



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 100244

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/4453 (2006.01)

A61K 31/734 (2006.01)

A61K 31/047 (2006.01)

A61K 31/191 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2010 02012	(72) Винахідник(и):	Анталь Іштван (HU), Кішш Дороттъя (HU), Оргован Габор (HU), Штієдль Бернадетт (HU), Зелько Романа (HU), Клебовіч Імре (HU), Носаль Бела (HU)
(22) Дата подання заявки:	22.07.2008	(73) Власник(и):	РІХТЕР ГЕДЕОН НІРТ., Gyomroi ut 19-21, H-1103 Budapest, Hungary (HU)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.12.2012	(74) Представник:	Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	P0700485	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2007/002238 A2, 04.01.2007 WO 2005/084676 A1, 15.09.2005 WO 2005/094825 A1, 13.10.2005 GB 1480175 A, 20.07.1977 WO 00/59508 A1, 12.10.2000 WO 2007/113856 A2, 11.10.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	23.07.2007		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	HU		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.03.2010, Бюл.№ 6		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.12.2012, Бюл.№ 23		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/HU2008/000086, 22.07.2008		

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ГІДРОХЛОРИДУ ТОЛПЕРИЗОНУ З КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузі фармацевтики і стосується фармацевтичних композицій, що містять гідрохлорид толперизону, з контрольованим вивільненням активного агенту, та способу їх одержання. Фармацевтична композиція контрольованого вивільнення відповідно до винаходу містить множинні гранульовані ядра, утворені гідрохлоридом толперизону, природним аніонним полімером, а саме альгінатом натрію або натрієвою сіллю карагену, та ліпофільним наповнювачем, а саме гліцерилпальмітостеаратом або гліцерилбегенатом, гідрофільним матрицетвірним наповнювачем, а саме поліетиленоксидом, який оточує ядра, та іншими фармацевтично прийнятними наповнювачами.

UA 100244 C2

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять гідрохлорид толперизону, з контрольованим вивільненням активного агенту, та способу їх одержання.

Фармацевтична композиція контрольованого вивільнення відповідно до винаходу містить множину гранульованих ядер, утворених натуральним аніонним полімером та ліпофільним наповнювачем, гідрофільним матрице-твірним наповнювачем, що оточує ядра, та іншими фармацевтично прийнятними наповнювачами.

Толперизон є центральним міорелаксантом із значними фармакологічними ефектами.

Підвищена фармакокінетична властивість активного агенту толперизону полягає в прекрасному поглинанні з клубової кишки після орального введення, причому максимальної концентрації плазми (Стх) досягають протягом 0,5-1 години введення, хоча біодоступність складає близько 20 % завдяки значному передсистемному метаболізму. Оскільки дозування толперизону являє собою зазвичай одну таблетку тричі на день, бажаним є склад уповільненого вивільнення "один раз на день", який забезпечує щоденну дозу 450 мг активного агенту гідрохлориду толперизону при застосуванні один раз на день.

Численні патентні заявки та документи стосуються одержання толперизон-умісних фармацевтичних препаратів пролонгованого (затриманого) вивільнення.

В угорській патентній заявці № 208,920 (Sinnreich) подана твердотільна (солідна) уповільнена фармацевтична композиція, причому після орального введення доза композиції залишається у шлунку, забезпечуючи подовжене вивільнення активного агенту, тоді як періодично відбувається очищення шлунку. Зазначена композиція містить гідрофільний набухаючий компонент та карбонат гідроксиду натрію, що вивільняє вуглекислий газ. Вищезгадані компоненти оточені мембраною (полівініловий спирт, складний ефір жирної кислоти поліетиленгліколю). Проте вироблення вуглекислого газу залежить як від значення рН у шлунку, так і, з другого боку, це невігідно з фізіологічного погляду.

