jei jos perkaitinamos, ir kritinė temperatūra turėtų būti ne aukštesnė kaip 30 °C. Kadangi įprastiniame pseudoverdančio sluoksnio įrenginyje purškimo tūtos ir vamzdžiai susisiečia su karštu oru, turi būti pasirūpinta, kad suspensija energingai judėtų per įrenginį ir atšaldytų tūtas ir vamzdžius. Konkrečiai, kai naudojama HPMCAS, patartina atšaldyti suspensiją prieš dengimą žemiau 20 °C, atšaldyti tūtas ir vamzdžius, prapumpuojant per juos šiek tiek šalto vandens prieš suspensiją, ir naudoti tokio skersmens padavimo vamzdį, kad purškimo greitis leistų suspensijai greitai judėti vamzdžiu.

Tačiau šiame išradime teikiama pirmenybė, kad enterinis polimeras būtų užnešamas iš vandeninio tirpalo, kai tik tai įmanoma padaryti. HPMCAS atveju polimerą galima ištirpinti jį neutralizuojant, geriausia, amoniaku. Neutralizacija gali būti įgyvendinta tiesiog pridedant amoniako, geriausia, vandeninio amonio hidroksido pavidale, į polimero suspensiją vandenyje; pilna neutralizacija priveda prie visiško polimero ištirpimo esant pH 5,7-5,9. Geri rezultatai taip pat gaunami, kai polimeras dalinai neutralizuojamas, pridedant mažiau nei ekvivalentinį kiekį amoniako. Tokiu atveju ne neutralizuotas polimeras lieka suspensijos pavidale, suspenduotas neutralizuoto polimero tirpale. Kaip pastebėta aukščiau, naudojant tokį būdą yra aiškiai svarbu kontroliuoti polimero dalelių dydį. Naudojant neutralizuotą polimerą lengviau gauna lygų, prikibusį enterinį sluoksnį, nei naudojant suspenduotą polimerą, o naudojant dalinai neutralizuotą polimerą gauna vidutinio lygumo ir sukibimo sluoksnį. Atskiru atveju, kai enterinis sluoksnis yra užnešamas ant labai lygaus skiriamojo sluoksnio, galima gauti puikius rezultatus su dalinai neutralizuotu polimeru.

Neutralizacijos laipsnis gali varijuoti tam tikrame intervale, nepalankiai neveikdamas operacijos lengvumo. Pavyzdžiui, šiame išradime teikiama

pirmenybė nuo 25 iki 100 % neutralizacijos laipsniui. Kitos sąlygos, kurioms teikiama pirmenybė, yra nuo 45 iki 100 % neutralizacijos laipsnis, ir dar kitos sąlygos, kurioms teikiama pirmenybė, yra nuo 65 iki 100 % neutralizacijos laipsnis. Dar kitos sąlygos, kurioms teikiama pirmenybė, yra nuo 25 iki 65 % neutralizacijos laipsnis. Tačiau nustatyta, kad enterinis polimeras galutiniame produkte, išdžiovinus, yra mažesnio neutralizacijos laipsnio, negu užnešimo momentu. Kai naudojamas neutralizuotas arba dalinai neutralizuotas HPMCAS, galutiniame produkte HPMCAS yra neutralizuotas nuo 0 iki 25 %, geriau nuo 0 iki 15 %. Dauguma enterinių polimerų reikalauja plastifikatoriaus pridėjimo, kad būtų geresni rezultatai. HPMCAS atveju plastifikatorius, kuriam teikiama pirmenybė, yra trietilcitratas, jo kiekis, dengiant iš vandeninės suspensijos, yra iki 15-30 % enterinio polimero kiekio. Kai naudojamas neutralizuotas HPMCAS, reikalingi mažesni kiekiai ir nereikia plastifikatoriaus.

