

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490683 (13) A2

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.28

(22) Дата подачи заявки
2022.06.30

(51) Int. Cl. *A61K 33/04* (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ГИДРАЗИНА СУЛЬФАТА ДЛЯ
ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА

(62) 202291901; 2022.06.30

(71) Заявитель:
ПАО "ФАРМСИНТЕЗ" (RU)

(72) Изобретатель:
Сурков Кирилл Геннадиевич,
Щербинин Михаил Борисович,
Петров Андрей Валерьевич, Онохин
Кирилл Вячеславович (RU)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к стабильной твердой фармацевтической композиции, содержащей гидразин сульфат, неорганическую соль металла, выбранную из неорганической соли одновалентного металла, неорганической соли двухвалентного металла или их смеси, по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и имеющей содержание воды от 2 до 7 мас.%.

202490683

A2

A2

202490683

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ГИДРАЗИНА СУЛЬФАТА ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к стабильной фармацевтической композиции, содержащей гидразина сульфат ($N_2H_4 \cdot H_2SO_4$) и к способу ее получения. В частности, изобретение относится к фармацевтической композиции и способу, в которой сульфат гидразина является высокоустойчивым к реакциям с другими соединениями в составе лекарственных форм для перорального приема и таким образом, сохраняет или усиливает свои биологические свойства, а также не изменяет фармацевтических свойств этих лекарственных форм.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Как известно, к солям гидразина и серной кислоты относятся:

- моносulfат гидразина ($N_2H_4 \cdot H_2SO_4$), синонимы: сульфат гидразина, гидразинсульфат; гидразина сульфат, гидразин сульфат;
- сульфат дигидразина $2(N_2H_4) \cdot H_2SO_4$;
- дисульфат гидразина $N_2H_4 \cdot 2H_2SO_4$.

Ввиду неустойчивости последние две соли не используются в фармацевтической практике. Описаны гидразинсульфат (моносulfат гидразина), его полиформы и фармацевтические композиции, содержащие гидразинсульфат.

Так, полиморфные формы моносulfата гидразина могут быть получены при различных условиях кристаллизации этой соли: формы I [Klapotke, T. M. et al., *Polyhedron*, **1996**, 15(15), 2579-2582] и формы II [Martin, T., et al., *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2017**,) 643, 2019-2023], [Pavlov, A. W., *Z. Krystallogr.*, **1900**, 33, 162–163]. Полиморфные формы моносulfата гидразина проявляются характеристическими пиками на дифрактограммах при исследовании субстанций методом рентгенофазового анализа (порошковая рентгеновская дифракция).

Однако фармацевтические композиции, содержащие гидразин сульфат, не описаны специально, не говоря уже о данных о стабильности гидразин сульфата в различных кристаллических формах при включении в такую фармацевтическую композицию.

Например, Gershanovich и соавт. применяли в клинических исследованиях желатиновые капсулы или таблетки, содержащие гидразин сульфат, без указания кристаллической формы активного вещества (гидразинсульфата) и каких-либо других компонентов [Gershanovich, M. L. et al., **1981**, *Nutrition and Cancer*, 3(1), 7-12]. Описано

применение таблеток и бумажных капсул, содержащих кристаллический порошок сульфата гидразина, для лечения человека, но также без указания конкретной кристаллической модификации действующего вещества и других компонентов упомянутых твердых лекарственных форм (Filov, V. et al., Pat. IT 1243711(B) (1994). В патенте США 4110437 (1978) сульфат гидразина предлагается при лечении людей использовать как действующее вещество в составе таблеток для перорального приема, получаемых прессованием. При этом в качестве вспомогательных веществ и наполнителей автор предлагает использовать такие компоненты, как: тальк, кукурузный крахмал или стеариновую кислоту, – с опциональным покрытием таких таблеток оболочкой на основе шеллака или целлюлозы ацетат фталата. Указаний на точный состав таблеток и/или соотношение вспомогательных вещества, наполнителей, содержание в такой композиции воды и самого активного вещества, а также использование той или иной конкретной кристаллической формы гидразин сульфата в этом источнике также не приводится.

Таким образом, в предшествующем уровне техники не затронуты проблемы предотвращения потери (сохранения) и усиления как биологической/фармакологической активности, так и лечебного эффекта гидразин сульфата в композициях для перорального приема, в том числе как при их изготовлении, так и при последующем хранении, включая фармацевтическую стабильность и сохранение фармакологической активности. Вышеперечисленные проблемы решаются настоящим изобретением.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

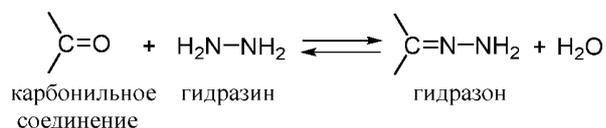
В настоящем изобретении предложена твердая фармацевтическая композиция, содержащая гидразина сульфат и содержит воду в количестве от 0 до 10 масс.%, предпочтительно от 2 до 7 мас. %.

В более частном исполнении изобретения твердая фармацевтическая композиция содержит также фармацевтически приемлемую неорганическую соль или соли одно- или двухвалентных металлов щелочной и/или щелочно-земельной группы и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества (наполнители), при этом соотношение гидразина сульфата и фармацевтически приемлемой неорганической соли или суммарно солей двухвалентных металлов группы составляет от 4:1 до 1:10, более предпочтительно от 2:1 до 1:8, еще более предпочтительно от 1:1 до 1:6, в массовом отношении.

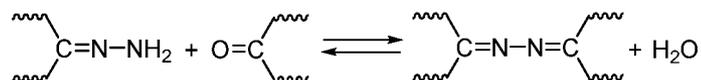
В процессе работы над изобретением также было обнаружено, что неорганические соли двухвалентных металлов группы значительно усиливают биологическое действие гидразина сульфата при попадании в клеточную систему или в организм.

Кроме того, как выяснилось, введение таких солей в состав фармацевтической композиции для перорального приема не только предъявляет определенные требования к количественному содержанию воды, и соотношениям ингредиентов, при соблюдении которых выявленное усиленное действие комбинации реализуется и сохраняется в указанной твердой лекарственной формы при реализации настоящего изобретения.

Также было обнаружено, что содержание воды в композиции в вышеуказанном диапазоне в присутствии неорганических соли (солей) одно- или двухвалентных металлов является критичным для предотвращения нежелательного превращения гидразина сульфата в композиции в его неактивные соединения с органическими компонентами твердой лекарственной формы. В частности, проблемой, свойственной смесям гидразин сульфата с органическими веществами, является взаимодействие гидразина с соединениями, содержащими карбонильную группу C=O (альдегидами, кетонами, сложными эфирами), весьма часто входящими в состав пленочной оболочки твердых лекарственных форм. Такая реакция приводит к уменьшению содержания действующего вещества в композиции, а также к образованию гидразонов, способных к дальнейшим химическим превращениям.



Гидразин содержит две аминные группы, каждая из которых способна вступать в реакцию с карбонильными группами, например, входящими в состав полимеров, часто используемых в качестве вспомогательных веществ ядра и оболочки таблеток или пеллет (повидон, полиметакрилат и т.п.).



Если прореагировавшие карбонильные группы принадлежали разным полимерным цепям, то за счет возникших с участием гидразина ковалентных связей полимер обретает сетчатую структуру, и может происходить его отверждение с ухудшением физико-механических свойств. Отверждение оболочки может препятствовать выходу действующего вещества из таблетки (пеллеты) в раствор, то есть уменьшать один из важнейших показателей качества - «Растворение».

Вода как полярный растворитель способствует взаимодействию аминной и карбонильной групп. С другой стороны, ввиду обратимого характера этой реакции при выделении достаточно большого количества воды происходит торможение процесса. *A priori* весьма сложно предсказать степень превращения гидразина сульфата в полимераналогичных

реакциях, протекающих в подобных гетерогенных системах. Это обстоятельство подчеркивает неочевидность предлагаемого технического решения.

В композиции по изобретению сульфат гидразина присутствует в кристаллической форме. Более предпочтительно, кристаллический сульфат гидразина присутствует в виде своей полиморфной формы I или смеси своих полиморфных форм I и II. Форма I (орторомбическая) характеризуется следующим набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48 – 6,113; 19,33 – 4,587; 21,56 – 4,118; 22,21 – 3,999; 25,25 – 3,524; 27,50 – 3,241; 28,70 – 3,108; 29,14 – 3,062; 33,42 – 2,679; 36,60 – 2,453; 47,65 – 1,907; 51,93 – 1,760. Форма II (моноклинная) характеризуется набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующими им межплоскостными расстояниями (d , Å, $\pm 0,003$): 14,83 – 5,968; 20,07 – 4,420; 21,19 – 4,189; 21,98 – 4,041; 24,15 – 3,682; 25,11 – 3,544; 25,39 – 3,505; 25,69 – 3,465; 28,16 – 3,166.

Форму I или II гидразина сульфата предпочтительно получают путем направленной кристаллизации из раствора. Форму II гидразина сульфата предпочтительно получают при помощи медленного охлаждения нагретого водного раствора сульфата гидразина. Смесь формы I и формы II можно получить при достаточно быстром охлаждении раствора. Также такую смесь можно получить смешиванием полученной формы I и формы II. Предпочтительно в качестве растворителя применяют воду. Также могут быть использованы другие растворители, такие как водно-спиртовые смеси. Гидразин сульфат либо очищают перекристаллизацией из таких смесей, либо осаждают путем добавления метанола или этанола к водным растворам соли.

В другом предпочтительном исполнении изобретения средний размер кристаллов гидразина сульфата находится в пределах от 5 до 300 нм, предпочтительно от 10 до 150 мкм. Средний размер частиц можно определить методом лазерной дифракции или с помощью микроскопа, в том числе путем микроскопии срезов таблетки.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из фармацевтически приемлемого разбавителя, разрыхлителя, связующего вещества и вещества, способствующего скольжению.

Так, другими компонентами, кроме присутствующих в данной композиции по изобретению, могут быть фармацевтически приемлемые разбавители, такие как: глюкоза (декстроза), крахмал, лактоза (предпочтительно моногидрат), сорбит (сорбитол), маннит (маннитол), другие сахара или их комбинации, силиконизированные сахара, такие как силиконизированная трегалоза, магния карбонат, кальция карбонат, кальция гидрофосфат, микрокристаллическая целлюлоза, порошкообразная целлюлоза и др.

С целью обеспечения распадаемости в состав композиций могут входить фармацевтически приемлемые разрыхлители (дезинтегранты): поперечно-сшитый повидон, крахмал (в том числе химически модифицированный), метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза натрия), кроскармеллоза, кросповидон, мальтоза, микрокристаллическая целлюлоза и др.