Опублікована угорська патентна заявка № P0200669 представляє спосіб одержання оральної композиції подовженої дії, що містить толперизон або його фармацевтично прийнятну сіль. У цьому документі представлено чотири способи одержання пролонгованих (затриманих) композицій. Відповідно до способу активний агент вкритий сумішшю метанолу та розчину синтетичного, напівсинтетичного або натурального гідрогелю у хлороформі в колонці під повітряним потоком; або мікрокапсули, що містять толперизон, суспендуються у водному розчині, насиченому толперизоном. Відповідно до подальшого способу воду додають до гідрогелю, тоді суміш гранулюють, висушують та утворюють масу шляхом змішування гранул з толперизоном, та одержану суміш розбавляють розчином гідрогелю в етанолі. Таким чином одержану масу гранулюють, тоді змішують із таблетувальними наповнювачами, та таблетки стискають. Відповідно до четвертого способу толперизон, лактозу та гідро гель гранулюють водним розчином. Одержаний гранульований матеріал просіюють стеаратом магнію та чистим діоксидом кремнію, тоді гомогенізують та стискають у таблетки. Недоліком цього четвертого способу є те, що використання хлороформу небезпечне для здоров'я.

В опублікованих міжнародних патентних заявках WO 2005/094825 та WO2005/094676 (Sanochemie) подане покриття з контрольованим вивільненням, що містить полімери типу Eudragit. Недоліком процедури є те застарілий спосіб таблетування із застосуванням органічних розчинників.

Нашою метою було запропонувати спосіб одержання пролонгованої фармацевтичної композиції, що містить гідрохлорид толперизону, за допомогою якого недоліки процесів, представлених у технічній літературі, долаються, тоді як переваги відомих рішень залишаються.

Під час наших експериментів гранули, вкриті гідрогелем, втоплюються в ліпофільний наповнювач. Одержані агломерати показані на Фігурі 1. В одержаній гранульованій системі гранули активного агенту склеюються та частково вкриваються гелем, утвореним з аніонного полімеру. Ліпофільний прошарок накладають на гранульовану систему, за допомогою чого гранули додатково склеюються та втоплюються. Гранульована система, утворена гідрогелевим покриттям, має діапазон розмірів частинок 100-800 μm , переважно 200-600 μm . Після накладання ліпофільного прошарку розмір частинок одержаної гранульованої системи варіювався від 200 до 1200 μm , переважно між 300 та 1000 μm . Ядра гранул, втоплені в ліпофільний наповнювач, можуть диспергуватися в гідрофільному матрице-твірному наповнювачі твердої дозованої форми. Ми несподівано виявили, що шляхом застосування ліпофільного та гідрофільного наповнювачів одночасно та шляхом попередньої обробки активного агенту, отримували нову систему контрольованого вивільнення, що забезпечувала одночасно ефекти подовженого розчинення ліпофільних наповнювачів та ефекти обмеження дифузії гідрофільних набухаючих наповнювачів. На Фігурі 2 показано, що таблетки відповідно до винаходу показують подовжене вивільнення активного агенту. Тести на вивільнення

здійснювали із застосуванням пристрою типу Hanson SR8 у середовищі із вивільненням 500 мл, при температурі 37 ± 1 °C pH 1,2. Середовище вивільнення перемішували з роторами зі швидкістю 50 обертів на хвилину. Вміст активного агента зразків, узятих у попередньо визначених точках часу, були виміряні спектрофотометричним аналізом (260 нм).

5 Фармацевтична композиція відповідно до винаходу забезпечує контрольоване вивільнення гідрохлориду толперизону в шлунку та/або верхній частині клубової кишки. Крім вигідного фармакокінетичного профілю та ефекту подовженого вивільнення, додатковою перевагою фармацевтичної композиції відповідно до винаходу є вміст органічної карбонової кислоти. Завдяки вмісту карбонової кислоти хімічний розклад активного агента уповільнюється.

10 Органічна кислота, переважно лимонна кислота, наявна на рівнях у діапазоні 5-15 мас. % загальної ваги композиції.

Композиція відповідно до винаходу показує наступний профіль розчинення: щонайменше 20 %, але не більше за 60 % активного агента вивільняється з композиції протягом 2 годин введення; щонайменше 30 %, але не більше за 70 % активного агента вивільняється з композиції протягом 4 годин введення; щонайменше 40 %, але не більше за 85 % активного агента вивільняється з композиції протягом 6 годин введення; та щонайменше 50 % активного агента вивільняється з композиції протягом 8 годин введення.

Винахід стосується фармацевтичної композиції для контрольованого вивільнення гідрохлориду толперизону, яка містить множинні гранульовані ядра, утворені натуральним аніонним полімером та ліпофільним наповнювачем, гідрофільним матрице-твірним наповнювачем, що оточує ядра, та іншими фармацевтично прийнятними інгредієнтами.