Paprastai dar naudojami papildomų ingredientų maži kiekiai, tokių kaip agentas prieš putojimą, suspenduojantis agentas, kai polimeras yra suspensijos pavidale, paviršiaus aktyvios medžiagos plėvelės išlyginimui. Pavyzdžiui, gali būti naudojamas silikonas kaip agentas prieš putojimą, paviršiaus aktyvi medžiaga - polisorbato 80, natrio laurilsulfatas ir pan., kaip suspenduojantis agentas - karboksimetilceliuliozė, augalinės dervos ir pan.; jų kiekiai bendru atveju yra iki 1 % produkto.

Paprastai enterinis sluoksnis užpildomas miltelių pavidalo užpildu, tokiu kaip talkas, glicerilmonostearatas arba hidratuotas silicio dioksidas, kad suformuotų sluoksnio storumą, jį sustiprintų, sumažintų statinį krūvį ir dalelių koheziją. Tokios kietos medžiagos gali būti pridedamos į enterinio polimero mišinį, jų kiekiai - intervale nuo 1 iki 10 % galutinio produkto, tuo tarpu paties enterinio polimero kiekis paprastai yra nuo 5 iki 25 %, geresniu atveju - nuo 10 iki 20 %.

Enterinio sluoksnio užnešimas ant piliulių vyksta pagal tą pačią bendrą procedūrą, kaip aptarta aukščiau, naudojant pseudoverdančio sluoksnio įrenginį, vienu metu purškiant enterinio polimero tirpalą arba suspensiją ir džiovinant karštu

oru. Oro, paduodamo džiovinimui, ir cirkuliuojančios piliulių masės temperatūra turėtų būti palaikoma atsižvelgiant į enterinio polimero gamintojo rekomendacijas.

Baigiamojo apdorojimo sluoksnis virš enterinio sluoksnio nėra būtinas kiekvienu atveju, bet dažnai pagerina produkto išvaizdą, manipuliavimo ir laikymo savybes, ir gali suteikti kitų privalumų. Paprasčiausias baigiamojo apdorojimo sluoksnis yra tiesiog mažas antistatinio ingrediento, tokio kaip talkas arba silicio dioksidas, kiekis, mažesnis negu 1 %, paprastai uždulkintas ant piliulių paviršiaus. Kitas paprastas baigiamojo apdorojimo sluoksnis yra mažas kiekis, apie 1 %, vaško, tokio kaip bičių vaškas, išlydyto ant cirkuliuojančios piliulių masės, kad dar išlygintų paviršių, sumažintų statinį krūvį, užkirstų kelią piliulių sulipimui tarpusavyje ir padidintų paviršiaus hidrofobiškumą.

Sudėtingesnis baigiamojo apdorojimo sluoksnis gali sudaryti galutinį užpurkštą ingredientų sluoksnį. Pavyzdžiui, gali būti užneštas plonas polimerinės medžiagos, tokios kaip hidroksipropilmetilceliuliozė, polivinilpirolidonas ir pan., sluoksnis. Polimerinė medžiaga taip pat gali turėti savyje drumstiklio suspensiją, užpildą, tokį kaip talkas, arba dažančiąją medžiagą, konkrečiai, neskaidrų smulkių dalelių pavidalo dažantį agentą, tokį kaip raudonasis arba geltonasis geležies oksidas. Toks sluoksnis skrandyje greitai nutirpsta, palikdamas enterinį sluoksnį fluoksetino apsaugai, bet suteikia produktui farmacinės elegancijos ir apsaugo jį nuo mechaninių pažeidimų.

Baigiamojo apdorojimo sluoksniai, kurie bus naudojami šiam produktui, iš esmės yra tokio paties tipo, kaip ir plačiai vartojami farmacijoje, siekiant išlyginti, užsandarinti ir nuspalvinti enterinius produktus, ir gali būti sukomponuojami ir užnešami įprastiniais būdais. Toliau pateikti pavyzdžiai demonstruoja keleto skirtingų enterinių granulių gamybą pagal šio išradimo koncepciją. Pavyzdžiai siekia painformuoti skaitytoją apie šio išradimo enterines piliules ir jų gamybos būdus; farmacijos specialistui bus aiškos papildomos varijacijos išradimo koncepcijos rėmuose, o jų įgyvendinimas neviršys specialistų kompetencijos.