Композиция по изобретению может также включать фармацевтически приемлемые связующие вещества, обеспечивающие прочность таблеток и гранул, такие как крахмальный клейстер, желатин, сахароза, производные альгиновой кислоты, природные камеди, макрогол, производные целлюлозы, повидон, повидон-винилацетат (коповидон) и др., а также их комбинации.

В состав таблеток и гранул могут входить фармацевтически приемлемые вещества, способствующие скольжению, например, вещества, способствующие скольжению: крахмал, тальк, аэросил (кремния диоксид коллоидный), каолин, обезжиренный молочный порошок, макрогол, полисорбат, стеариновая кислота и ее соли, полисорбат-80, натрия лаурилсульфат и др., а также их комбинации.

Предпочтительно в состав композиции, кроме гидразина сульфата и фармацевтически приемлемой неорганической соли или солей двухвалентных металлов, должно входить, как минимум, по одному вспомогательному веществу из групп разбавителей, разрыхлителей, связующих, технологических добавок.

Особенно предпочтительна композиция, содержащая:

(A) от 1 до 50 мас.%, предпочтительно от 1 до 40 мас.%, от 1 до 30 мас.%, от 10 до 50 мас.%, от 20 до 50 мас.%, от 30 до 50 мас.%, от 10 до 40 мас.%, от 20 до 40 мас.%, от 20 до 30 мас.%, от 1 до 20 мас.%, от 5 до 30 мас.% или от 5 до 20 мас.% гидразина сульфата,

(B) от 1 до 50 мас.%, предпочтительно от 1 до 40 мас.%, от 1 до 30 мас.%, от 10 до 50 мас.%, от 20 до 50 мас.%, от 30 до 50 мас.%, от 10 до 40 мас.%, от 20 до 40 мас.%, от 20 до 30 мас.%, от 1 до 20 мас.%, от 5 до 30 мас.% или от 5 до 20 мас.% фармацевтически приемлемой неорганической соли одно- или двухвалентного металла или смеси таких солей,

(C) от 0,1 до 90 мас.%, предпочтительно от 1 до 90 мас.%, от 20 до 85 мас.%, от 20 до 80 мас.%, от 20 до 70 мас.%, от 20 до 60 мас.%, от 20 до 50 мас.%, от 30 до 70 мас.%, от 30 до 60 мас.%, от 40 до 80 мас.%, от 40 до 70 мас.%, от 50 до 70 мас.% или от 60 до 80 мас.%, разбавителя или наполнителя,

(D) от 0,1 до 90 мас.%, предпочтительно от 1 до 90 мас.%, от 5 до 50 мас.%, от 10 до 40 мас.%, от 10 до 30 мас.%, от 20 до 50 мас.%, от 20 до 40 мас.%, от 10 до 20 мас.%, от 10 до 30 мас.%, от 20 до 30 мас.%, от 1 до 20 мас.%, от 5 до 30 мас.% или от 5 до 20 мас.% связующего вещества,

(I) от 0,1 до 40 мас.%, предпочтительно 1 до 40 мас.%, 5-40 мас.%, от 10 до 50 мас.%, от 10 до 40 мас.%, от 10 до 30 мас.%, от 20 до 50 мас.%, от 20 до 40 мас.%, от 10 до 20 мас.%, от 10 до 30 мас.%, от 20 до 30 мас.%, от 1 до 20 мас.%, от 5 до 30 мас.% или от 5 до 20 мас.% дезинтегрирующего агента и, возможно,

(E) от 0,1 до 10 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 5 мас.%, от 1 до 5 мас.%, от 2 до 4 мас.% скользящего вещества.

Более предпочтительными являются композиции, включающие указанные выше предпочтительные наполнители. Если не указано иное, все процентные соотношения, приведенные в настоящем документе, представляют собой мас.% на основе общей массы композиции,

Предпочтительными фармацевтически приемлемыми неорганическими солями двухвалентных металлов являются: кальция гидрофосфат, магния гидрофосфат, натрия хлорид.

Предпочтительными разбавителями (в) являются моногидрат лактозы, микрокристаллическая целлюлоза, порошкообразная целлюлоза, декстраны (гидратированные), силиконизированная микрокристаллическая целлюлоза, сахароза, кислый фосфат кальция, карбонат кальция, лактат кальция или их комбинации.

Предпочтительными наполнителями (в) являются: поливинилпирролидон, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, стеариновая кислота, стеарат магния, стеарат кальция, лаурилсульфат натрия, гидрогенизированное растительное масло, гидрогенизированное касторовое масло, натрия стеарилфумарат, тальк, макрогол и их комбинации.

Гидразина сульфат (а) предпочтительно представляет собой кристаллическую форму I или смесь формы I и формы II. В последнем случае, предпочтительно, чтобы смесь содержала не менее 90% формы I, предпочтительно не менее 91%, не менее 92%, не менее 93%, не менее 94%, не менее 95%, не менее 96%, не менее 97%, не менее 98% или не менее 99%, в том числе 100% кристаллической модификации (формы I). В частности, массовое соотношение кристаллических форм I и II в смеси может составлять от 80:1 до 99:1.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть выполнена в виде лекарственной формы для приема внутрь, выбранной из таблеток, порошков, гранул, драже, суспензий, пеллет, капсул, саше. Предпочтительно, композиция по настоящему изобретению преимущественно представляет собой лекарственную форму таблетки или капсулы, наполненные пеллетами. Таблетки и пеллеты покрыты пленочной кишечнорастворимой оболочкой.

Так как композиция по изобретению характеризуется особым содержанием воды, таким как от 1,0 до 9,0 мас.%, предпочтительно от 2 до 7 мас.%, предпочтительно от 2 до 6

мас. %, более предпочтительно от 3 до 4 мас. %. Все компоненты, в частности их количество и содержание в них воды, а также способ их обработки для получения композиции, выбирают таким образом, что в композиции достигается желаемое содержание воды. Это может достигаться, в частности, путем увлажнения частиц или всех наполнителей водой, которое может производиться на отдельной стадии или быть частью способа изготовления, например, оно может производиться на стадии грануляции с использованием воды или гранулирующих жидкостей на водной основе. Кроме того, к изменению содержания воды в таблетках может приводить варьирование условий нанесения подболочки, либо оболочки (температуры и скорости подачи плёнкообразующего состава). Или, напротив, это может достигаться поддержанием заданного режима высушивания отдельных компонентов (их смесей) или ядер таблеток, таблеток с оболочками, пеллет в процессе производства (путём регулирования температуры и скорости потока осушающего воздуха).

В частности, способ получения лекарственной формы на основе заявленной фармацевтической композиции включает

(I) грануляцию смеси наполнителей с применением воды в качестве гранулирующей жидкости с получением гранулята,

(II) добавление гидразин сульфата, вспомогательных веществ, и возможно, фармацевтически приемлемой соли двухвалентного металла к грануляту с получением компрессионной смеси,

(III) прессование компрессионной смеси в желаемую лекарственную форму, и

(IV) возможно, нанесение оболочки.

Лекарственный препарат в форме таблетки может быть путем прямого таблетирования смеси фармацевтической субстанции со вспомогательными веществами либо таблетирования предварительно подготовленного гранулята.

Таблетки могут быть покрыты пленочной оболочкой из обычных материалов, используемых для покрытия, так, как описано в книге «Технология лекарств» под ред. проф. В.И Чуешова, МТК-Книга; Изд-во НФАУ, 2002. тт. 1, 2. Составы дня пленочного покрытия предпочтительно содержат следующие компоненты: полимер(ы), пластификатор(ы), краситель(и), замутнитель(и), наполнитель(и). Большая часть полимеров, используемых для создания пленочного покрытия, представляет собой производные целлюлозы, такие как целлюлозные эфиры, или акриловые полимеры и сополимеры.

Типичными эфирами целлюлозы являются гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, Подходящие акриловые полимеры включают синтетические полимеры с различными функциональными характеристиками. Они могут быть дополнительно модифицированы для усиления

набухания и проницаемости за счет дополнительного включения таких материалов, как водорастворимые эфиры целлюлозы и крахмалы, что нужно для обеспечения полной дезинтеграции пленки.

Покрытие может быть кислотоустойчивым для различных диапазонов pH, предпочтительно от 1 до 6.

Для нанесения оболочки может быть использовано стандартное оборудование, такое как аппараты для покрытия, такие как аппараты псевдооживленного слоя или стандартные ванны для покрытия.

Кроме того, в настоящем изобретении предложено применение твердой фармацевтической композиции согласно настоящему описанию для лечения пациента со злокачественной опухолью в качестве симптоматического средства (или, другими словами, средства для симптоматического лечения), замедляющего потерю веса, снижающего болевой синдром, уменьшающего чувство слабости, уменьшающего явление дыхательной недостаточности, улучшающего аппетит, повышающего двигательную активность, уменьшающего побочные явления химиотерапии у пациентов со злокачественными опухолями.

Композиция согласно изобретению содержит терапевтически эффективное количество гидразина сульфата и предназначена для лечения, включая симптоматическое лечение, пациентов со злокачественными опухолями с целью замедления потери веса, уменьшения болевого синдрома, уменьшения чувства слабости, уменьшения явлений дыхательной недостаточности, улучшения аппетита, повышения двигательной активности, улучшения физического, психического, социального, эмоционального статуса, снижения депрессии, улучшения настроения, улучшения эффективности химиотерапии, уменьшения побочных явлений химиотерапии у пациентов со злокачественными опухолями. Также, предложенная композиция может усиливать эффективность специфической противоопухолевой терапии, включая химиотерапию, направленной на замедление роста или на сокращения объема опухолевой ткани или распространения опухолевых клеток, которую проходит пациент со злокачественными опухолями.

Под симптоматическим лечением (симптоматической терапией) понимается лечение, направленное на предотвращение или устранение симптомов серьезного или опасного для жизни заболевания, например, такого как рак, побочных эффектов, вызванных лечением этого заболевания, например, химиотерапией, улучшение качества жизни, устранение или уменьшение психологических, социальных, эмоциональных проблем, связанных с заболеванием или его лечением. Симптоматическое лечение не оказывает целенаправленного воздействия на его основную причину или механизмы возникновения, или прогрессирование

заболевания. Синонимами понятия “симптоматическое лечение” являются также термины “паллиативное лечение” и “поддерживающее лечение”.

ПРИМЕРЫ

Далее настоящее изобретение будет проиллюстрировано с помощью примеров.

Было обнаружено, что предпочтительное содержание воды в такой композиции составляет от 1,0 до 9,0 мас.%, предпочтительно от 2 до 7 мас.%, более предпочтительно от 3 до 4 мас.%, при определении по Карлу Фишеру. Тест проводят в соответствии с Государственной фармакопеей РФ, ОФС «Определение воды», методы 1 или 2 или с Европейской фармакопеей 2.5.12, например, на кулонометрическом титраторе фирмы Mettler Toledo, модель С30.