У фармацевтичній композиції відповідно до винаходу натуральний аніонний полімер може являти собою карбомер, карбоксиметилловий крохмаль, натрій-карбоксиметилловий крохмаль, кармелозу, кальцієву сіль кармелози, караген, натрій карагену, поперечно зшити кармелозу, поперечно зшити натрієву сіль кармелози, альгінат натрію або альгінову кислоту. В переважному прикладі здійснення даного винаходу натуральний аніонний полімер являє собою альгінат натрію або альгінову кислоту, та натуральний аніонний полімер наявний у кількості між 0,1-5 мас. % від загальної ваги композиції, а розмір частинок гранульованої ядрової системи варіюється між 100 та 800 μm , більш переважно між 200 та 600 μm .

У фармацевтичній композиції відповідно до винаходу ліпофільний наповнювач може являти собою жирну кислоту, складний ефір жирної кислоти, переважно гліцерил пальмітостеарат, гліцерилбегенат, цетилстеарат, жовтий віск (складний ефір мірицилового спирту), парафін, карибський віск, цетиловий складний ефір, спирт карнаубського воску, гідрогеновану касторову олію, кальційстеарат, цетил(стеарин)спирт, гліцеролмоностеарат, поліетиленглікольстеарат, складний ефір сорбіту та жирної кислоти, стеаринову кислоту, пальмітинову кислоту, простий ефір поліетиленгліколевого жирного спирту, складний ефір жирної кислоти поліетиленгліколю. В подальшому переважному прикладі здійснення винаходу точка плавлення ліпофільного наповнювача нижча за 110 °C та він наявний у композиції на рівнях, що варіюються від 5 до 50 мас. %, бажано 10-30 мас. % на основі загальної маси композиції. Після покриття ліпофільним наповнювачем розмір частинок гранульованої системи становить між 200-1200 μm , переважно між 300-1000 μm .

У фармацевтичній композиції відповідно до винаходу гідрофільний матрице-твірний наповнювач, який наявний у зовнішній фазі, завдяки своїй низькій щільності після набухання забезпечує "рухливі" властивості композиції.

У переважному прикладі здійснення за винаходом гідрофільний матрице-твірний наповнювач, що оточує ядра фармацевтичної композиції, являє собою поліетиленоксид.

У переважному прикладі здійснення за винаходом активний агент фармацевтичної композиції гомогенізується з органічною кислотою, переважно з 5-15 мас./мас. % лимонної кислоти.

Даний винахід також передбачає спосіб одержання фармацевтичної композиції контрольованого вивільнення, що містить гідрохлорид толперизону, який включає наступні етапи: активний агент гранулюють колоїдальним розчином натурального аніонного полімеру, вільного від органічних розчинників, при значення pH 4,5, одержане гранульоване ядро вкривають розплавом ліпофільного наповнювача або будь-яким різновидом його фізичної суміші та гранулюють, тоді вкриті гранульовані ядра змішують з матрице-твірним наповнювачем та іншими наповнювачами, та одержану суміш спресовують у таблетки.

Даний винахід буде далі пояснений детально наступними прикладами, представленими радше для ілюстрації винаходу, ніж для обмеження його обсягу.

Приклад 1 (1000 таблеток)

У подальшому Прикладі 1 подані композиція та одержання фармацевтичного препарату відповідно до винаходу

Інгредієнти	Маса (г)	Кількості у частках мас./мас. (%)	Кількості в остаточних частках мас./мас. (%)
Ядро:			
Гідрохлорид толперизону	450	51,72	54,95
Альгінат натрію	14	1,61	1,71
Демінералізована вода	56	6,44	
Покриття:			
Гліцерил пальмітостеарат	140	16,09	17,09
Зовнішня фаза:			
Поліетиленоксид (висока молекулярна маса)	100	11,49	12,21
Мікрокристалічна целюлоза	100	11,49	12,21
Стеарат магнію	10	1,15	1,22

- 5 Для одержання попередньо оброблених гранульованих ядер активний агент змішують з альгінатом натрію в гранульувальній машині струму Фуко зі швидкістю 1000 обертів на хвилину. Гранульовані ядра можуть одержуватися також шляхом гранулювання активного агента із набухаючим гелем альгінату натрію. Ядра тоді висушують у ексікаторі, або в лотковій сушці чи сушці з рідким шаром при температурі 40 °С до одержання бажаного вмісту вологи, або
- 10 протягом 24 годин. У наступних етапах застосовують фракцію гранульованих ядер, що мають діаметр частинок більший за 100 μm.