Kiekviename pavyzdyje pirmiausia duodama medžiagų sąmata, kuri išreiškta kiekvieno ingrediento kiekiu, naudotu vienai vienetinei granulės dozei

pagaminti. Po medžiagų sąmatos aprašomas gavimas, pateikiant įrangos ir partijos dydį įvairiose gamybos stadijose.

5

1 PAVYZDYS

90 mg fluoksetino bazės/kapsulei

Medžiagų sąmata

10

Šerdis

Sacharozė-krakmolas, netaisyklingos formos strypeliai, 30-35 mešų	134,15 mg
---	-----------

Fluoksetino sluoksnis

15

Fluoksetinas	100,58 mg
Sacharozė	25,72 mg
Hidroksipropilmetilceliuliozė	12,89 mg

Skiriamasis sluoksnis

20

Hidroksipropilmetilceliuliozė	9,45 mg
Sacharozė	28,24 mg
Talkas, 500 mešų	50,21 mg

Enterinis sluoksnis

25

HPMCAS-LF	65,66 mg
Trietilcitratas	13,14 mg
Talkas, 500 mešų	19,66 mg

Baigiamojo apdorojimo sluoksnis

30

Baltai spalvinantis mišinys (HPMC + titano dioksidas)	43,02 mg
HPMC	10,78 mg
Talkas	pėdsakai
	513,50 mg

Fluoksetino sluoksnis buvo suformuotas suspenduojant fluoksetino hidrochlorido 25 % (masė/masė) rišklio tirpale, susidedančiame iš 6,4 % (masė/masė) sacharozės ir 3,2 % (masė/masė) hidroksipropilmetilceliuliozės (HPMC). Susidariusi suspensija po to perleista per Coball malūną (Fryma
5 Mashinen AG, Rheinfelden, Šveicarija), modelis MS-12, siekiant sumažinti dalelių dydį. Sumalta suspensija užnešta ant 1,5 kg sacharozės-krakmolo netaisyklingos formos strypelių pseudoverdančio sluoksnio džiovintuve, kuris buvo sujungtas su Wurster'io kolonėle. Užnešus norimą kiekį fluoksetino hidrochlorido suspensijos, fluoksetino šerdies piliulės visiškai išdžiovintos pseudoverdančio sluoksnio
10 džiovintuve.

Po to vandeninės suspensijos pavidale ant fluoksetino šerdžių užneštas skiriamasis sluoksnis, kuris susideda iš 12 % (masė/masė) talko, 6,75 % (masė/masė) sacharozės ir 2,25 % (masė/masė) hidroksipropilmetilceliuliozės. Užnešus norimą kiekį suspensijos, piliulės visiškai išdžiovintos pseudoverdančio
15 sluoksnio džiovintuve.

Enterinės dangos vandeninė suspensija susideda iš 6 % (masė/masė) hidroksipropilmetilceliuliozės, 1,8 % (masė/masė) talko, 1,2 % (masė/masė) trietilcitrato, kuris buvo pilnai neutralizuotas pridėdant 0,47 % (masė/masė) amonio hidroksido. Ši enterinės dangos suspensija užnešta ant fluoksetiną
20 atskiriančiu sluoksniu padengtų piliulių. Užnešus norimą kiekį enterinės dangos suspensijos, piliulės pilnai išdžiovintos pseudoverdančio sluoksnio džiovintuve ir pridėtas mažas kiekis talko statinio krūvio sumažinimui.

Po to užneštas baigiamojo apdorojimo sluoksnis, kuris susideda iš 8 % (masė/masė) baltai spalvinančio mišinio (turinčio savyje titano dioksido ir
25 hidroksipropilmetilceliuliozės) ir 2 % (masė/masė) hidroksipropilmetilceliuliozės. Užnešus norimą kiekį spalvinančios suspensijos, piliulės išdžiovintos pseudoverdančio sluoksnio džiovintuve ir užneštas mažas kiekis talko statinio krūvio sumažinimui. Gautose piliulėse patikrintas fluoksetino kiekis ir jos supiltos į kapsules, kad būtų po 90 mg fluoksetino bazės.