Итоговая композиция не только обладала более высокой фармакологической активностью по сравнению с композицией, не содержащей фармацевтически приемлемых неорганических солей одно- и двухвалентных металлов, но и при их содержании в указанном количестве и указанном содержании воды в композиции во время хранения обладала устойчивостью к нежелательным превращениям гидразина сульфата в его неактивные соединения с органическими компонентами композиции в таблетках и капсулах или саше с пеллетами. В частности, при хранении покрытых кишечнорастворимой оболочкой таблеток, содержащих меньшее или большее количество воды, нежели указано в формуле изобретения, наблюдалось отверждение оболочки, сопровождавшееся значительным уменьшением высвобождения действующего вещества. Характеристикой степени высвобождения является показатель «Растворение», определяемый для кишечнорастворимых оболочек согласно Государственной фармакопее РФ XIV издания (ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм», методика 2, стадия 2, щелочная) в буферном растворе с рН 6,8 (см. таблицу). При длительном хранении значения показателей «Растворение» для серий таблеток и пеллет, содержащих меньше 1 % или больше 9 % воды, не удовлетворяли фармакопейным требованиям: не менее 70 % (Q) + 5 %.

Значения показателя «Растворения» в буферном растворе с рН 6,8, %

Содержание воды, %	Время хранения, год						
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0
<i>Таблетки с кишечнорастворимой оболочкой</i>							
0,5	90,1	81,4	76,6	77,0	75,4	73,3	74,0

Содержание воды, %	Время хранения, год						
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0
1,0	94,3	85,1	81,2	80,0	78,9	78,2	75,5
3,0	96,0	87,9	83,5	82,0	80,4	78,1	78,5
3,9	97,3	89,0	85,2	82,6	79,4	78,6	78,0
4,5	95,1	86,2	82,4	81,4	79,0	77,5	76,2
6,9	92,0	82,1	79,3	77,6	76,8	75,8	75,4
8,1	90,2	81,6	77,8	76,9	76,1	75,6	75,3
9,3	87,9	80,0	78,5	76,0	75,4	75,0	73,3
<i>Капсулы с пеллетами с кишечнорастворимой оболочкой</i>							
0,3	92,2	83,0	78,0	76,1	75,8	74,7	74,9
1,9	96,1	88,0	83,7	82,4	80,0	77,9	76,4
2,9	97,5	88,7	84,9	83,6	81,2	79,5	79,7
3,8	98,6	90,0	84,4	81,5	78,7	77,7	76,1
4,7	96,3	87,2	83,0	81,9	80,2	77,5	76,0
6,8	93,1	82,8	80,2	78,4	77,1	76,2	75,3
7,9	90,6	81,9	78,2	77,2	75,9	75,0	75,0
9,0	88,5	80,8	78,0	76,8	75,2	74,8	73,7
<i>Саше с пеллетами с кишечнорастворимой оболочкой</i>							
0,3	91,9	83,0	78,1	76,6	75,6	75,1	74,6
1,9	96,4	88,2	83,8	82,2	80,2	77,9	76,3
2,9	96,8	88,4	85,6	83,9	81,7	78,9	79,8
3,8	99,8	91,5	85,9	82,3	79,1	78,7	76,9
4,7	97,4	87,1	82,6	83,5	79,6	78,7	77,7
6,8	92,8	82,3	80,9	78,4	76,9	76,2	75,1
7,9	91,1	81,5	78,6	77,1	76,1	75,2	75,1
9,0	88,3	80,4	77,7	76,3	75,5	74,6	73,3

Как видно из таблицы, при хранении покрытых кишечнорастворимой пленочной оболочкой таблеток, содержащих меньшее или большее количество воды, нежели указано в формуле изобретения, наблюдалось отверждение таблеток, сопровождавшееся существенным замедлением поступления действующего вещества в среду растворения. К аналогичному явлению приводила и реакция гидразина сульфата с кишечнорастворимой оболочкой пеллет, содержащихся в капсулах или саше (см. таблицу). Если же использовали

обычные капсулы с немодифицированным высвобождением активного фармацевтического ингредиента, то взаимодействие гидразина сульфата с желатиновой оболочкой капсул приводило к потере формы последних с образованием отверстий и высыпанием наружу содержимого капсул.

Пример 1. Получение кристаллической формы I гидразина сульфата.

7,8 кг гидразина сульфата квалификации «ч» растворяют в 10 л воды очищенной в реакторе из инертного материала (эмаль, стекло) вместимостью 60-125 л при температуре 75–80 °С. Затем прибавляют 0,2 кг угля активированного и перемешивают при температуре 75–80 °С в течение 10–15 минут. Суспензию пропускают через обогреваемый мешочный фильтр, фильтр промывают 10 л горячей (80 °С) воды очищенной. Затем фильтрат и промывную воду объединяют, охлаждают в течение 1 ч до 10-15 °С и перемешивают при указанной температуре в течение 3–4 часов. Из полученной водной суспензии фильтрованием на нутч-фильтре или центрифугированием выделяют осадок фармакопейного сульфата гидразина и промывают их на фильтре 12 л холодной воды. Влажный осадок сушат в вакуум-сушильном шкафу при температуре 45-55 °С и остаточном давлении 5–10 мм рт.ст. в течение 2-3 часов. Выход сухого продукта около 7 кг (89 мас. %). Полученное белое кристаллическое вещество имеет температуру плавления от 248 до 253 °С (с разложением). По данным РФА полученное вещество содержит более 90 % кристаллической формы I гидразина сульфата и характеризуется набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48 – 6,113; 19,33 – 4,587; 21,56 – 4,118; 22,21 – 3,999; 23,66 – 3,757; 25,25 – 3,524; 27,50 – 3,241; 28,70 – 3,108; 29,14 – 3,062; 33,42 – 2,679; 35,60 – 2,520; 36,60 – 2,453; 45,03 – 2,011; 47,65 – 1,907; 51,93 – 1,760. Форма II присутствует в количестве не более 10 %.

Пример 2. Получение гидразина сульфата в виде смеси кристаллических форм I и II в соотношении 1:1.

7,8 кг гидразина сульфата квалификации ч растворяют в 10 л воды очищенной в реакторе из инертного материала (эмаль, стекло) вместимостью 60–125 л при температуре 75–80 °С. Затем прибавляют 0,2 кг угля активированного и перемешивают при температуре 75–80 °С в течение 10–15 минут. Суспензию пропускают через обогреваемый мешочный фильтр и медленно охлаждают без перемешивания, поддерживая скорость охлаждения не выше 0,01 °С/мин. Из полученной водной суспензии фильтрованием на нутч-фильтре или центрифугированием выделяют осадок сульфата гидразина, промывают его на фильтре 12 л холодной воды. Влажный осадок сушат в вакуум-сушильном шкафу при температуре 45-

55 °С и остаточном давлении 5–10 мм рт.ст. в течение 2-3 часов. Выход сухого продукта около 6,7 кг (89 мас. %). Полученное белое кристаллическое вещество имеет температуру плавления от 255 до 256 °С (с разложением). По данным РФА, это вещество представляет собой смесь форм I и II. В ее дифрактограмме присутствуют наборы углов дифракции (2 θ , град, $\pm 0,10$) и межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$), характерные как для формы I: 14,48 – 6,113; 19,33 – 4,587; 21,56 – 4,118; 22,21 – 3,999; 23,66 – 3,757; 25,25 – 3,524; 27,50 – 3,241; 28,70 – 3,108; 29,14 – 3,062; 33,42 – 2,679; 35,60 – 2,520; 36,60 – 2,453; 45,03 – 2,011; 47,65 – 1,907; 51,93 – 1,760, – так и для формы II: 14,83 – 5,968; 20,07 – 4,420; 21,19 – 4,189; 21,98 – 4,041; 24,15 – 3,682; 25,11 – 3,544; 25,39 – 3,505; 25,69 – 3,465; 28,16 – 3,166. По относительной интенсивности линий установлено, что соотношение форм близко к 1:1 (48 : 52)

Пример 3. Таблетки с пленочной кишечнорастворимой оболочкой, полученные методом прямого прессования, из гидразина сульфата в кристаллической форме I.

Состав фармацевтической композиции (на одну таблетку):

<i>Действующее вещество</i>	<i>Количество, мг</i>
Гидразина сульфат	60,0
<i>Вспомогательные вещества ядра</i>	
кальция гидрофосфат (USP)	304,0
повидон (ФСП 42-0345-4368-03, USP)	24,0
магния стеарат (ТУ 6-09-16-1533-90, USP)	4,0
кремния диоксид коллоидный (аэросил) (ГОСТ 14922-77, USP)	8,0
<i>Вспомогательные вещества подболочки</i>	
Опадрай,	6,0
в том числе: гипромеллоза (USP, Eur. Ph., JP) 84,1 %, триацетин (USP, Eur. Ph., JP) 8,4 %, тальк (USP, Eur. Ph., JP) 7,5 %	
<i>Вспомогательные вещества оболочки</i>	
Акрилиз,	12,7
в том числе: сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, 1:1 (USP-NF, Eur. Ph., JP) 66,0 %, тальк (USP, Eur. Ph., JP) 16,5 %, краситель железа оксид красный (железа[III] оксид) (E172) (USP, JP) 10,7 %, алюминиевый лак на основе красителя аллюра красный (E129) (JECFA) 2,3 %, титана диоксид (USP, Eur. Ph., JP) 1,3 %, кремния диоксид коллоидный (аэросил) (USP-NF, Eur. Ph., JP) 1,0 %, натрия гидрокарбонат (USP, Eur. Ph., JP) 1,0 %, алюминиевый лак на основе красителя индиго кармин (E132) (JECFA, JSFA, JP MO) 0,7 %, лаурилсульфат (USP-NF, Eur. Ph., JP) 0,5 %	
Триацетин (USP-NF, Eur. Ph., JP)	1,3

Основными стадиями получения фармацевтической композиции в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, являются: получение массы для таблетирования, таблетирование таблеток-ядер, получение таблеток, покрытых пленкообразующим составом.

В процессе приготовления массы для таблетирования происходят смешение и опудривание. В установку для смешивания сухих компонентов лекарственных форм с барабанным или биконусным смесителем загружали 17,3 кг гидразина сульфата (действующее вещество) и 87,109 кг кальция гидрофосфата безводного. Перемешивали 10 мин, добавляли 6,884 кг повидона и предварительно просеянные магния стеарат (1,147 кг) и кремния диоксид (2,294 кг). Перемешивали 20 мин, затем готовую массу для таблетирования (108,9 кг) из смесителя передавали для таблетирования.