- У гранульувальній машині струму Фуко типу Stephan UMC-5 гліцерил пальм ітостеарат розплавляють шляхом нагрівання до певної температури вище за точку плавлення (58 °С). Гранульовану систему, що має температуру 2-8 °С, виливають у розплавлений
- 15 гліцерилпальмітостеарат при перемішуванні. Фракцію вкритих ядер, що мають розмір частинок між 200 та 1000 діл, змішують з інгредієнтами зовнішньої фази у гомогенізаторі при низьких обертах на хвилину. Таким чином одержану суміш тоді стискають у таблетки у таблетувальній машині Diaf excenter, застосовуючи 15 мм-ву форму.

Приклад 2 (1000 таблеток)

- 20 У наступному Прикладі 2 представлені композиція та одержання фармацевтичної композиції подовженого вивільнення, що містить гранульовані ядра попередньо обробленого активного агента.

Інгредієнти	Маса (г)	Кількості у частках мас./мас. (%)	Кількості в остаточних частках мас./мас. (%)
Ядро:			
Гідрохлорид толперизону	450	51,72	54,95
Альгінат натрію	14	1,61	1,71
Демінералізована вода	56	6,44	
Покриття:			
Гліцерилпальмітостеарат	140	16,09	17,09
Зовнішня фаза:			
Поліетиленоксид (висока молекулярна маса)	100	11,49	12,21
Мікрокристалічна целюлоза	100	11,49	12,21
Стеарат магнію	10	1,15	1,22

- 25 Фармацевтичну композицію одержують за Прикладом 1, за винятком того, що гранульовані ядра активного агента, попередньо оброблені альгінатним гелем, висушують після гранулювання у мікрохвильовій вакуумній сушці типу Collette до вмісту вологи 1 %.

Приклад 3 (1000 таблеток)

- 30 У наступному Прикладі 3 подано композицію та одержання фармацевтичної композиції подовженого вивільнення.

Інгредієнти	Маса (г)	Кількості у частках мас./мас. (%)	Кількості в остаточних частках мас./мас. (%)
Ядро:			
Гідрохлорид толперизону	450	48,91	51,78
Лимонна кислота	50	5,43	5,75
Альгінат натрію	14	1,52	1,61
Демінералізована вода	56	6,09	
Покриття:			
Гліцерилпальмітостеарат	140	15,22	16,11
Зовнішня фаза:			
Поліетиленоксид (висока молекулярна маса)	100	10,87	11,51
Мікрокристалічна целюлоза	100	10,87	11,51
Стеарат магнію	10	1,09	1,15

Гранульовані ядра одержують відповідно до Прикладу 1, за винятком того, що перед гранулюванням активного агенту ядра гомогенізують лимонною кислотою.

5 Приклад 4 (1000 таблеток)

Наступний Приклад 4 подає композицію та одержання фармацевтичної композиції подовженого вивільнення відповідно до винаходу.

Інгредієнти	Маса (г)	Кількості у частках мас./мас. (%)	Кількості в остаточних частках мас./мас. (%)
Ядро:			
Гідрохлорид толперизону	450	52,33	55,62
Натрієва сіль карагену	4	0,47	0,49
Демінералізована вода	56	6,51	
Покриття:			
Гліцерилпальмітостеарат	140	16,28	17,31
Зовнішня фаза:			
Поліетиленоксид (висока молекулярна маса)	100	11,63	12,36
Мікрокристалічна целюлоза	100	11,63	12,36
Стеарат магнію	10	1,16	1,24

10 Фармацевтичну композицію одержують відповідно до Прикладу 1, крім того, що. замість альгінату натрію, використовують натрієву сіль карагену.

Приклад 5 (1000 таблеток)

Наступний Приклад 5 описує композицію та одержання фармацевтичної композиції подовженого вивільнення відповідно до винаходу.

15

Інгредієнти	Маса (г)	Кількості у частках мас./мас. (%)	Кількості в остаточних частках мас./мас. (%)
Ядро:			
Гідрохлорид толперизону	450	56,25	60,08
Альгінат натрію	14	1,75	1,87
Демінералізована вода	56	7,00	
Покриття:			
Гліцерилпальмітостеарат	70	8,75	9,35
Зовнішня фаза:			
Поліетиленоксид (висока молекулярна маса)	100	12,50	13,35
Мікрокристалічна целюлоза	100	12,50	13,35
Стеарат магнію	10	1,25	1,34

Процедуру, описану в Прикладі 1, здійснюють для одержання гранульованих ядер.