2 PAVYZDYS

90 mg fluoksetino bazės/kapsulei

Medžagų samata

5

Šerdis

Sacharozė-krakmolas, netaisyklingos formos

stryveliai, 30-35 mešų

134,19 mg

Fluoksetino sluoksnis

10

Fluoksetino hidrochloridas

100,62 mg

Sacharozė

25,77 mg

Hidroksipropilmetilceliuliozė

12,89 mg

Skiriamasis sluoksnis

Hidroksipropilmetilceliuliozė

6,12 mg

15

Sacharozė

18,27 mg

Talkas, 500 mešų

32,49 mg

Enterinis sluoksnis

HPMCAS-LF

74,89 mg

Trietilcitratas

14,96 mg

20

Talkas, 500 mešų

21,77 mg

Baigiamojo apdorojimo sluoksnis

Baltai spalvinantis mišinys (HPMC + titano
dioksidas)

43,02 mg

HPMC

10,78 mg

25

Talkas

pėdsakai

493,65 mg

Produktas pagamintas iš esmės taip pat, kaip aprašyta 1 pavyzdyje.

3 PAVYZDYS

90 mg fluoksetino bazės/kapsulei

5	<u>Medžagų samata</u>	
	Šerdis	
	Sacharozė-krakmolos, netaisyklingos formos strypeliai, 30-35 mešų	121,01 mg
10	Fluoksetino sluoksnis	
	Fluoksetino hidrochloridas	100,60 mg
	Sacharozė	25,75 mg
	Hidroksipropilmetilceliuliozė	12,85 mg
	Skiriamasis sluoksnis	
15	Hidroksipropilmetilceliuliozė	9,48 mg
	Sacharozė	28,38 mg
	Talkas, 500 mešų	50,45 mg
	Enterinis sluoksnis	
	HPMCAS-LF	66,78 mg
20	Trietilcitratas	13,36 mg
	Talkas, 500 mešų	20,01 mg
	Baigiamojo apdorojimo sluoksnis	
	Baltai spalvinantis mišinys (HPMC + titano dioksidas)	44,30 mg
25	HPMC	11,09 mg
	Talkas	pėdsakai
		504,06 mg

30 Produktas pagamintas iš esmės taip pat, kaip aprašyta 1 pavyzdyje, išskyrus tai, kad buvo dirbama didesniu mastu, pradedant nuo 25 kg sacharozės-krakmolo netaisyklingos formos strypelių.

Apibendrinant, šis išradimas pateikia tokią vaisto formą:

90 mg fluoksetino bazės/kapsulei

Medžagų samata

5

Šerdis

Sacharozė-krakmolos, netaisyklingos formos

stryveliai, 30-35 mešų 100 - 150 mg

Fluoksetino sluoksnis

10 Fluoksetino hidrochloridas 100,5 - 100,8 mg

Sacharozė 20 - 30 mg

Hidroksipropilmetilceliuliozė 10 - 15 mg

Skiriamasis sluoksnis

Hidroksipropilmetilceliuliozė 4 - 12 mg

15 Sacharozė 15 - 35 mg

Talkas, 500 mešų 25 - 60 mg

Enterinis sluoksnis

HPMCAS-LF 60 - 90 mg

Trietilcitratas 10 - 20 mg

20 Talkas, 500 mešų 15 - 25 mg

Baigiamojo apdorojimo sluoksnis

Baltai spalvinantis mišinys (HPMC + titano
dioksidas)

35 - 55 mg

HPMC 5 - 15 mg

25 Talkas pėdsakai

Piliulės, pagamintos pagal aukščiau pateiktus pavyzdžius, ir želatininės kapsulės, užpildytos tokių piliulių įvairiomis partijomis, buvo kruopščiai patikrintos farmacijoje įprastais būdais. Stabilumo tyrimo rezultatai rodo, kad piliulės ir

30 kapsulės yra pakankamai stabilios laikant, kad galėtų būti platinamos, pardavinėjamos ir naudojamos farmacijoje įprastu būdu.