Для таблетирования таблеток-ядер использовали таблетировочный пресс ротационного типа E-150 Plus-32EU-B. По окончании процесса таблетирования таблетки-ядра, удовлетворяющие требованиям спецификации, в количестве 107,5 кг передавали на стадию покрытия пленкообразующим составом.

Для формирования оболочки использовали высокоэффективную машину для нанесения пленочного покрытия (коутер) BGB-150 D. При двухстадийном нанесении пленкообразующей суспензии на водной основе образуется прочное кишечнорастворимое покрытие, состоящее из подоболочки (опадрай) и оболочки (акрилиз).

Для нанесения подоболочки использовали 11,5 % раствор опадрай (смесь 84,1 % гипромеллозы, 8,4 % триацетина и 7,5 % талька) в воде очищенной. При проведении технологического процесса нанесения пленки температура воздуха на входе в аппарат должна быть от 65 до 70 °С, на выходе от 57 до 62 °С. Время процесса 40-45 минут. Расход пленкообразующего состава постепенно увеличивали от 80 до 210 мл/мин. В ходе процесса отбирали пробы таблеток для оценки равномерности покрытия и однородности пленки.

Для нанесения оболочки использовали 20 % раствор акрилиза (66,0 % сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, 1:1, 16,5 % талька, 10,7 % железа(III) оксида, 2,3 % алюминиевого лака на основе красителя аллюр красный, 1,3 % титана диоксида, 1,0 % аэросила, 1,0 % натрия гидрокарбоната, 0,7 % алюминиевого лака на основе красителя индиго кармин, 0,5 % лаурилсульфата) в воде очищенной с добавлением 10% триацетина. При проведении технологического процесса нанесения пленки температура воздуха на входе в аппарат должна быть от 50 до 55 °С, на выходе от 47 до 52 °С. Расход пленкообразующего состава постепенно увеличивали от 80 до 210 мл/мин. В ходе процесса отбирали пробы таблеток для оценки равномерности покрытия и однородности пленки.

Кондиционные таблетки имеют круглую форму с двояковыпуклыми поверхностями с цельными краями, поверхность - гладкая, однородная, цвет таблетки, покрытой оболочкой –

красно-коричневый. На изломе белого цвета. Масса таблеток от 400 до 440 мг, высота таблетки ($4,2 \pm 0,4$) мм, диаметр - ($10,0 \pm 0,3$) мм.

Полученные таблетки, по данным физико-химических испытаний, содержали 59,7 мг сульфата гидразина и 3,6 % воды. Подлинность действующего вещества подтверждена качественными химическими реакциями с диметиламинобензальдегидом и раствором йода (гидразинная группа) и хлоридом бария (сульфат-ион). По данным РФА, в полученной смеси присутствует сульфат гидразина, содержащий более 90 % формы I с характерным набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48 – 6,113; 19,33 – 4,587; 21,56 – 4,118; 22,21 – 3,999; 25,25 – 3,524; 27,50 – 3,241; 28,70 – 3,108; 29,14 – 3,062; 33,42 – 2,679; 36,60 – 2,453; 47,65 – 1,907; 51,93 – 1,760.

Пример 4. Таблетки с пленочной кишечнорастворимой оболочкой, полученные методом грануляции, из гидразина сульфата в кристаллической форме I.

Состав фармацевтической композиции (на одну таблетку):

<i>Действующее вещество</i>	<i>Количество, мг</i>
Гидразина сульфат	60,0
<i>Вспомогательные вещества ядра</i>	
кальция гидрофосфат (USP)	304,0
повидон (ФСП 42-0345-4368-03, USP)	24,0
магния стеарат (ТУ 6-09-16-1533-90, USP)	4,0
кремния диоксид коллоидный (аэросил) (ГОСТ 14922-77, USP)	8,0
<i>Вспомогательные вещества оболочки</i>	
сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, 1:1 (USP-NF, Eur. Ph., JP)	13,00
Тальк (USP, Eur. Ph., JP)	3,30
Макрогол 400	1,30
Титана диоксид (USP, Eur. Ph., JP)	1,30
Краситель железа оксид красный (железа[III] оксид) (E172) (USP, JP)	0,65
Диметикон (USP, Eur. Ph., JP)	0,45

Технологический процесс получения таблеток сульфата гидразина методом влажной грануляции состоит из следующих стадий производства: получения массы для таблетирования, таблетирование таблеток-ядер, нанесение пленочного покрытия на таблетки-ядра.

В смеситель-гранулятор СМ-18 (горизонтальный аппарат с корытообразным корпусом и лопастной мешалкой) загружали предварительно просеянные сульфат гидразина (17,0 кг) и кальция гидрофосфат безводный (86,133 кг), перемешивали и равномерно в три приема добавляли воду очищенную (42 л). После каждой загрузки увлажнителя массу перемешивали 3–5 мин. Затем увлажненную таблеточную массу на калибраторе-грануляторе РМ-44 протирали через сетку с отверстиями диаметром $(5,0 \pm 0,5)$ мм. Влажный гранулят (143,793 кг) передавали на сушку и грануляцию.

Увлажненную таблеточную массу сушили около 120 мин в сушилке «кипящего» слоя типа WSG-120 при температуре воздуха от 40 до 45 °С. Затем сухую (около 2,0 % воды) таблеточную массу (107,571 кг) протирали через отверстия калибратора-гранулятора РМ-44 (диаметр отверстий сетки $(2,0 \pm 0,5)$ мм).

Сухой гранулят загружали установку для смешивания сухих компонентов лекарственных форм с барабанным или биконусным смесителем и опудривали смесью 1,133 кг магния стеарата и 2,267 кг кремния диоксида. Выход массы для таблетирования 110,483 кг, содержание влаги 3,4 %.

Для таблетирования таблеток-ядер использовали таблетировочный пресс ротационного типа RT-36. По окончании таблетирования таблетки-ядра, удовлетворяющие требованиям спецификации, в количестве 108,84 кг передавали на стадию покрытия пленкообразующим составом.

Процесс нанесения окрашенного раствора полиметакрилата на таблетки-ядра проводили в аппарате "кипящего" слоя STREA 60 Aeromatic. Таблетки-ядра интенсивно перемешивали азотом в течение 3 мин, затем добавляли 0,138 кг диметикона, перемешивали 3 мин и наносили пленку, распыляя предварительно приготовленный раствор полиметакрилата в смеси метилхлорида (110 л) и спирта этилового (102 л) с добавлением суспензии пигментов (0,954 кг талька, 0,376 кг титана диоксида, 0,188 кг железа оксида красного и 0,376 кг макрогола) в спирте этиловом (6,3 кг).

Процесс проводили в закрытом контуре циркуляции без подвода и отвода азота в течение 100 мин. Температура воздуха на входе в аппарат составляла от 60 до 62 °С, на выходе 40 – 46 °С. Расход пленкообразующего состава 240 до 260 мл/мин. В ходе покрытия таблеток-ядер отбирали пробы таблеток для оценки равномерности покрытия и однородности пленки. Затем таблетки подсушивали в течение 30 мин.

Полученные таблетки имеют форму, цвет и размеры, близкие описанным в примере 3.

Полученные таблетки (общая масса серии 113,072 кг), по данным физико-химических испытаний, содержат 60,6 мг сульфата гидразина и 3,5 % воды. Подлинность действующего вещества подтверждена качественными химическими реакциями с

диметиламинобензальдегидом и раствором йода (гидразинная группа) и хлоридом бария (сульфат-ион). По данным РФА, в полученной смеси присутствует сульфат гидразина, содержащий 91 % формы I с характерным набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48 – 6,113; 19,33 – 4,587; 21,56 – 4,118; 22,21 – 3,999; 23,66 – 3,757; 25,25 – 3,524; 27,50 – 3,241; 28,70 – 3,108; 29,14 – 3,062; 33,42 – 2,679; 35,60 – 2,520; 36,60 – 2,453; 45,03 – 2,011; 47,65 – 1,907; 51,93 – 1,760. Содержание формы II сульфата гидразина – около 9 %.

Пример 5. Таблетки с пленочной кишечнорастворимой оболочкой, полученные методом грануляции, из гидразина сульфата в кристаллической форме I.

Получены аналогично примеру 4 с теми отличиями, что увлажненную таблеточную массу сушили около 60 мин в сушилке «кипящего» слоя при температуре воздуха около 40 °С, а процесс покрытия оболочкой так же проводили в течение 60 мин.

Полученные таблетки имеют форму, цвет и размеры, близкие описанным в примере 3, по данным физико-химических испытаний, содержат 61,4 мг сульфата гидразина и 6,8 % воды. По данным РФА, в полученной смеси присутствует сульфат гидразина, содержащий 91 % формы I с характерным набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48 – 6,113; 19,33 – 4,587; 21,56 – 4,118; 22,21 – 3,999; 23,66 – 3,757; 25,25 – 3,524; 27,50 – 3,241; 28,70 – 3,108; 29,14 – 3,062; 33,42 – 2,679; 35,60 – 2,520; 36,60 – 2,453; 45,03 – 2,011; 47,65 – 1,907; 51,93 – 1,760. Содержание формы II сульфата гидразина – около 9 %.

Пример 6. Таблетки с пленочной кишечнорастворимой оболочкой, полученные методом грануляции, из гидразина сульфата в кристаллической форме I.

Получены аналогично примеру 4 с тем отличием, что в качестве сырья использован кальция гидрофосфат дигидрат (108,939 кг). Полученные таблетки (113,562 кг), по данным физико-химических испытаний, содержат 61,2 мг сульфата гидразина и 3,8 % воды. Подлинность действующего вещества подтверждена качественными химическими реакциями с диметиламинобензальдегидом и раствором йода (гидразинная группа) и хлоридом бария (сульфат-ион). По данным РФА, в полученной смеси присутствует сульфат гидразина, содержащий 92 % формы I с характерным набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48 – 6,113; 19,33 – 4,587; 21,56 – 4,118; 22,21 – 3,999; 23,66 – 3,757; 25,25 – 3,524; 27,50 – 3,241; 28,70 – 3,108; 29,14 – 3,062; 33,42 – 2,679; 35,60 – 2,520; 36,60 – 2,453; 45,03 – 2,011; 47,65 – 1,907; 51,93 – 1,760. Содержание формы II сульфата гидразина – около 8 %.

Пример 7. Капсулы с порошком, содержащим гидразина сульфат в кристаллической форме I.

Состав фармацевтической композиции (на одну капсулу):

<i>Действующее вещество</i>	<i>Количество, мг</i>
Гидразина сульфат	60,0
<i>Вспомогательные вещества капсульной смеси</i>	
кальция гидрофосфат (USP)	100,0
повидон (ФСП 42-0345-4368-03, USP)	17,0
кремния диоксид коллоидный (аэросил) (ГОСТ 14922-77, USP)	1,7
магния стеарат (ТУ 6-09-16-1533-90, USP)	1,3

Основными стадиями получения фармацевтической композиции в форме капсул являются: приготовление увлажнителя, получение и сушка гранулята, опудривание гранул, наполнение капсул.