Приклад 6 (1000 таблеток)

Приклад 6 описує композицію та одержання фармацевтичної композиції подовженого вивільнення відповідно до винаходу.

Інгредієнти	Маса (г)	Кількості у частках мас./мас. (%)	Кількості в остаточних частках мас./мас. (%)
Ядро:			
Гідрохлорид толперизону	450	44,55	46,92
Альгінат натрію	14	1,39	1,46
Демінералізована вода	56	5,54	
Покриття:			
Гліцерилпальмітостеарат	280	27,72	29,20
Зовнішня фаза:			
Поліетиленоксид (висока молекулярна маса)	100	9,90	10,43
Мікрокристалічна целюлоза	100	9,90	10,43
Стеарат магнію	10	0,99	1,04

5 Процедура згідно з Прикладом 1 здійснюють для одержання гранульованих ядер.

Приклад 7 (1000 таблеток)

Приклад 7 описує композицію та одержання фармацевтичної композиції подовженого вивільнення за винаходом.

Інгредієнти	Маса (г)	Кількості у частках мас./мас. (%)	Кількості в остаточних частках мас./мас. (%)
Ядро:			
Гідрохлорид толперизону	450	42,06	44,16
Альгінат натрію	14	1,31	1,37
Демінералізована вода	56	5,23	
Покриття:			
Гліцерилпальмітостеарат	140	13,08	13,74
Зовнішня фаза:			
Поліетиленоксид (висока молекулярна маса)	300	28,04	29,44
Мікрокристалічна целюлоза	100	9,35	9,81
Стеарат магнію	10	0,93	0,98

10

Одержання здійснене за Прикладом 1, крім того, що зовнішня фаза містить більше поліетиленоксиду для одержання "рухливої" властивості. Після набухання поліетиленоксид, завдяки своїй низькій щільності, гідродинамічно стабілізує фармацевтичний продукт. "Рухлива" властивість означає, що таблетка плаває на поверхні шлункового соку через 5 хвилин введення та цей рух утримується протягом 8 годин тесту вивільнювання.

15

Приклад 8 (1000 таблеток)

Наступний Приклад 8 описує композицію та одержання фармацевтичної композиції подовженого вивільнення відповідно до винаходу.

Інгредієнти	Маса (г)	Кількості в масових частках (%)	Кількості в остаточних масових частках (%)
Ядро:			
Гідрохлорид толперизону	450	51,72	54,95
Альгінат натрію	14	1,61	1,71
Демінералізована вода	56	6,44	
Покриття:			
Гліцерилпальмітостеарат	140	16,09	17,09
Зовнішня фаза:			
Поліетиленоксид (низька молекулярна маса)	100	11,49	12,21
Мікрокристалічна целюлоза	100	11,49	12,21
Стеарат магнію	10	1,15	1,22

20

Процедуру, описану в Прикладі 1, здійснюють для одержання гранульованих ядер.

Приклад 9 (1000 таблеток)

Наступний Приклад 9 описує композицію та одержання фармацевтичної композиції подовженого вивільнення відповідно до винаходу.

5

Інгредієнти	Маса (г)	Кількості в масових частках (%)	Кількості в остаточних масових частках (%)
Ядро:			
Гідрохлорид толперизону	450	51,72	54,95
Альгінат натрію	14	1,61	1,71
Демінералізована вода	56	6,44	
Покриття:			
Гліцерилпальмітостеарат	140	16,09	17,09
Зовнішня фаза:			
Поліетиленоксид (висока молекулярна маса)	50	5,75	6,11
Поліетиленоксид (низька молекулярна вага)	50	5,75	6,11
Мікрокристалічна целюлоза	100	11,49	12,21
Стеарат магнію	10	1,15	1,22

Гранульовані ядра одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1.

Приклад 10 (1000 таблеток)

Наступний приклад 10 описує композицію та одержання фармацевтичної композиції подовженого вивільнення відповідно до винаходу.