Tolimesni tyrimai rodo, kad piliulės ir kapsulės patenkina įprastinius reikalavimus dėl enterinės apsaugos sąlygose, esančiose skrandyje. Taip pat parodyta, kad piliulės, patekusios į sąlygas, atitinkančias esančias plonosiose žarnose, greitai atpalaiduoja jose esantį fluoksetiną. Atitinkamai, parodyta, kad šis išradimas išsprendžia problemas, kurios anksčiau iškildavo kitų fluoksetino piliulių vaisto formoje.

Šio išradimo vaisto forma gali būti naudojama gydymui žmonių, sergančių depresija (įskaitant pagrindinę depresiją, pavienius epizodus, pasikartojančią depresiją, melancholiją, atipinę depresiją, distimiją, tarpinių sindromų, ažitacinę depresiją, depresinę maniakinės psichozės būklę, depresiją dėl vėžio, diabeto patologijos arba po miokardo infarkto, priešsenatvinę depresiją, dipolį susirgimą, psichozinę depresiją, endogeninę depresiją, reaktyvią depresiją), obsesiniu-kompulsiniu susirgimu arba bulimija. Be to, vaisto formą galima naudoti gydymui žmonių, kenčiančių skausmą (duodant vieną arba derinyje su morfinu, kodeinu arba dekstropropoksifenu), gydymui obsesinių-kompulsinių asmenybės sutrikimų, potrauminio streso, hipertenzijos, aterosklerozės, nerimo, nervinės anoreksijos, panikos, socialinių fobijų, mikčiojimo, miego sutrikimų, chroniško nuovargio, Alzheimerio ligos, piktnaudžiavimo alkoholiu, apetito sutrikimų, svorio netekimo, agorafobijos, atminties pagerinimui, dėl amnezijos, nustojus rūkyti, dėl nikotino abstinencijos sindromo simptomų, gydymui nuotaikos ir/arba apetito sutrikimų, susijusių su priešmenstruaciniu sindromu, prislėgtos nuotaikos ir/arba karbohidratų poreikio, susijusių su priešmenstruaciniu sindromu, nuotaikos ir apetito sutrikimų; sutrikimų, susijusių su nikotino abstinencija, recidyvo; paros ritmo sutrikimo, ribinio asmenybės sutrikimo, hipochondrijos, priešmenstruacinio sindromo (PMS), priešmenstruacinio disforijos sutrikimo, trichotilomanijos, dėl kitų antidepresantų nutraukimo kilusių simptomų gydymui, agresyvaus/cirkuliarinio ūmaus sutrikimo, kompulsyvaus rizikavimo, kompulsyvaus išlaidavimo, kompulsyvaus sekso, psichoaktyvių medžiagų naudojimo sutrikimo, seksualinių sutrikimų, šizofrenijos, priešlaikinės ejakuliacijos gydymui, arba gydymui psichiatrinių simptomų, parinktų iš streso, nerimo, pykčio, atmetimo jautrumo ir protinės ar fizinės energijos trūkumo.

Nors, žinoma, lengvai suprantama, kad fluoksetino kiekį, kurį konkrečiai reikia skirti, nustato gydytojas, atsižvelgdamas į visas reikšmingas aplinkybes, įskaitant ligos pobūdį, paciento lytį, svorį, amžių ir kitas fizines charakteristikas, daugelis režimų, kuriems teikiama pirmenybė, aukščiau paminėtiems

5 susirgimams gydyti apima fluoksetino dozės nuo 60 iki 120 mg naudojimą. Pavyzdžiui, įprasta pradėti paciento gydymą nuo 20 mg/dienai per maždaug du mėnesius, po to pereiti prie palaikomosios dozės, pavyzdžiui, 60-120 mg (ypač 90) kartą per savaitę. Panašiai, gydymui, pavyzdžiui, bulimijos, galima pradėti nuo 60 mg per dieną dozės, po to palaikyti 90-120 mg per savaitę dozę. Šio išradimo

10 vaisto forma leidžia gydytojui paskirti, farmacininkui pagaminti, o pacientui suvartoti vienetinę vaisto formą, kurią įmanoma naudoti įvairių dozių pavidale, arba pradžioje titruojant dozę (pavyzdžiui, didinant nuo 20 mg per dieną iki 60 arba 90 mg per dieną, arba mažinant nuo 60 mg iki 20 mg), arba vėliau perjungiant dozavimo režimą, pavyzdžiui nuo pradinės terapijos į palaikymo

15 terapiją.