В качестве увлажнителя использовали 10 % водный раствор повидона (5,2 кг повидона, 5,2 кг увлажнителя).

Получение массы для капсулирования производили на сушилке-грануляторе с псевдооживленным слоем типа FBE PRO 60. В сушилку-гранулятор загружали просеянное сырье: 8,72 кг гидразина сульфата (форма I) и 14,39 кг кальция гидрофосфата безводного. Ингредиенты перемешивали при нагревании, и по достижении температуры в слое продукта от 25 до 35 °С начинали подачу увлажнителя. По окончании орошения переходили на режим сушки при температуре продукта от 25 до 35 °С. Сушку заканчивали при получении гранулята с массовой долей остаточной влаги не более 4 %.

Процесс опудривания осуществляли в том же аппарате. В сушилку-гранулятор добавляли 0,52 кг аэросила и 0,34 кг магния стеарат и перемешивали 2-3 мин.

Массу для наполнения капсул выгружали в сборник, взвешивали и отбирали пробу массы для содержания гидразина сульфата (от 56 до 65 мг в расчете на среднюю массу содержимого капсулы). Выход на стадии составил 96,6 % (25,28 кг).

Массу для наполнения капсул передавали на стадию капсулирования. Для наполнения и закрытия капсул использовали автоматическую машину модели Romaco Masofag CD-25 или аналогичную. Капсульную массу фасовали в твердые желатиновые капсулы № 2. Выход на стадии 96,5 % (24,38 кг). По данным физико-химических испытаний, капсулы содержат 61,9 мг сульфата гидразина и 3,7 % воды. В процессе производства капсул действующее вещество не претерпевает изменений и, по данным РФА, присутствует в

капсулах в виде гидразина сульфата, содержащего более 90 % формы I с характерным набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48 – 6,113; 19,33 – 4,587; 21,56 – 4,118; 22,21 – 3,999; 25,25 – 3,524; 27,50 – 3,241; 28,70 – 3,108; 29,14 – 3,062; 33,42 – 2,679; 36,60 – 2,453; 47,65 – 1,907; 51,93 – 1,760.

Пример 8. Капсулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, с порошком, содержащим гидразина сульфат в кристаллической форме I.

Получены аналогично примеру 7, но вместо безводного кальция гидрофосфата в качестве сырья использован кальция гидрофосфат дигидрат. Получение гранулята и его сушку проводили в аппарате псевдооживленного слоя Midi-Glatt.

Кроме того, вместо обычных твердых желатиновых капсул использовали кишечнорастворимые капсулы VCAPS® ENTERIC производства фирмы Capsugel. Для наполнения и закрытия капсул № 2 использовали ручную капсулозаполняющую машину ИТА-05.

Полученные капсулы (415 г, 95,7 %), по данным испытаний, содержат 61,0 мг сульфата гидразина и 3,5 % воды. Подлинность действующего вещества подтверждена качественными химическими реакциями с диметиламинобензальдегидом и раствором йода (гидразинная группа) и хлоридом бария (сульфат-ион). В процессе производства капсул действующее вещество не претерпевает изменений и, по данным РФА, присутствует в капсулах в виде гидразина сульфата, содержащего более 90 % формы I с характерным набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48 – 6,113; 19,33 – 4,587; 21,56 – 4,118; 22,21 – 3,999; 25,25 – 3,524; 27,50 – 3,241; 28,70 – 3,108; 29,14 – 3,062; 33,42 – 2,679; 36,60 – 2,453; 47,65 – 1,907; 51,93 – 1,760.

Пример 9. Капсулы с пеллетами с кишечнорастворимой оболочкой, содержащие гидразина сульфат в кристаллической форме I.

Состав фармацевтической композиции (на одну капсулу):

<i>Действующее вещество (в ядре пеллет)</i>	<i>Количество, мг</i>
Гидразина сульфат	60,0
<i>Вспомогательные вещества ядра пеллет</i>	
кальция гидрофосфат	81,0
натрия карбонат	12,7

повидон К-30	1,8
магния стеарат	1,3
<i>Вспомогательные вещества оболочки пеллет</i>	
гипромеллозы фталат	42,0
гипромеллоза	33,0
титана диоксид	13,5
тальк	11,7
цетиловый спирт	3,8

Основными стадиями получения фармацевтической композиции в форме капсул, заполненных пеллетами, являются: приготовление микрогранул (пеллет) путем влажной грануляции, нанесение на пеллеты пленочной оболочки с сушкой в псевдооживленном слое, заполнение капсул.

Смесь порошкообразных гидразина сульфата (форма I) (60 г), кальция гидрофосфата безводного (81 г), натрия карбоната (12,7 г) и магния стеарата (1,3 г) в аппарате псевдооживленного слоя Midi-Glatt при постоянном перемешивании увлажняли 10% раствором повидона К-30 (18 г), а затем сушили при температуре входящего воздуха 55-60 °С до содержания воды не более 4 %. Гранулы, полученные при данной температуре, отличались относительно гладкой поверхностью и хорошей сыпучестью.

На полученные гранулы (пеллеты) путем распыления наносили пленкообразующую суспензию смеси 42 г гипромеллозы фталата, 33 г гипромеллозы, 12,5 г титана диоксида, 11,7 г талька и 3,8 г цетилового спирта в 0,3 л воды очищенной и сушили при температуре входящего воздуха 55-60 °С. После просеивания выход пеллет, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, составил 254 г (97,4 %).

Пеллеты передавали на стадию капсулирования. Для наполнения и закрытия капсул использовали ручную капсулозаполняющую машину ПА-05. Пеллеты фасовали в твердые желатиновые капсулы № 2. Выход на стадии 95,2 % (242 г). По данным физико-химических испытаний, капсулы содержат 61,9 мг сульфата гидразина и 2,9 % воды.

Пример 10. Капсулы с пеллетами с кишечнорастворимой оболочкой, содержащие гидразина сульфат в виде смеси кристаллических форм I и II (1:1).

Получены аналогично примеру 9, но для изготовления пеллет вместо гидразина сульфата в виде кристаллической формы I использовали то же количество гидразина сульфата в виде смеси кристаллических форм I и II в соотношении 1:1, полученную как описано в примере 2.

Содержимое капсул, по данным испытаний, включает 61,3 мг сульфата гидразина и 3,2 % воды. Подлинность действующего вещества подтверждена качественными химическими реакциями с диметиламинобензальдегидом и раствором йода (гидразинная группа) и хлоридом бария (сульфат-ион).

Пример 11. Капсулы с пеллетами с кишечнорастворимой оболочкой, содержащие гидразина сульфат в виде смеси кристаллических форм I и II (1:1) и дигидрат гидрофосфата кальция.

Получены аналогично примеру 9, но вместо 81 г кальция гидрофосфата безводного в пеллеты вводили 102 г кальция гидрофосфата дигидрата. Полученные капсулы, по данным испытаний, содержат 62,2 мг сульфата гидразина и 3,5 % воды. Подлинность действующего вещества подтверждена качественными химическими реакциями с диметиламинобензальдегидом и раствором йода (гидразинная группа) и хлоридом бария (сульфат-ион).

Пример 12. Саше с пеллетами с кишечнорастворимой оболочкой, содержащие гидразина сульфат в кристаллической форме I.

Пеллеты получены аналогично примеру 9. Для получения готовой лекарственной формы использовали машину для упаковки порошков в пакеты FPP-2A, на которой происходила фасовка пеллет и их упаковка в пакеты типа саше, формируемые из термосвариваемой светонепроницаемой полимерной пленки. Выход пеллет в саше 95,0 % (230 г). По данным физико-химических испытаний саше содержат 63,3 мг сульфата гидразина и 2,9 % воды.

Пример 13. Саше с пеллетами с кишечнорастворимой оболочкой, содержащие гидразина сульфат в виде смеси кристаллических форм I и II (1:1).

Пеллеты получены аналогично примеру 10, саше заполняли как в примере 12. По данным анализа содержат 63,5 мг сульфата гидразина и 3,2 % воды.

Пример 14. Саше с пеллетами с кишечнорастворимой оболочкой, содержащие гидразина сульфат в виде смеси кристаллических форм I и II (1:1) и дигидрат гидрофосфата кальция.

Пеллеты получены аналогично примеру 11, саше заполняли как в примере 12. Полученные саше, по данным испытаний, содержат 62,2 мг сульфата гидразина и 3,5 % воды.

Пример 15. Фармакологическая активность варианта композиции по изобретению.

Фармакологическая активность композиции по изобретению, содержащая гидразин сульфат (ГС) и неорганическую соль двухвалентного металла (НСДМ).

Эксперименты проводились на 40 крысах-самцах Вистар массой 180– 250 г, которым подкожно прививали карциносаркому Walker-256 в виде суспензии клеток (1 млн клеток в 0,2 мл изотонического раствора хлорида натрия). На третий день после инокуляции клеток опухоли, животные были разделены на 4 равные группы: (1) группа животных, получавших композицию по изобретению, приготовленную так как это описано в Примере 9), и содержащую ГС и НСДМ («опыт 1»); (2) группа животных, получавших аналогичную композицию, но содержащую только ГС в том же количестве («опыт 2»); (3) группа животных, получавших аналогичную композицию, но содержащую только НСДМ в том же количестве («опыт 3»); (4) группа животных, получавших аналогичную композицию, но не содержащую ни ГС, ни НСДМ, («контроль» - носитель). Все композиции вводили в виде взвеси в изотоническом растворе хлорида натрия внутривенно через канюлю, начиная с 3-го дня после перевивки опухоли, ежедневно. Взвесь готовилась прямо перед введением животным. Композиция по изобретению вводилась в дозе 40 мг/кг в расчете на ГС однократно ежедневно. Объемы вводимых композиций подбирали таким образом, чтобы животные соответствующих групп получали одинаковые дозы ГС и НСДМ, соответственно, для последующего корректного сравнения эффектов. Через 10 дней после начала лечения половину животных каждой группы эвтаназировали, опухоль выделяли и определяли ее массу для каждого животного. Вычисляли среднюю массу для каждой группы (М). Определяли индекс торможения роста опухоли (ТРО, %) для групп 1-3 по формуле:

$$\text{ТРО, \%} = [(M_{\text{«контроля»}} - M_{\text{«опыта»}}) / M_{\text{«контроля»}}] \times 100 \text{ \%}.$$

Результат округляли до целых. Вторую половину животных-опухоленосителей оценивали на предмет продолжительности жизни. Полученные результаты округляли до целых. Результаты представлены в следующей таблице:

Группа	Индекс ТРО, %	Средняя продолжительность жизни, дни
1) ГС и НСДМ («опыт 1»)	89	38
2) ГС («опыт 2»)	68	28
3) НСДМ («опыт 3»)	0	20
4) «контроль»	-	21

Как видно из представленных данных, вариант композиции по изобретению (содержащий комбинацию гидразин сульфата и неорганической соли двухвалентного металла), проявил большую фармакологическую активность у млекопитающих с опухолями, чем композиции, содержащие гидразин сульфат или неорганическую соль двухвалентного металла по отдельности. При этом композиция, содержащая неорганическую соль двухвалентного металла (без ГС) ожидаемо не проявила никакой активности. Такая же закономерность наблюдалась в отношении способности композиций подавлять ацетилирующую способность крови животных-опухоленосителей.