10

Інгредієнти	Маса (г)	Кількості в масових частках (%)	Кількості в остаточних масових частках (%)
Ядро:			
Гідрохлорид толперизону	450	51,72	54,95
Альгінат натрію	14	1,61	1,71
Демінералізована вода	56	6,44	
Покриття:			
Гліцерилпальмітостеарат	140	16,09	17,09
Зовнішня фаза:			
Поліетиленоксид (висока молекулярна маса)	100	11,49	12,21
Моногідрат лактози	100	11,49	12,21
Стеарат магнію	10	1,15	1,22

Гранульовані ядра одержують відповідно до процедури, описаної у Прикладі 1.

Приклад 11 (1000 капсул)

Наступний Приклад 11 описує одержання фармацевтичної композиції подовженого вивільнення, що містить попередньо оброблені гранули активного агента.

15

Інгредієнти	Маса (г)	Кількості в масових частках (%)	Кількості в остаточних масових частках (%)
Ядро:			
Гідрохлорид толперизону	450	58,44	62,59
Альгінат натрію	14	1,82	1,95
Демінералізована вода	56	7,27	
Покриття:			
Гліцерилпальмітостеарат	140	18,18	19,47
Зовнішня фаза:			
Поліетиленоксид (висока молекулярна маса)	100	12,99	• 13,91
Стеарат магнію	10	1,30	1,39

Композицію одержують відповідно до Прикладу 1 з тією різницею, що розмір частинок попередньо обробленого активного агента, вкритих гліцерилпальмітостеаратом, становить такий у широкому діапазоні 500-800 μm . Одержаними вкритими гранулами, розмір частинок яких варіюється від 800 до 1200 μm , наповнюють тверді желатинові капсули 000 розміру.

5 Приклад 12 (1000 капсул)

Приклад 12 описує композицію та одержання фармацевтичної композиції подовженого вивільнення відповідно до винаходу.

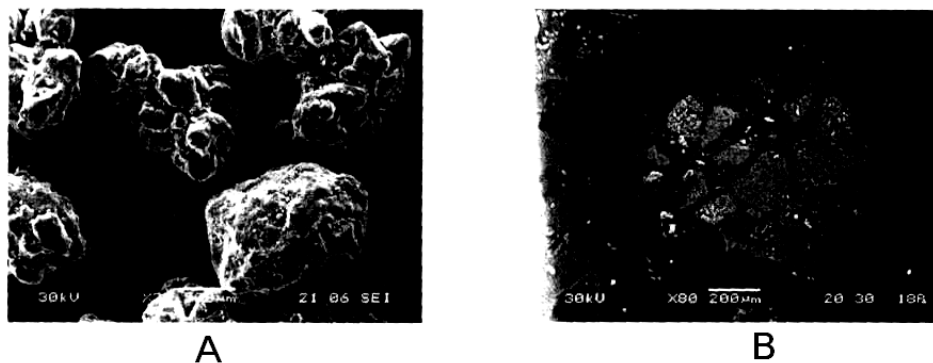
Інгредієнти	Маса (г)	Кількості в масових частках (%)	Кількості в остаточних масових частках (%)
Ядро:			
Гідрохлорид толперизону	450	51,72	54,95
Альгінат натрію	14	1,61	1,71
Демінералізована вода	56	6,44	
Покриття:			
Гліцерилбегенат	140	16,09	17,09
Зовнішня фаза:			
Поліетиленоксид (висока молекулярна маса)	100	11,49	12,21
Мікрокристалічна целюлоза	100	11,49	12,21
Стеарат магнію	10	1,15	1,22

10 Гранульовані ядра одержують відповідно до процедури, описаної у Прикладі 1.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