Be aukščiau aprašytų kapsulių, kurių sudėtyje kaip aktyvus ingredientas yra tik fluoksetinas, gali būti pagamintas kombinuotas fluoksetino, konkrečiai, jo hidrochlorido druskos, produktas su pindololu, kaip aprašyta EP paraiškos publikacijoje Nr. 687 472. Šių aktyvių ingredientų kiekiai paprastai yra 60-120 mg

20 fluoksetino hidrochlorido ir nuo 1 iki 60 mg pindololo.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

5 1. Enterinė fluoksetino piliulė, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi savyje a) šerdį, susidedančią iš fluoksetino ir vieno ar daugiau farmaciškai priimtinių užpildų; b) pasirinktinai, skiriamąjį sluoksnį; c) enterinį sluoksnį, turintį savyje hidroksipropilmetilceliuliozės acetatsukcinatą (HPMCAS) ir vieną ar daugiau farmaciškai priimtinių užpildų; ir d) pasirinktinai, baigiamojo apdorojimo sluoksnį.

10

2. Piliulė pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje skiriamasis sluoksnis yra.

3. Piliulė pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad skiriamasis
15 sluoksnis turi savyje farmaciškai priimtina cukrų.

4. Piliulė pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad cukrus yra sacharozė.

20 5. Piliulė pagal bet kurį iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad fluoksetino dalelių vidutinis dydis yra 50 µm arba mažiau.

6. Piliulė pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad šerdis
apima inertišką šerdį, padengtą fluoksetino sluoksniu, kuris papildomai turi savyje
25 farmaciškai priimtina užpildą.

7. Piliulė pagal bet kurį iš 1-6 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje HPMCAS yra dalinai neutralizuotas tokiu laipsniu, kad nuo 0 iki 15 % gintaro rūgšties karboksigrupių yra neutralizuotos.

30

8. Piliulė pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad HPMCAS yra neutralizuotas amoniaku.

9. Vaisto forma, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi savyje daugybę
5 fluoksetino enterinių piliulių pagal bet kurį iš 1-8 punktų.

10. Vaisto forma pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi 20-100 mg fluoksetino (kiekis, ekvivalentiškas jo bazei).

10 11. Vaisto forma pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi 80-90 mg fluoksetino (kiekis, ekvivalentiškas jo bazei).

12. Vaisto forma pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi 90 mg fluoksetino (kiekis, ekvivalentiškas jo bazei).

15

13. Vaisto forma pagal bet kurį iš 9-12 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad fluoksetinas yra fluoksetino hidrochlorido pavidale.

14. Vaisto forma pagal bet kurį iš 9-13 punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo,
20 kad papildomai turi savyje pindololo.

15. Vaisto forma pagal 9 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi savyje:
šerdį iš

25	sacharozės-krakmolo netaisyklingos formos	
	stryelių, 30-35 mešų	100 - 150 mg
	fluoksetino sluoksnį iš	
	fluoksetino hidrochlorido	100,5 - 100,8 mg
	sacharozės	20 - 30 mg
	hidroksipropilmetilceliuliozės	10 - 15 mg
30	skiriamąjį sluoksnį iš	
	hidroksipropilmetilceliuliozės	4 - 12 mg

	sacharozės	15 - 35 mg
	talko, 500 mešų	25 - 60 mg
	enterinį sluoksnį iš	
	HPMCAS-LF	60 - 90 mg
5	trietilcitrato	10 - 20 mg
	talko , 500 mešų	15 - 25 mg
	baigiamojo apdorojimo sluoksnį iš	
	baltai spalvinančio mišinio (HPMC + titano	
	dioksidas)	35 - 55 mg
10	HPMC	5 - 15 mg
	talko	pėdsakai.