Пример 16. Изменения при хранении фармакологической активности композиции по изобретению, содержащей гидразин сульфат (ГС), неорганическую соль металла, и воду в определенном количестве.

В опытах использовались композиции, приготовленные так, как это описано в примере 9: pellets (микрогранулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой) с различным содержанием воды (от 2,9 до 6,8 %). В качестве композиции сравнения использовалась сухая механическая смесь тех же компонентов, но без использования неорганической соли металла и с содержанием воды 1,8 %. Композиции были испытаны сразу после приготовления и, затем хранились в одинаковых условиях при 55 °С, в течение 60 сут, после чего были испытаны повторно. Испытания проводили так, как это описано в Примере 15. Определялось соотношение активности композиций, определяемое по индексу торможения роста опухоли (ТРО) через 10 дней после начала лечения. Контрольные животные-опухоленосители получали только наполнители в виде взвеси в физрастворе.

Результаты представлены в следующей таблице:

Наименование фармацевтической композиции	Индекс ТРО, %	
	После изготовления	После хранения
Композиция с содержанием воды 2,9 %	80	70
Композиция по изобретению с содержанием воды 3,8 %	86	88
Композиция по изобретению с содержанием воды 4,7 %	88	86
Композиция с содержанием воды 6,8 %	84	85

Композиция сравнения	80	64
----------------------	----	----

Пример 17. Таблетки с пленочной кишечнорастворимой оболочкой, полученные методом прямого прессования, из гидразина сульфата в кристаллической форме I.

Состав фармацевтической композиции (на одну таблетку):

<i>Действующее вещество</i>	<i>Количество, мг</i>
Гидразина сульфат	60,0
<i>Вспомогательные вещества ядра</i>	
кальция карбонат (USP)	304,0
повидон (ФСП 42-0345-4368-03, USP)	24,0
магния стеарат (ТУ 6-09-16-1533-90, USP)	4,0
кремния диоксид коллоидный (аэросил) (ГОСТ 14922-77, USP)	8,0
<i>Вспомогательные вещества подболочки</i>	
Опадрай,	6,0
в том числе: гипромеллоза (USP, Eur. Ph., JP) 84,1 %, триацетин (USP, Eur. Ph., JP) 8,4 %, тальк (USP, Eur. Ph., JP) 7,5 %	
<i>Вспомогательные вещества оболочки</i>	
Акрилиз,	12,7
в том числе: сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, 1:1 (USP-NF, Eur. Ph., JP) 66,0 %, тальк (USP, Eur. Ph., JP) 16,5 %, краситель железа оксид красный (железа[III] оксид) (E172) (USP, JP) 10,7 %, алюминиевый лак на основе красителя аллюра красный (E129) (JECFA) 2,3 %, титана диоксид (USP, Eur. Ph., JP) 1,3 %, кремния диоксид коллоидный (аэросил) (USP-NF, Eur. Ph., JP) 1,0 %, натрия гидрокарбонат (USP, Eur. Ph., JP) 1,0 %, алюминиевый лак на основе красителя индиго кармин (E132) (JECFA, JSFA, JP MO) 0,7 %, лаурилсульфат (USP-NF, Eur. Ph., JP) 0,5 %	
Триацетин (USP-NF, Eur. Ph., JP)	1,3

Основными стадиями получения фармацевтической композиции в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, являются: получение массы для таблетирования, таблетирование таблеток-ядер, получение таблеток, покрытых пленкообразующим составом.

В процессе приготовления массы для таблетирования происходят смешение и опудривание. В установку для смешивания сухих компонентов лекарственных форм с барабанным или биконусным смесителем загружали 17,3 кг гидразина сульфата (действующее вещество) и 87,401 кг кальция карбоната. Перемешивали 10 мин, добавляли 6,884 кг повидона и предварительно просеянные магния стеарат (1,147 кг) и кремния диоксид (2,294 кг). Перемешивали 20 мин, затем готовую массу для таблетирования (108,9 кг) из смесителя передавали для таблетирования.

Для таблетирования таблеток-ядер использовали таблетировочный пресс ротационного типа E-150 Plus-32EU-B. По окончании процесса таблетирования таблетки-ядра, удовлетворяющие требованиям спецификации, в количестве 107,7 кг передавали на стадию покрытия пленкообразующим составом.

Для формирования оболочки использовали высокоэффективную машину для нанесения пленочного покрытия (коутер) BGB-150 D. При двухстадийном нанесении пленкообразующей суспензии на водной основе образуется прочное кишечнорастворимое покрытие, состоящее из подоболочки (опадрай) и оболочки (акрилиз).

Для нанесения подоболочки использовали 11,5 % раствор опадрай (смесь 84,1 % гипромеллозы, 8,4 % триацетина и 7,5 % талька) в воде очищенной. При проведении технологического процесса нанесения пленки температура воздуха на входе в аппарат должна быть от 65 до 70 °С, на выходе от 57 до 62 °С. Время процесса 40-45 минут. Расход пленкообразующего состава постепенно увеличивали от 80 до 210 мл/мин. В ходе процесса отбирали пробы таблеток для оценки равномерности покрытия и однородности пленки.

Для нанесения оболочки использовали 20 % раствор акрилиза (66,0 % сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата, 1:1, 16,5 % талька, 10,7 % железа(III) оксида, 2,3 % алюминиевого лака на основе красителя аллюр красный, 1,3 % титана диоксида, 1,0 % аэросила, 1,0 % натрия гидрокарбоната, 0,7 % алюминиевого лака на основе красителя индиго кармин, 0,5 % лаурилсульфата) в воде очищенной с добавлением 10% триацетина. При проведении технологического процесса нанесения пленки температура воздуха на входе в аппарат должна быть от 50 до 55 °С, на выходе от 47 до 52 °С. Расход пленкообразующего состава постепенно увеличивали от 80 до 210 мл/мин. В ходе процесса отбирали пробы таблеток для оценки равномерности покрытия и однородности пленки.

Кондиционные таблетки имели круглую форму с цельными краями, поверхность двояковыпуклая, гладкая, однородная, цвет таблетки, покрытой оболочкой – красно-коричневый. На изломе белого цвета. Масса таблеток от 400 до 440 мг, высота таблетки ($4,2 \pm 0,4$) мм, диаметр таблетки ($10,0 \pm 0,3$) мм.

Полученные таблетки, по данным физико-химических испытаний, содержали 59,9 мг сульфата гидразина и 3,5 % воды. Подлинность действующего вещества подтверждена качественными химическими реакциями с диметиламинобензальдегидом и раствором йода (гидразинная группа) и хлоридом бария (сульфат-ион). По данным РФА, в полученной смеси присутствует сульфат гидразина, содержащий более 90 % формы I с характерным набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48 – 6,113; 19,33 – 4,587; 21,56 – 4,118; 22,21 – 3,999; 25,25 – 3,524; 27,50 – 3,241; 28,70 – 3,108; 29,14 – 3,062; 33,42 – 2,679; 36,60 – 2,453; 47,65 – 1,907; 51,93 – 1,760.

Пример 18. Таблетки с пленочной кишечнорастворимой оболочкой, полученные методом грануляции, и содержащие гидразина сульфат в кристаллической форме I.

Состав фармацевтической композиции (на одну таблетку):

<i>Действующее вещество</i>	<i>Количество, мг</i>
Гидразина сульфат	60,0
<i>Вспомогательные вещества ядра</i>	
кальция карбонат (USP)	304,0
повидон (ФСП 42-0345-4368-03, USP)	24,0
магния стеарат (ТУ 6-09-16-1533-90, USP)	4,0
кремния диоксид коллоидный (аэросил) (ГОСТ 14922-77, USP)	8,0
<i>Вспомогательные вещества оболочки</i>	
сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, 1:1 (USP-NF, Eur. Ph., JP)	13,00
Тальк (USP, Eur. Ph., JP)	3,30
Макрогол 400	1,30
Титана диоксид (USP, Eur. Ph., JP)	1,30
Краситель железа оксид красный (железа[III] оксид) (E172) (USP, JP)	0,65
Диметикон (USP, Eur. Ph., JP)	0,45

Технологический процесс получения таблеток сульфата гидразина методом влажной грануляции состоит из следующих стадий производства: получения массы для таблетирования, таблетирование таблеток-ядер, нанесение пленочного покрытия на таблетки-ядра.

В смеситель-гранулятор СМ-18 (горизонтальный аппарат с корытообразным корпусом и лопастной мешалкой) загружали предварительно просеянные сульфат гидразина (17,0 кг) и кальция карбонат (86,093 кг), перемешивали и равномерно в три приема добавляли воду очищенную (42 л). После каждой загрузки увлажнителя массу перемешивали 3–5 мин. Затем увлажненную таблеточную массу на калибраторе-грануляторе РМ-44 протирали через сетку с отверстиями диаметром $(5,0 \pm 0,5)$ мм. Влажный гранулят (143,751 кг) передавали на сушку и грануляцию.

Увлажненную таблеточную массу сушили около 120 мин в сушилке «кипящего» слоя WSG-120 при температуре воздуха от 40 до 45 °С. Затем сухую (около 2,0 % воды)

таблеточную массу (107,548 кг) протирали через сетку калибратора-гранулятора РМ-44 с диаметром отверстий ($2,0 \pm 0,5$) мм.

Сухой гранулят загружали установку для смешивания сухих компонентов лекарственных форм с барабанным или биконусным смесителем и опудривали смесью 1,133 кг магния стеарата и 2,267 кг кремния диоксида. Выход массы для таблетирования 110,461 кг, содержание влаги 3,2 %.

Для таблетирования таблеток-ядер использовали ротационный таблетировочный пресс RT-36. По окончании таблетирования таблетки-ядра, удовлетворяющие требованиям спецификации, в количестве 108,45 кг передавали на стадию покрытия пленкообразующим составом.