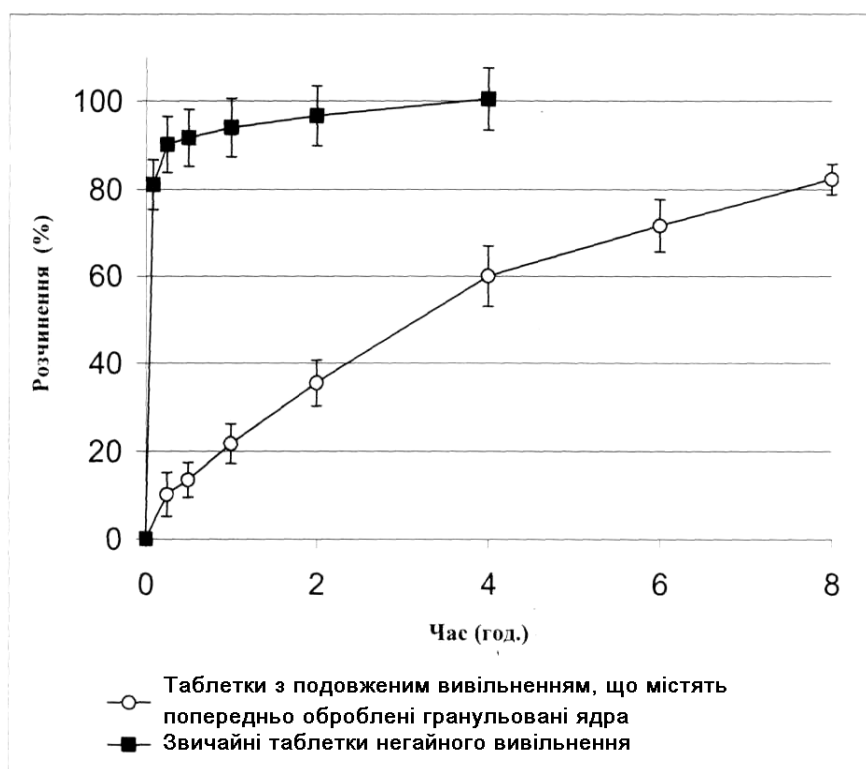
1. Фармацевтична композиція контрольованого вивільнення для введення гідрохлориду толперизону, яка містить множинні гранульовані ядра, утворені гідрохлоридом толперизону, природним аніонним полімером, а саме альгінатом натрію або натрієвою сіллю карагену, та ліпофільним наповнювачем, а саме гліцерилпальмітостеаратом або гліцерилбегенатом, гідрофільним матрицетвірним наповнювачем, а саме поліетиленоксидом, який оточує ядра, та іншими фармацевтично прийнятними наповнювачами.
2. Фармацевтична композиція контрольованого вивільнення за п. 1, яка **відрізняється** тим, що природний аніонний полімер застосовують у кількості 0,1-5 мас. % від загальної маси композиції.
3. Фармацевтична композиція контрольованого вивільнення за будь-яким з пп. 1-2, яка **відрізняється** тим, що розмір частинок гранульованої системи, утвореної природним аніонним полімером, знаходиться у діапазоні 100-800 мкм.
4. Фармацевтична композиція контрольованого вивільнення за п. 1, яка **відрізняється** тим, що точка плавлення ліпофільного наповнювача нижча за температуру 110 °C.
5. Фармацевтична композиція контрольованого вивільнення за п. 4, яка **відрізняється** тим, що масове співвідношення ліпофільного наповнювача до загальної маси композиції складає від 5 до 50 мас./мас. %.
6. Фармацевтична композиція контрольованого вивільнення за п. 4, яка **відрізняється** тим, що масове співвідношення ліпофільного наповнювача до загальної маси композиції складає від 10 до 30 мас./мас. %.
7. Фармацевтична композиція контрольованого вивільнення за п. 6, яка **відрізняється** тим, що розмір частинок гранульованої системи після покриття ліпофільним наповнювачем знаходиться у діапазоні 200-1200 μm .
8. Фармацевтична композиція контрольованого вивільнення за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що додатково містить органічну кислоту.
9. Фармацевтична композиція контрольованого вивільнення за п. 8, яка **відрізняється** тим, що як органічну кислоту містить лимонну кислоту.
10. Фармацевтична композиція контрольованого вивільнення за п. 9, яка **відрізняється** тим, що кількість лимонної кислоти знаходиться в діапазоні від 5 до 15 мас. % від загальної маси композиції.
11. Спосіб одержання фармацевтичної композиції відповідно до будь-якого з пп. 1-9, який включає наступні етапи: активний агент гранулюють колоїдним розчином природного аніонного полімеру, що не містить органічних розчинників, при значенні pH 4,5, отримане гранульоване ядро вкривають розплавом ліпофільного наповнювача або будь-яким різновидом його фізичної

суміші та гранулюють, тоді отримані вкриті гранульовані ядра змішують з матрице-твірним наповнювачем та іншими наповнювачами, та отриману суміш пресують у таблетки.



SEM малюнок гранул активного агента попередньо оброблених покриттям
(A: агрегати гранул B: поперечний переріз гранули))

Фіг. 1



Подовжене вивільнення активного агента з таблеток відповідно до винаходу,
що містять попередньо оброблені гранули активного агента

Фіг. 2

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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