16. Želatininė kapsulė, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi savyje vaisto formą pagal bet kurį iš 9-15 punktų.

15

17. Vaisto forma pagal bet kurį iš 9-15 punktų, skirta gydymui žmonių, kenčiančių nuo depresijos, obsesinio-kompulsinio susirgimo, bulimijos, skausmo (skiriant ją vieną arba derinyje su morfinu, kodeinu arba dekstropropoksifenu), obsesinių-kompulsinių asmenybės sutrikimų, potrauminio streso, hipertenzijos, 20 aterosklerozės, nerimo, nervinės anoreksijos, panikos, socialinių fobijų, mikčiojimo, miego sutrikimų, chroniško nuovargio, Alzheimerio ligos, piktnaudžiavimo alkoholiu, apetito sutrikimų, svorio netekimo, agorafobijos, atminties pagerinimui, dėl amnezijos, nustojus rūkyti, dėl nikotino abstinencijos sindromo simptomų, gydymui nuotaikos ir/arba apetito sutrikimų, susijusių su 25 priešmenstruaciniu sindromu, prislėgtos nuotaikos ir/arba karbohidratų poreikio, susijusių su priešmenstruaciniu sindromu, nuotaikos ir apetito sutrikimų; sutrikimų, susijusių su nikotino abstinencija, recidyvo; paros ritmo sutrikimo, ribinio asmenybės sutrikimo, hipochondrijos, priešmenstruacinio sindromo (PMS), priešmenstruacinio disforijos sutrikimo, trichotilomanijos, dėl kitų antidepresantų 30 nutraukimo kilusių simptomų gydymui, agresyvaus/cirkuliarinio ūmaus sutrikimo, kompulsyvaus rizikavimo, kompulsyvaus išlaidavimo, kompulsyvaus sekso,

psichoaktyvių medžiagų naudojimo sutrikimo, seksualinių sutrikimų, šizofrenijos, priešlaikinės ejakuliacijos gydymui, arba gydymui psichiatrinių simptomų, parinktų iš streso, nerimo, pykčio, atmetimo jautrumo ir protinės ar fizinės energijos trūkumo.

5

18. Fluoksetino enterinės piliulės gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad apima a) šerdies, susidedančios iš fluoksetino ir vieno ar daugiau farmaciškai priimtinių užpildų, suformavimą; b) pasirinktinai, skiriamojo sluoksnio, turinčio savyje vieną ar daugiau farmaciškai priimtinių užpildų, užnešimą ant šerdies; c) 10 enterinio sluoksnio, turinčio savyje HPMCAS ir vieną ar daugiau farmaciškai priimtinių nešiklių, užnešimą, kai HPMCAS užnešamas kaip vandeninis tirpalas arba suspensija, o užnešimas vyksta pseudoverdančio sluoksnio tipo įrenginyje; d) pasirinktinai, baigiamojo apdorojimo sluoksnio užnešimą.

15 19. Gavimo būdas pagal 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad HPMCAS yra visiškai arba dalinai neutralizuotas.

20 20. Gavimo būdas pagal 19 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad HPMCAS yra neutralizuotas tokiu laipsniu, kad nuo 25 iki 100 % gintaro rūgšties karboksigrupių yra neutralizuota.

21. Gavimo būdas pagal 19 arba 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad HPMCAS yra neutralizuotas amoniaku arba amonio hidroksidu.

25 22. Gavimo būdas pagal bet kurį iš 18-21 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šerdis pagaminama užnešant fluoksetiną ir vieną ar daugiau farmaciškai priimtinių užpildų ant inertiškos šerdies.

30 23. Gavimo būdas pagal bet kurį iš 18-22 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad skiriamasis sluoksnis yra užneštas.

24. Gavimo būdas pagal 23 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad skiriamasis sluoksniis turi savyje farmaciškai priimtina cukrų.

25. Gavimo būdas pagal 24 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad cukrus
5 yra sacharozė.

10

15

20

25

30