Процесс нанесения окрашенного раствора полиметакрилата на таблетки-ядра проводили в аппарате "кипящего" слоя STREA 60 Aeromatic. Таблетки-ядра интенсивно перемешивали азотом в течение 3 мин, затем добавляли 0,138 кг диметикона, перемешивали 3 мин и наносили пленку, распыляя предварительно приготовленный раствор полиметакрилата в смеси метилхлорида (110 л) и спирта этилового (102 л) с добавлением суспензии пигментов (0,954 кг талька, 0,376 кг титана диоксида, 0,188 кг железа оксида красного и 0,376 кг макрогола) в спирте этиловом (6,3 кг).

Процесс проводили в закрытом контуре циркуляции без подвода и отвода азота в течение 100 мин. Температура воздуха на входе в аппарат составляла от 60 до 62 °С, на выходе 40 – 46 °С. Расход пленкообразующего состава от 240 до 260 мл/мин. В ходе покрытия таблеток-ядер отбирали пробы таблеток для оценки равномерности покрытия и однородности пленки. Затем таблетки подсушивали в течение 30 мин.

Полученные таблетки имеют круглую форму с цельными краями, поверхность двояковыпуклая, гладкая, однородная, цвет таблетки, покрытой оболочкой – красно-коричневый. На изломе белого цвета. Масса таблеток – от 400 до 440 мг, высота таблетки ($4,2 \pm 0,4$) мм, диаметр таблетки ($10,0 \pm 0,3$) мм.

Полученные таблетки (общая масса серии 112,945 кг), по данным физико-химических испытаний, содержат 60,8 мг сульфата гидразина и 3,4 % воды. Подлинность действующего вещества подтверждена качественными химическими реакциями с диметиламинобензальдегидом и раствором йода (гидразиновая группа) и хлоридом бария (сульфат-ион). По данным РФА, в полученной смеси присутствует сульфат гидразина, содержащий почти 91 % (90,9 %) формы I с характерным набором углов дифракции (2θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48 – 6,113; 19,33 – 4,587; 21,56 – 4,118; 22,21 – 3,999; 23,66 – 3,757; 25,25 – 3,524; 27,50 – 3,241; 28,70 –

3,108; 29,14 – 3,062; 33,42 – 2,679; 35,60 – 2,520; 36,60 – 2,453; 45,03 – 2,011; 47,65 – 1,907; 51,93 – 1,760. Содержание формы II сульфата гидразина – около 9 %.

Пример 19. Таблетки с пленочной кишечнорастворимой оболочкой, полученные методом грануляции, и содержащие гидразин сульфат в кристаллической форме I.

Получены аналогично примеру 18 с тем отличием, что в качестве сырья использован натрия хлорид (108,901 кг). Полученные таблетки (113,540 кг), по данным физико-химических испытаний, содержат 61,4 мг сульфата гидразина и 3,7 % воды. Подлинность действующего вещества подтверждена качественными химическими реакциями с диметиламинобензальдегидом и раствором йода (гидразинная группа) и хлоридом бария (сульфат-ион). По данным РФА, в полученной смеси присутствует сульфат гидразина, содержащий 91,5 % формы I с характерным набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48 – 6,113; 19,33 – 4,587; 21,56 – 4,118; 22,21 – 3,999; 23,66 – 3,757; 25,25 – 3,524; 27,50 – 3,241; 28,70 – 3,108; 29,14 – 3,062; 33,42 – 2,679; 35,60 – 2,520; 36,60 – 2,453; 45,03 – 2,011; 47,65 – 1,907; 51,93 – 1,760. Содержание формы II сульфата гидразина – около 8 %.

Пример 20. Капсулы с порошком, содержащим гидразина сульфат в кристаллической форме I.

Состав фармацевтической композиции (на одну капсулу):

<i>Действующее вещество</i>	<i>Количество, мг</i>
Гидразина сульфат	60,0
<i>Вспомогательные вещества капсульной смеси</i>	
кальция карбонат (USP)	100,0
повидон (ФСП 42-0345-4368-03, USP)	17,0
кремния диоксид коллоидный (аэросил) (ГОСТ 14922-77, USP)	1,7
магния стеарат (ТУ 6-09-16-1533-90, USP)	1,3

Основными стадиями получения фармацевтической композиции в форме капсул являются: приготовление увлажнителя, получение и сушка гранулята, опудривание гранул, наполнение капсул.

В качестве увлажнителя использовали 10 % водный раствор повидона (5,2 кг повидона, 46,8 кг воды очищенной).

Получение массы для капсулирования производили на сушилке-грануляторе с псевдооживленным слоем FBE PRO 60. В сушилку-гранулятор загружали отвешенное

просеянное сырье (8,70 кг гидразина сульфата и 14,30 кг кальция карбоната). Ингредиенты перемешивали при нагревании, и по достижении температуры 25–27 °С в слое продукта начинали подачу увлажнителя. По окончании орошения переходили на режим сушки при температуре продукта от 30 до 35 °С. Сушку заканчивали при получении гранулята с массовой долей остаточной влаги не более 4 %.

Процесс опудривания осуществляли в том же аппарате. В сушилку-гранулятор добавляли 0,52 кг аэросила и 0,34 кг магния стеарата и перемешивали 2-3 мин.

Массу для наполнения капсул выгружали в сборник, взвешивали и отбирали пробу массы для определения гидразина сульфата. Выход на стадии составил 95,5 % (25,02 кг).

Массу для наполнения капсул передавали на стадию капсулирования. Для наполнения и закрытия капсул использовали автоматическую машину Romaco Masofar CD-25 или аналогичную. Капсульную массу фасовали в твердые желатиновые капсулы № 2. Выход на стадии 96,8 % (24,45 кг). По данным физико-химических испытаний, капсулы содержат 61,4 мг сульфата гидразина и 3,5 % воды. В процессе производства капсул действующее вещество не претерпевает изменений и, по данным РФА, присутствует в капсулах в виде гидразина сульфата, содержащего более 91 % формы I с характерным набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48 – 6,113; 19,33 – 4,587; 21,56 – 4,118; 22,21 – 3,999; 25,25 – 3,524; 27,50 – 3,241; 28,70 – 3,108; 29,14 – 3,062; 33,42 – 2,679; 36,60 – 2,453; 47,65 – 1,907; 51,93 – 1,760.

Пример 21. Капсулы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, с порошком, содержащим гидразина сульфат в кристаллической форме I.

Получены аналогично примеру 20, но вместо кальция карбоната в качестве сырья использован магния карбонат. Получение гранулята и его сушку проводили в аппарате псевдооживленного слоя Midi-Glatt.

Кроме того, вместо обычных твердых желатиновых капсул использовали кишечнорастворимые капсулы VCAPS® ENTERIC производства фирмы Capsugel. Для наполнения и закрытия капсул № 2 использовали ручную капсулозаполняющую машину ITA-05.

Полученные капсулы (416 г, 96,3 %), по данным испытаний, содержат 60,9 мг сульфата гидразина и 3,6 % воды. Подлинность действующего вещества подтверждена качественными химическими реакциями с диметиламинобензальдегидом и раствором йода (гидразинная группа) и хлоридом бария (сульфат-ион). В процессе производства капсул действующее вещество не претерпевает изменений и, по данным РФА, присутствует в

капсулах в виде гидразина сульфата, содержащего более 90 % формы I с характерным набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48 – 6,113; 19,33 – 4,587; 21,56 – 4,118; 22,21 – 3,999; 25,25 – 3,524; 27,50 – 3,241; 28,70 – 3,108; 29,14 – 3,062; 33,42 – 2,679; 36,60 – 2,453; 47,65 – 1,907; 51,93 – 1,760.

Пример 22. Капсулы с пеллетами с кишечнорастворимой оболочкой, содержащие гидразина сульфат в кристаллической форме I.

Состав фармацевтической композиции (на одну капсулу):

<i>Действующее вещество (в ядре пеллет)</i>	<i>Количество, мг</i>
Гидразина сульфат в кристаллической форме I.	60,0
<i>Вспомогательные вещества ядра пеллет</i>	
кальция карбонат	93,0
повидон К-30	2,0
магния стеарат	1,5
<i>Вспомогательные вещества оболочки пеллет</i>	
гипромеллозы фталат	42,0
гипромеллоза	33,0
титана диоксид	13,5
тальк	11,7
цетиловый спирт	3,8

Основными стадиями получения фармацевтической композиции в форме капсул, заполненных пеллетами, являются: приготовление микрогранул (пеллет) путем влажной грануляции, нанесение на пелетты пленочной кишечнорастворимой оболочки с сушкой в псевдооживленном слое, заполнение капсул.

Смесь порошкообразных гидразина сульфата в кристаллической форме I (60 г), кальция карбоната (93 г) и магния стеарата (1,5 г) в аппарате псевдооживленного слоя Midi-Glatt или аналогичном при постоянном перемешивании увлажняли 10 % раствором повидона К-30 (20 г повидона и 180 г воды), а затем сушили при температуре входящего воздуха 55-60 °С. Гранулы, полученные при данной температуре, отличались относительно гладкой поверхностью и хорошей сыпучестью.

На полученные гранулы путем распыления наносили пленкообразующую суспензию смеси 42 г гипромеллозы фталата, 33 г гипромеллозы, 12,5 г титана диоксида, 11,7 г талька и 3,8 г цетилового спирта в 0,3 л воды очищенной и сушили при температуре входящего

воздуха 55-60 °С. После просеивания выход пеллет, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, составил 255 г (97,9 %).

Пеллеты передавали на стадию капсулирования. Для наполнения и закрытия капсул использовали ручную капсулозаполняющую машину ИТА-05 или аналогичную. Пеллеты фасовали в твердые желатиновые капсулы № 2. Выход на стадии 95,0 % (241 г). По данным физико-химических испытаний, капсулы содержат 62,0 мг сульфата гидразина и 3,1 % воды. В процессе производства капсул действующее вещество не претерпевает изменений и, по данным РФА, присутствует в капсулах в виде гидразина сульфата, содержащего более 90 % формы I с характерным набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48 – 6,113; 19,33 – 4,587; 21,56 – 4,118; 22,21 – 3,999; 25,25 – 3,524; 27,50 – 3,241; 28,70 – 3,108; 29,14 – 3,062; 33,42 – 2,679; 36,60 – 2,453; 47,65 – 1,907; 51,93 – 1,760.

Пример 23. Капсулы с пеллетами с кишечнорастворимой оболочкой, содержащие гидразина сульфат в кристаллической форме I.

Получены аналогично примеру 22, но вместо кальция карбоната использовали натрия хлорид.

Полученные капсулы содержали 62,2 мг сульфата гидразина и 3,0 % воды. В процессе производства капсул действующее вещество не претерпевает изменений и, по данным РФА, присутствует в капсулах в виде гидразина сульфата, содержащего более 90 % формы I с характерным набором углов дифракции (2Θ , град, $\pm 0,10$) и соответствующих им межплоскостных расстояний (d , Å, $\pm 0,003$): 14,48 – 6,113; 19,33 – 4,587; 21,56 – 4,118; 22,21 – 3,999; 25,25 – 3,524; 27,50 – 3,241; 28,70 – 3,108; 29,14 – 3,062; 33,42 – 2,679; 36,60 – 2,453; 47,65 – 1,907; 51,93 – 1,760.

Пример 24. Саше с пеллетами с кишечнорастворимой оболочкой, содержащие гидразина сульфат в кристаллической форме I.

Пеллеты получены аналогично примеру 22, но вместо кальция карбоната использовали магния карбонат. Для получения готовой лекарственной формы применяли машину для упаковки порошков в пакеты FPP-2A, на которой происходила фасовка пеллет и их упаковка в пакеты типа саше, формируемые из термосвариваемой светонепроницаемой полимерной пленки. Выход пеллет в саше 95,0 % (230 г). По данным физико-химических испытаний саше содержат 63,3 мг сульфата гидразина и 2,9 % воды.

Пример 25. Фармакологическая активность композиции по изобретению, содержащая гидразин сульфат (ГС) и неорганическую соль щелочноземельного двухвалентного металла (НСДМ) щелочноземельной группы.

В экспериментах по исследованию фармакологической активности композиции по изобретению использовали пеллеты с кишечнорастворимой оболочкой, содержащие гидразин сульфат (ГС) и неорганическую соль двухвалентного металла (НСДМ), щелочноземельной группы, описанные в Примере 20 (перед их помещением в желатиновые капсулы). Фармакологическую активность сравнивали с таковой для сухой механической смеси тех же компонентов, но без использования НСДМ. Для экспериментов использовали опухолевую модель мышины NK/Ly-лимфом и мышей линии C57/black. Композиции были испытаны сразу после приготовления и, затем хранились в одинаковых условиях при 55 °С, в течение 90 суток, после чего были испытаны повторно. Образцы асцита для инокуляции брали на 8-й день роста опухоли у мышей -опухоленосителей (доноров опухолевого трансплантата). Каждый раз опухоль трансплантировали в асцитной форме путем внутрибрюшной инокуляции аликвотами асцита, содержащими 10^7 клеток. Затем животные были случайным образом распределены по 6 животных в каждую группу: (1) группа животных, получавших композицию по изобретению, и содержащую ГС и НСДМ (кальция карбонат) («опыт 1»); (2) группа животных, получавших аналогичную композицию, но содержащую только ГС в том же количестве («опыт 2»); (3) группа животных, получавших аналогичную композицию, но содержащую только НСДМ в том же количестве («опыт 3»); (4) группа животных, получавших аналогичную композицию, но не содержащую ни ГС, ни НСДМ, («контроль» - носитель, изотонический раствор хлорида натрия). Все композиции вводили в виде взвеси в изотоническом растворе хлорида натрия внутрижелудочно через канюлю ежедневно однократно. Лечение начинали через 24 часа после инокуляции опухолевых клеток. Взвесь готовилась прямо перед введением животным. Композиция по изобретению вводилась в дозе 80 мг/кг в расчете на ГС. Объемы вводимых композиций подбирали таким образом, чтобы животные соответствующих групп получали одинаковые дозы ГС и/или НСДМ, соответственно, для последующего корректного сравнения эффектов.

За развитием асцита следили путем взвешивания животных на 14 день после инокуляции опухолевых клеток. Изменение массы тела (накопление опухолевого асцита) выражали в процентах относительно исходного значения, принятого за 100%. Полученные результаты округляли до целых. Результаты представлены в следующей таблице:

Группа	Масса тела относительно исходного, принятого за 100%, проценты
1) ГС и НСДМ («опыт 1»)	112
2) ГС («опыт 2»)	135
3) НСДМ («опыт 3»)	179
4) «контроль» - носитель	180

Как видно из представленных данных, вариант композиции по изобретению проявил большую фармакологическую активность у млекопитающих с опухолями, чем композиции, содержащие гидразин сульфат или неорганическую соль двухвалентного металла по отдельности. При этом композиция, содержащая неорганическую соль этого металла (без ГС) ожидаемо не проявила никакой активности.

Пример 26. Изменения при хранении фармакологической активности композиции по изобретению, содержащей гидразин сульфат (ГС), неорганическую соль двухвалентного металла щелочно-земельной группы.

В качестве композиций по изобретению использовали: гранулят для наполнения капсул, содержащий гидразин сульфат и неорганическую соль двухвалентного металла щелочно-земельной группы и описанный в Примере 21. В качестве композиции сравнения использовалась смесь тех же компонентов, но без использования неорганической соли металла и с содержанием воды 1,8 %. Композиции были испытаны сразу после приготовления и, затем хранились в одинаковых условиях при 55 °С, в течение 90 суток, после чего были испытаны повторно. Испытания и учет результатов фармакологической активности проводили так, как это описано в Примере 25, но дневная доза композиции в пересчете на гидразин сульфат составляла 30 мг/кг. Результаты представлены в следующей таблице:

Наименование фармацевтической композиции	Масса тела относительно исходного, принятого за 100%, проценты	
	После изготовления	После хранения
Композиция с содержанием воды 2,7 %	110	115
Композиция по изобретению с содержанием воды 3,6 %	117	114

Композиция по изобретению с содержанием воды 4,8 %	116	114
Композиция с содержанием воды 6,9 %	119	135
Композиция сравнения	140	160

Пример 27. Изменения при хранении фармакологической активности композиции по изобретению, содержащей гидразин сульфат (ГС), неорганическую соль одновалентного металла щелочной группы.

В качестве композиций по изобретению использовали: пеллеты, полученные так, как это описано в Примере 23 и содержащие гидразин сульфат и неорганическую соль одновалентного металла щелочной группы. В качестве композиции сравнения использовалась смесь тех же компонентов, но без использования неорганической соли металла и с содержанием воды 1,8 %. Композиции были испытаны сразу после приготовления и, затем хранились в одинаковых условиях при 55 °С, в течение 90 суток, после чего были испытаны повторно. Испытания и учет результатов фармакологической активности проводили так, как это описано в Примере 25, но дневная доза композиции в пересчете на гидразин сульфат составляла 30 мг/кг. Результаты представлены в следующей таблице:

Наименование фармацевтической композиции	Масса тела относительно исходного, принятого за 100%, проценты	
	После изготовления	После хранения
Композиция с содержанием воды 2,7 %	111	110
Композиция по изобретению с содержанием воды 4,2 %	116	115
Композиция по изобретению с содержанием воды 5,4 %	112	113
Композиция с содержанием воды 6,9 %	117	121
Композиция сравнения	135	156

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая фармацевтическая композиция, содержащая гидразин сульфат, неорганическую соль металла, выбранную из неорганической соли одновалентного металла, неорганической соли двухвалентного металла или их смеси, по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, и имеющая содержание воды от 2 до 7 мас. %.

2. Твердая фармацевтическая композиция по п. 1, в которой гидразин сульфат представлен в кристаллической форме.

3. Твердая фармацевтическая композиция по п. 2, в которой кристаллическая форма гидразин сульфата представляет собой кристаллическую форму I или кристаллическую форму II гидразин сульфата.

4. Твердая фармацевтическая композиция по п. 2, в которой гидразин сульфат представляет собой смесь кристаллических форм I и II гидразин сульфата.

5. Твердая фармацевтическая композиция по п. 4, в которой смесь кристаллических форм I и II содержит не менее 90% формы I.

6. Твердая фармацевтическая композиция по п.1, в которой фармацевтически приемлемая неорганическая соль металла является солью одновалентного металла.

7. Твердая фармацевтическая композиция по п.1, в которой фармацевтически приемлемая неорганическая соль металла является солью двухвалентного металла.

8. Твердая фармацевтическая композиция по п.1, в которой одна из солей смеси является солью двухвалентного металла.

9. Твердая фармацевтическая композиция по п.7, в которой фармацевтически приемлемая неорганическая соль одновалентного металла выбрана из неорганической соли натрия или неорганической соли калия.

10. Твердая фармацевтическая композиция по п.7, в которой фармацевтически приемлемая неорганическая соль двухвалентного металла выбрана из неорганической соли кальция или неорганической соли магния.

11. Твердая фармацевтическая композиция по п.1, в которой массовое соотношение гидразин сульфата и фармацевтически приемлемой неорганической соли металла или смеси таких солей составляет от 1:1 до 1:8.

12. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-11, в которой фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбрано из фармацевтически

приемлемого разбавителя, вещества, способствующего скольжению, разрыхлителя и связующего вещества.

13. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-11, дополнительно содержащая по меньшей мере один разбавитель, выбранный из глюкозы (декстрозы), крахмала, лактозы, сорбита, маннита, силиконизированных сахаров, силиконизированной трегалозы, моногидрата лактозы, микрокристаллической целлюлозы, порошкообразной целлюлозы, декстрана, силиконизированной микрокристаллической целлюлозы, сахарозы, лактата кальция или их комбинации.

14. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-11, дополнительно содержащая по меньшей мере одно вещество, способствующее скольжению, выбранное из крахмала, талька, кремния диоксида коллоидного, каолина, обезжиренного молочного порошка, макрогола, полисорбата, стеариновой кислоты или ее солей, полисорбата-80, натрия лаурилсульфата или их комбинации.

15. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, дополнительно содержащая по меньшей мере одно связующее вещество, выбранное из крахмального клейстера, желатина, сахарозы, производного альгиновой кислоты, природной камеди, макрогола, производного целлюлозы, повидона, повидон-винилацетата или их комбинации.

16. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-11, дополнительно содержащая по меньшей мере один разрыхлитель, выбранный из поперечно-сшитого повидона, крахмала, метилцеллюлозы, натрия карбоксиметилцеллюлозы, кроскармеллозы, кросповидона, мальтозы, микрокристаллической целлюлозы или их комбинации.

17. Твердая фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая от 15 до 70 мас.% совокупно гидразин сульфата и фармацевтически приемлемой неорганической соли металла или смеси таких солей; от 10 до 60 мас.% разбавителя, от 0,1 до 5 мас.% связующего вещества, от 0,1 до 5 мас.% разрыхлителя.

18. Твердая фармацевтическая композиция по любому из пп.1-17, что указанная фармацевтическая композиция выполнена в виде лекарственной формы, выбранной из таблеток, порошков, гранул, драже, суспензий, пеллет, капсул или саше.

19. Твердая фармацевтическая композиция по п. 18, в которой таблетка покрыта оболочкой.

20. Твердая фармацевтическая композиция по п. 19, в которой таблетка покрыта кишечнорастворимой оболочкой.

21. Применение твердой фармацевтической композиции по любому из п.п. 1-20, для лечения пациента со злокачественной опухолью.